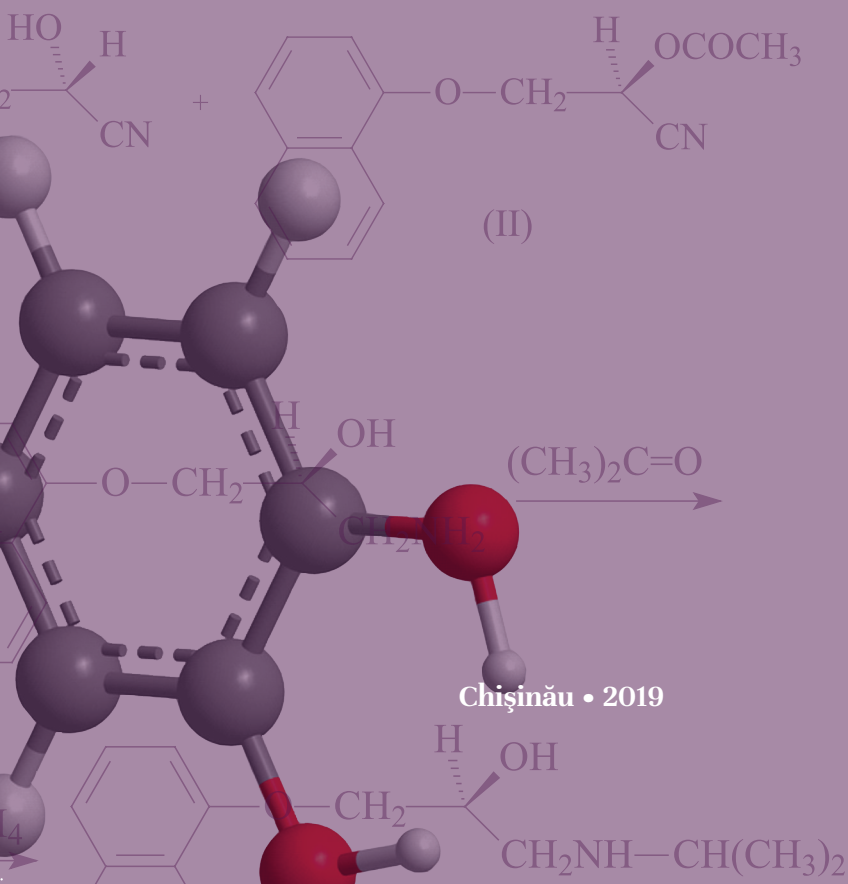


CONSTANTIN CHEPTĂNARU

# CHIMIE ORGANICĂ



Chișinău • 2019

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

FACULTATEA DE FARMACIE  
CATEDRA CHIMIE GENERALĂ

CONSTANTIN CHEPTĂNARU

# CHIMIE ORGANICĂ

Aprobat la ședința:

Catedrei chimie generală (proces verbal nr.10 din 08.02.2019)

Comisiei metodice de profil ”Farmacie”(proces verbal nr. 2  
din.05.03.2019)

Consiliului de management al calității (proces verbal nr. 3  
din 06.03. 2019)

**Autor:**

**Constantin Cheptănar**, doctor în științe chimice, conferențiar  
universitar.

**Recenzenți:**

**Vladimir Valica**, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor  
universitar, șef Catedră de chimie farmaceutică și toxicologică,  
USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Ion Șanțevoi**, doctor în științe chimice, conferențiar universitar,  
Catedra chimie generală, USMF „Nicolae Testemițanu”.

---

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

**Cheptănar, Constantin.**

Chimie organică: [pentru uzul studenților] / Constantin Cheptănar;  
Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Fac. de  
Farmacie, Catedra Chimie Generală. – Chișinău : S. n., 2019 (Tipogr.  
„Print Caro”). – 448 p.

Bibliogr.: p. 447-448 (21 tit.). – 130 ex.

ISBN 978-9975-56-708-4.

547(075.8)

C 41

---

## CUPRINS

PREFAȚĂ .....	9
1. OBIECTUL CHIMIEI ORGANICE .....	11
2. METODE DE PURIFICARE ȘI ANALIZĂ A COMPUȘILOR ORGANICI .....	14
3. ANALIZA COMPUȘILOR ORGANICI .....	18
4. METODE SPECTRALE DE ANALIZĂ A COMPUȘILOR ORGANICI .....	22
4.1. Spectre electronice (UV-VIS).....	23
4.2. Spectroscopia în infraroșu (spectre IR).....	25
4.3. Rezonanța magnetică nucleară (spectre RMN).....	28
4.4. Spectrofotometrie de masă.....	32
5. CARACTERISTICA GENERALĂ A COMPUȘILOR ORGANICI.....	34
5.1. Clasificarea compușilor organici .....	34
5.2. Nomenclatura compușilor organici .....	37
5.3. Hibridizarea orbitalilor atomici și natura legăturilor chimice în compuși organici .....	40
6. INFLUENȚA RECIPROCĂ A ATOMILOR ÎN MOLECULE. CONJUGAREA ȘI STAREA AROMATICĂ .....	44
6.1. Sisteme conjugate cu catenă deschisă .....	44
6.2. Sisteme conjugate cu catenă ciclică. Aromaticitatea.....	46
6.3. Polarizarea legăturii covalente. Efectele electronice.....	49
6.3.1. Efectul inductiv (I-efect) .....	49
6.3.2. Efectul electronic mezomer (M efect).....	51
6.4. Importanța pentru biologie și pentru farmacie a cunoașterii efectelor electronice .....	52
7. STRUCTURA, CONFORMAȚIA ȘI STEREOIZOMERIA COMPUȘILOR ORGANICI.....	54
7.1. Izomeria compușilor organici.....	54
7.2. Izomeria spațială.....	55
7.2.1. Izomeria geometrică.....	56
7.2.2. Izomeria optică (stereoizomeria).....	59
7.2.3. Stabilirea configurației enantiomerilor.....	60
7.2.4. Izomeria de conformație.....	64
7.2.5. Conformația compușilor ciclici.....	66
7.2.6. Sinteza asimetrică.....	68
7.2.7. Stereospecificitatea substanțelor medicamentoase.....	71
7.3. Importanța stereoizomeriei pentru biologie și farmacie.....	77

8. PROPRIETĂȚILE ACIDE ȘI BAZICE ALE COMPUȘILOR ORGANICI. NOȚIUNI DE REACTIVITATE A COMPUȘILOR ORGANICI.....	79
8.1. Aciditatea compușilor organici .....	79
8.2. Bazicitatea compușilor organici .....	82
8.3. Noțiuni de reactivitate a compușilor organici și mecanisme de reacții .....	85
8.4. Clasificarea reacțiilor și reagenților organici.....	87
8.5. Influența factorului steric asupra reacțiilor organice.....	92
9. HIDROCARBURI SATURATE (ALCANI ȘI CICLOALCANI).....	94
9.1. Metode de obținere.....	95
9.2. Proprietățile fizice și chimice .....	97
9.3. Importanța alcanilor și cicloalcanilor .....	103
10. ALCHENE .....	104
10.1. Metode de obținere.....	105
10.2. Proprietățile chimice .....	107
10.3. Importanța alchenelor și utilizare.....	114
11. DIENE ȘI POLIENE.....	115
11.1. Metode de obținere.....	115
11.2. Particularitățile proprietăților chimice.....	116
11.3. Importanța dienelor și polienelor. Utilizare.....	118
12. ALCHINE .....	120
12.1. Metode de obținere.....	120
12.2. Proprietățile chimice .....	121
12.3. Importanța alchinelor și utilizare.....	123
13. ARENE.....	124
13.1. Arene mononucleare.....	124
13.1.1. Metode de obținere.....	124
13.1.2. Proprietăți fizice și chimice.....	126
14. ARENE POLINUCLEARE CU CICLURI CONDENSATE.....	136
14.1. Naftalina .....	136
14.2. Antracenu și fenantrenul .....	139
14.3. Importanța arenelor și utilizare .....	140
15. DERIVAȚII HALOGENAȚI .....	141
15.1. Compuși halogenați saturați (halogenalcani) .....	141
15.1.1. Metode de obținere.....	141
15.1.2. Proprietățile fizice și chimice .....	143
15.2. Compuși halogenați nesaturați .....	149
15.3. Compuși halogenați cu inele aromatice .....	151
15.3.1. Compușii halogenați benzilici (arilalchilhalogenuri).....	151
15.3.2. Compușii halogenați aromatici (halogenarene).....	152
15.4. Importanța compușilor halogenați.....	153

16. COMPUȘI HIDROXILICI .....	156
16.1. Alcooli monohidroxilici .....	156
16.1.1. Metode de obținere .....	157
16.1.2. Structura și reactivitatea. Proprietățile chimice .....	160
16.1.3. Reprezentanții mai importanți .....	165
16.2. Alcooli di- și polihidroxilici .....	166
16.2.1. Metode de preparare .....	167
16.2.2. Proprietăți chimice .....	168
16.2.3. Reprezentanții mai importanți .....	170
16.3. Fenoli monohidroxilici .....	170
16.3.1. Metode de obținere .....	170
16.3.2. Proprietăți fizice și chimice .....	171
16.3.3. Reprezentanți mai importanți .....	175
16.4. Fenoli di- și polihidroxilici .....	175
16.5. Tioalcooli (Tioli) .....	179
16.6. Eteri .....	180
16.6.1. Metode de obținere .....	181
16.6.2. Proprietăți fizice și chimice .....	181
17. COMPUȘI CARBONILICI .....	183
17.1. Compuși monocarbonilici saturați .....	184
17.1.1. Metode de obținere .....	184
17.1.2. Proprietățile fizice și chimice .....	185
17.2. Aldehyde și cetone aromatice .....	197
17.2.1. Metode de obținere .....	197
17.2.2. Proprietățile chimice .....	198
17.3. Importanța aldehydelor și cetonelor. Utilizarea .....	200
18. ACIZII CARBOXILICI ȘI DERIVAȚII LOR FUNCȚIONALI .....	202
18.1. Acizii monocarboxilici .....	203
18.1.1. Metode de obținere .....	203
18.1.2. Proprietățile fizice și chimice .....	204
18.1.3. Reprezentanții mai importanți .....	207
18.2. Acizii dicarboxilici .....	208
18.2.1. Metode de obținere .....	208
18.2.2. Proprietățile fizice și chimice .....	209
18.2.3. Reprezentanții mai importanți .....	210
19. DERIVAȚII FUNCȚIONALI AI ACIZILOR CARBOXILICI .....	212
19.1. Halogenurile acizilor carboxilici (halogenanhidride) .....	213
19.2. Anhidridele acizilor carboxilici .....	214
19.3. Esterii acizilor carboxilici .....	216
19.3.1. Obținere și proprietăți .....	216
19.3.2. Reprezentanți principali. Importanța .....	218
19.4. Amidele acizilor carboxilici .....	220

20. AMINE.....	223
20.1. Metode de obținere.....	223
20.2. Proprietățile fizice și chimice.....	226
20.3. Aminoalcooli.....	231
20.4. Aminofenoli.....	232
21. AZO- ȘI DIAZOCOMBINAȚII.....	234
21.1. Săruri de arendiazoniu.....	234
21.1.1. Metode de obținere.....	234
21.1.2. Proprietăți chimice.....	235
22. COMPUȘI AZOICI (AZODERIVAȚI).....	238
23. ACIZI CARBOXILICI HETEROFUNȚIONALI.....	241
23.1. Acizi carboxilici halogenați.....	241
23.1.1. Metode de obținere.....	241
23.1.2. Proprietățile fizice și chimice.....	242
23.2. Acizi hidroxilici (hidroxiacizi).....	244
23.2.1. Metode de obținere.....	244
23.2.2. Proprietățile fizice și chimice.....	245
23.2.3. Reprezentanți mai importanți.....	246
23.3. Acizi fenol-carboxilici.....	248
23.4. Aminoacizi.....	249
23.4.1. Metode de obținere.....	250
23.4.2. Proprietățile fizice și chimice.....	251
23.4.3. Reprezentanți.....	253
23.5. Oxoacizi (Aldehidoacizi și cetoacizi).....	254
23.5.1. Metode de obținere.....	255
23.5.2. Proprietățile chimice.....	256
24. $\alpha$ -AMINOACIZII PROTEINOGENI. PEPTIDE.....	261
24.1. Clasificarea $\alpha$ -aminoacizilor:.....	261
24.2. Proprietățile acido-bazice și structura bipolară.....	264
24.3. Reacțiile analitice ale $\alpha$ -aminoacizilor.....	265
24.4. Reacții calitative de identificare ale $\alpha$ -aminoacizilor.....	267
24.5. Reacțiile $\alpha$ -aminoacizilor cu importanță biologică.....	268
24.6. Peptide. Structura. Hidroliza și analiza peptidelor.....	272
24.7. Sinteza chimică a peptidelor.....	274
24.8. Reprezentanți.....	275
25. HIDRAȚI DE CARBON (GLUCIDE).....	277
25.1. Monozaharide.....	277
25.1.1. Clasificarea, structura și stereozomeria monozaharidelor.....	277
25.1.2. Ciclo-oxo-tautomeria monozaharidelor.....	280
25.1.3. Proprietăți chimice.....	283
25.2. Oligo- și polizaharide.....	289

25.2.1. Dizaharide reducătoare .....	289
25.2.2. Dizaharide nereducătoare .....	292
25.3. Polizaharide .....	294
25.3.1. Homopolizaharide .....	294
25.3.2. Heteropolizaharide .....	300
26. COMPUȘI HETEROCICLICI AROMATICI .....	303
26.1. Clasificarea și nomenclatura compușilor heterociclici .....	303
26.2. Aromaticitatea heterociclicilor .....	304
26.3. Compuși heterociclici pentaatomici cu un heteroatom .....	306
26.3.1. Metode de obținere .....	307
26.3.2. Proprietăți chimice .....	308
26.3.3. Derivații funcționali mai importanți .....	310
26.4. Compuși heterociclici pentaatomici cu doi heteroatomi (azoli) .....	317
26.4.1. Proprietăți fizice și chimice .....	318
26.4.2. Derivații mai importanți .....	319
26.5. Compuși heterociclici hexaatomici cu un heteroatom .....	322
26.5.1. Grupa piridinei .....	322
26.5.1.1. Proprietăți fizice și chimice .....	323
26.5.1.2. Derivații piridinici cu grupe funcționale .....	324
26.5.1.3. Derivații piridinei cu inele condensate .....	327
26.5.2. Grupa piranului .....	331
26.5.3. Grupa benzopiranului .....	332
26.6. Compușii heterociclici din șase atomi cu doi heteroatomi .....	334
26.6.1. Grupa pirimidinei .....	335
26.6.2. Grupa pirazinei .....	338
26.7. Compușii heterociclici cu inele condensate .....	340
26.7.1. Grupa purinei .....	340
26.7.2. Grupa pteridinei .....	345
26.7.3. Grupa benzopteridinei .....	348
27. ALCALOIZI .....	350
27.1. Alcaloizi cu nucleu piridinic sau piperidinic .....	350
27.2. Alcaloizi cu nuclee chinolinice și izochinolinice .....	351
27.3. Alcaloizii tropanului .....	353
27.4. Alcaloizi indolici .....	354
27.5. Alcaloizi, derivați ai acidului lisergic .....	355
28. NUCLEOZIDE, NUCLEOTIDE, ACIZI NUCLEICI .....	356
28.1. Baze nucleice (azotate) .....	356
28.2. Nucleozide .....	359
28.3. Nucleotide .....	360
28.4. Acizi nucleici .....	363
28.4.1. Structura primară și secundară a acizilor nucleici .....	363
28.4.2. Nucleotidpolifosfați. Coenzime nucleotidice .....	366



29. LIPIDE HIDROLIZABILE.....	371
29.1. Lipide simple (triacilgliceroli) .....	371
29.1.1. Proprietăți chimice .....	373
29.1.2. Ceruri, spănuri și tvinuri.....	376
29.2. Lipide complexe .....	376
29.2.1. Fosfolipide.....	377
29.2.2. Proprietăți chimice .....	378
29.2.3. Sfingolipide și glicolipide.....	381
29.2.4. Eicosanoide .....	382
30. COMPUȘI NATURALI CU SCHELET POLIIZOPRENIC .....	384
30.1. Terpenoide.....	385
30.1.1. Monoterpenoide aciclice .....	385
30.1.2. Monoterpenoide monociclice .....	387
30.1.3. Terpene și terpenoide biciclice .....	389
30.1.4. Sesquiterpenoide .....	391
30.1.5. Diterpenoide (C <sub>20</sub> ) .....	392
30.1.6. Triterpenoide (C <sub>30</sub> ).....	393
30.1.7. Caroteni. Carotinoide .....	394
30.1.8. Aspectul chimic al vederii .....	395
31. STEROIDE.....	397
31.1. Steroli .....	399
31.2. Acizi biliari .....	400
31.3. Hormoni steroizi.....	402
31.4. Cardisteroide (glicozidele cardiotonice) .....	405
32. METABOLISMUL SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE (ASPECTUL CHIMIC).....	407
32.1. Reacții din faza I a biotransformărilor .....	410
32.1.1. Reacții de hidroliză.....	410
32.1.2. Reacții de oxidare.....	413
32.1.3. Reacții de reducere .....	425
32.2. Reacții din faza a II-a biotransformărilor.....	427
32.2.1. Conjugarea cu acidul glucuronic (glucuronidarea) .....	428
32.2.2. Conjugarea cu acidul sulfuric (Sulfatarea).....	431
32.2.3. Conjugarea cu aminoacizi .....	432
32.2.4. Conjugarea cu glutation.....	433
32.2.4. Acetilarea .....	435
32.2.5. Metilarea .....	437
32.3. Metabolismul și proiectarea medicamentelor. Promedicamente.....	438
32.4. Importanța biotransformării medicamentelor în medicină și farmacie.....	445
BIBLIOGRAFIE.....	447

## PREFAȚĂ

Chimia Organică este o disciplină fundamentală în cadrul învățământului farmaceutic universitar, deoarece toate procesele metabolice din organismele vii sunt transformări chimice, în principal organice, iar interacțiunile organismului cu medicamentele și cu alte preparate respectă legile chimiei.

Prezenta lucrare este un curs de chimie organică care oferă noțiunile necesare pentru însușirea disciplinelor cu profil de chimie și medico-biologic. Din acest punct de vedere, manualul este adresat studenților în farmacie, dar poate fi utilizat și de cadrele didactice, doctoranzi în domeniul științelor farmaceutice de studenții de la facultățile de chimie, medicină și biologie, interesați în dobândirea noțiunilor de chimie necesare la înțelegerea proceselor fiziologice și biochimice la nivel molecular.

La baza manualului sunt puse, în formă creativ combinată, cursurile de prelegeri ținute de autor timp de peste două decenii în fața studenților de la facultățile de farmacie și medicină de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Moldova.

În prima parte a manualului sunt expuse noțiunile generale referitoare la analiza, structura și reactivitatea compușilor organici: clasificarea, legăturile chimice, influențele reciproce ale atomilor în moleculă, acizi și baze în chimia organică precum și analiza structurală organică. Un loc aparte ocupă stereoizomeria și aspectele stereochemice ale structurii și reactivității compușilor organici, având în vedere importanța acestora legate de chiralitatea compușilor organici, prezentate în concordanță cu înțelegerea proceselor biochimice și a interacțiunilor substanță bioactivă – receptor.

În următoarele capitole materialul este expus ținând cont de clasificarea compușilor organici, cu o prezentare mai detaliată a principalelor tipuri de reacții chimice caracteristice compușilor organici: substituția radicalică la alcani, adiția electrofilă la alchene, substituția electrofilă la arene, substituția nucleofilă și eliminare la compușii halogenați, adiția nucleofilă la compușii carbonilici etc. Prezentarea principalelor clase de compuși organici debutează cu prezentarea hidrocarburilor saturate, nesaturate și aromatice. Cu toate că pentru domeniul farmaceutic acestea nu prezintă un interes deosebit, am considerat ca importante procesele prin care legăturile carbon-heteroatom pot fi înlocuite cu legături carbon-hidrogen sau carbon-

carbon. În acest fel, metodele de sinteză și proprietățile hidrocarburilor sunt utile din punctul de vedere al chimiei farmaceutice, contribuind la înțelegerea modului în care, în anumite etape ale sintezei unei substanțe medicamentoase, grupele funcționale pot fi introduse sau îndepărtate din moleculă.

Urmează prezentarea claselor de compuși organici monofuncționali: derivați halogenați, compuși hidroxilici, eteri și analogii lor cu sulf, compuși carbonilici, compuși carboxilici, compuși organici cu azot. Un loc deosebit îl ocupă compușii organici polifuncționali de origine naturală cum sunt hidrații de carbon,  $\alpha$ -aminoacizii proteinogeni și derivații acestora, lipidele hidrolizabile și nehidrolizabile, acizii nucleici etc.

Un capitol important este dedicat compușilor heterociclici și derivaților lor funcționali, în special celor ce și-au găsit răspândire și aplicare în calitate de compuși fiziologic activi și preparate medicamentoase.

Pentru o înțelegere mai bună a materialului, pentru toate clasele de substanțe este respectată sistematizarea tradițională: definiție și clasificare, nomenclatură, metode de obținere, structură și izomerie, proprietăți fizice și chimice, derivații mai importanți, indicându-se activitatea biologică, care prezintă importanță din punct de vedere al disciplinelor de specialitate.

Calitatea materialului prezentat în această formă ar putea fi apreciată de cititori inițiați în domeniul chimiei organice și sper să se dovedească util celor cărora le este destinat pentru studiul și înțelegerea chimiei organice.

Autorul contează pe sugestiile și observațiile făcute pe marginea celor expuse în manualul de față ca fiind importante pentru îmbunătățirea materialului care ar putea constitui subiectul unor noi apariții editoriale.

*Autorul*

## 1. OBIECTUL CHIMIEI ORGANICE

Deși compușii organici și multe dintre reacțiile lor se folosesc de mii de ani, chimia organică ca știință s-a format abia la mijlocul sec. XIX, când au avut loc descoperiri importante în domeniul compușilor naturali.

Denumirea de chimie organică a fost folosită pentru prima oară de către chimistul suedez J. Berzelius (1808) în tratatul său de chimie în care afirma că „Chimia organică este o știință așa de particulară, încât atunci când un chimist trece de la studiul substanțelor anorganice la acela al substanțelor organice, el pășește pe un teren cu totul nou”.

Prima sistematizare științifică în domeniul chimiei organice a fost teoria radicalilor. Conform acesteia, moleculele sunt alcătuite din particule sau grupe de atomi, numite radicali, cu sarcină de semn opus și care pot trece dintr-o moleculă în alta fără schimbări. Teoria radicalilor a explicat unele proprietăți și chiar a prezis existența unor substanțe organice necunoscute până atunci, însă nu era în stare să argumenteze teoretic unele fenomene, de exemplu, cum poate fi substituit în molecule hidrogenul printr-un element mai electronegativ, cum este clorul.

Descoperirea fenomenului de substituție a generat o nouă teorie – teoria tipurilor, care păstra noțiunea de radicali, adoptată anterior. Conform acestei teorii, compușii organici sunt alcătuiți din radicali care nu posedă sarcini opuse, dar formează un sistem unitar (Gerhardt, 1848). Substanțele erau privite ca sisteme binare, asemănătoare cu compușii simpli anorganici, numiți tipuri ( $H_2O$ ,  $NH_3$ ,  $HCl$  etc.). Luând ca bază principiul substituției, alcoolul metilic  $CH_3OH$  era referit la tipul apei, metilamina  $CH_3NH_2$  la tipul amoniacului, clorura de metil  $CH_3Cl$  la tipul clorurii de hidrogen. Cu ajutorul acestei teorii au fost prezise și obținute noi clase de compuși organici, s-a ajuns la noțiuni de serie omoloagă și funcție chimică. Întrucât nu aborda aranjarea atomilor în moleculă, teoria unitară nu putea explica existența mai multor substanțe cu aceeași formulă moleculară (fenomenul izomeriei) sau să descifreze structura substanțelor organice mai complicate.

Către mijlocul sec. XIX, în chimia organică erau acumulate numeroase date experimentale importante. A apărut noțiunea de valență – capacitatea elementelor chimice de a adăuga un anumit număr de atomi ai altor elemente (E. Frankland, 1853). Următorul pas înainte l-a constituit stabilirea tetravalenței carbonului (A. Kekule, 1858) și a capacității atomilor de

carbon de a se lega între ei sub formă de catene (A. Couper). Formulele grafice ale lui A. Couper, în care atomii sunt uniți prin liniuțe de valență, au rămas definitiv în știință.

Teoria științifică care a generalizat și sistematizat bogata informație acumulată în chimia organică către anii 60 ai sec. XIX este teoria structurii chimice elaborată de chimistul rus A.M. Butlerov (1861).

Tezele fundamentale ale acestei teorii se formează astfel:

1. În moleculele compușilor există o anumită ordine de legare a atomilor, care se numește structură chimică.
2. Proprietățile chimice ale substanței sunt determinate de componența și structura moleculelor ei.
3. Structurile și proprietățile diferite pentru compuși cu aceeași componență și masă moleculară determină fenomenul izomeriei.
4. Structura unui compus poate fi stabilită prin studierea proprietăților fizice și chimice.
5. Reactivitatea chimică a atomilor din moleculă depinde de natura anturajului, adică de atomii căror elemente și în ce mod sunt legați.

A.M. Butlerov a indicat că pentru a determina structura unui compus pot fi aplicate toate tipurile de reacții: combinare, substituție, descompunere etc. Explicând efectul izomeriei, a demonstrat pe exemple concrete modalitățile de legare a atomilor de carbon cu formarea diferitor catene normale și ramificate. Astfel, pentru  $C_4H_{10}O$  el a prevăzut existența a patru alcooli butilici izomeri (I-IV), care pornesc formal de la două hidrocarburi: n-butanul (cu catenă normală) și izobutanul (cu catenă ramificată):



Izomerii, preziși teoretic, au fost ulterior obținuți pe cale experimentală. Confirmare practică prin cercetările efectuate de către V.V. Markovnikov și-a găsit și teza cu privire la influența reciprocă a atomilor din moleculă.

Teoria structurii chimice, spre deosebire de cele anterioare, și-a păstrat rolul său de diriguiitor în dezvoltarea unor noi teorii care, la rândul lor, au

confirmat, au lărgit și au aprofundat veridicitatea principiilor de bază ale teoriei structurii chimice.

Teoria structurii a fost dezvoltată în cadrul stereochemiei care se ocupă de aranjarea în spațiu a atomilor ce alcătuiesc molecula. O contribuție însemnată la dezvoltarea teoriei structurii a avut-o ipoteza lui Le Bel și Van't Hoff despre configurația tetraedrică a atomului de carbon. În 1874 Van't Hoff a publicat lucrarea *Chimia în spațiu*, care a adus o contribuție însemnată la dezvoltarea stereochemiei.

## 2. METODE DE PURIFICARE ȘI ANALIZĂ A COMPUȘILOR ORGANICI

Studiul unei substanțe poate fi efectuat doar atunci, când substanța respectivă este chimic pură, adică este formată din același tip de molecule.

În marea majoritate, substanțele organice, indiferent de modul de obținere (din surse naturale sau pe cale sintetică), conțin impurități organice sau anorganice. Drept componentă principală a unui amestec oarecare este substanța partea de masă a căreia întrece, cel puțin de 4-5 ori, partea de masă a altor componente, numite impurități. Una și aceeași substanță în diferite amestecuri poate fi componentă principală, dacă ea prevalează considerabil, sau impuritate, dacă partea de masă a ei este comparativ mică.

Pentru a fi supusă unui studiu, componenta principală este eliberată de impurități, adică este purificată. Dacă amestecul conține nu una, ci două sau trei componente prevalente, atunci se efectuează mai întâi separarea lor în componente individuale cu un anumit conținut de impurități, apoi urmează purificarea fiecărei componente.

Nu pot exista (și nu pot fi obținute) substanțe absolut pure. Nici metodele perfecte de purificare nu pot atinge un conținut de impurități mai mic de  $10^{-3}$ - $10^{-4}$  %.

Modul de lucru pentru principalele metode de eliminare, purificare, identificare și analiză a compușilor organici este expus în anumite practicumuri sau compendii de chimie organică. De aceea în continuare vor fi examinate doar principiile generale ce stau la baza acestor metode.

Din varietatea de metode de separare și purificare, în practica de laborator cel mai frecvent se aplică: recristalizarea, sublimarea, distilarea, extragerea și cromatografia.

- **Recristalizare.** Se aplică la purificarea substanțelor cristaline și se bazează pe solubilitatea diferită la cald și la rece a substanței într-un dizolvanț dat. Dizolvanții pot fi nepolari (eter de petrol, hexan), puțin polari (benzen, eter, cloroform) și polari (cetone, alcooli, baze organice, acizi organici, apă). Dizolvanțul ales trebuie să fie chimic inert față de substanța supusă purificării și să o dizolve în mod selectiv doar la încălzire. Prin filtrarea soluției fierbinte se înlătură impuritățile insolubile organice sau anorganice. După răcirea lentă a soluției, substanța pură se depune sub formă de cristale, care se filtrează și se usucă.

Prin repetarea procesului de recristalizare se atinge o puritate mai înaltă a substanței.

- **Sublimare.** Unele substanțe solide pot fi separate și purificate datorită proprietății lor de a se transforma la încălzire direct în vapori, evitând faza lichidă, iar la răcire de a reveni de la vapori la starea cristalină. Asemenea proces, numit **sublimare**, permite a separa substanțele sublimabile de cele nesublimabile.

- **Distilare.** Este cea mai potrivită metodă de separare și purificare a substanțelor lichide și solide ușor fuzibile. Procesul de transformare prin încălzire a unei substanțe lichide în vapori și de condensare ulterioară a acestora la răcire se numește distilare.

Substanțele miscibile pot fi separate dintr-un amestec doar atunci când se deosebesc prin punctele lor de fierbere și nu formează între ele amestecuri azeotrope.

Sunt cunoscute mai multe tipuri de distilări: simplă, fracționată, cu vapori de apă, în vid.

*Distilarea simplă* se aplică la purificarea substanțelor volatile de impurități nevolatile. Se efectuează în aparate constituite din balonaș de distilare, refrigerent și recipient. În cazul *distilării fracționate*, aplicate la separarea amestecurilor de componente, aparatul de distilare conține suplimentar o coloană de fracționare (deflegmator), montată între balonaș și refrigerent. În conformitate cu legea echilibrului de fază „lichid-vapori”, vaporii sunt mai bogăți în componente volatile. În timpul distilării, în coloanele de fracționare se creează o serie succesivă de echilibre de fază între vaporii ce urcă și lichidul ce se condensează pe pereții coloanei. În acest mod vaporii, ce ajung la vârful coloanei, sunt îmbogățiți cu cea mai volatilă componentă care se adună în recipient, constituind una din fracțiile de distilare. Pentru o purificare mai calitativă, fracțiile pot fi supuse distilării fracționate repetate.

Dacă substanța supusă purificării fierbe la temperaturi prea înalte sau este nestabilă și se descompune înainte de a atinge punctul de fierbere, distilarea acesteia se efectuează la presiune redusă (în vid), ceea ce permite de a-i micșora punctul de fierbere. Reducerea presiunii se realizează cu ajutorul unei pompe de ulei sau de apă.

*Distilare cu vapori de apă.* Această metodă se aplică la separarea și purificarea substanțelor organice insolubile în apă ce posedă o volatilitate suficientă, dar care nu suportă încălzirea la temperaturi înalte de fierbere. În timpul distilării cu vapori de apă se formează un amestec azeotrop, în



care presiunea vaporilor pentru cele două substanțe, ce nu se influențează reciproc, este egală cu suma presiunilor parțiale și, în același timp, cu presiunea atmosferică. Ca urmare, punctul de fierbere al unui amestec binar este totdeauna mai mic decât cel de fierbere al apei la presiunea la care se efectuează distilarea. Prin antrenare cu vapori de apă, compușii volatili pot fi ușor izolați de cei nevolatili.

- **Extragerea** se aplică la eliminarea substanței dintr-un amestec de substanțe solide sau lichide cu ajutorul unui dizolvant. Procesul de extragere se bazează pe solubilitatea diferită a componentelor unui amestec; practic doar una dintre ele trebuie să fie solubilă în dizolvantul folosit. Extragerea se execută cu ajutorul pâlniilor de decantare, utilizate și la separarea lichidelor nemiscibile.

În practica de laborator cel mai frecvent se aplică extragerea unei substanțe organice (lichide sau solide), dizolvate în apă, prin agitare în pâlnia de decantare cu un dizolvant nemiscibil cu apa, de exemplu, cu eter, benzen, cloroform. După decantarea straturilor, substanța organică este eliminată prin metoda distilării sau cristalizării din soluția concentrată (în cazul substanțelor solide).

- **Cromatografia** este metoda de separare a componentelor unei probe bazată pe distribuția inegală între două faze: staționară și mobilă. Separarea se datorează vitezei diferite de deplasare a componentelor purtate de faza mobilă pe suprafața celei staționare. Viteza de deplasare a compusului depinde de mărimea, structura și polaritatea moleculei. De regulă, moleculele mici și nepolare se mișcă cu o viteză mai mare de-a lungul fazei staționare decât moleculele mari, care conțin grupe funcționare polare.

*Faza staționară* poate fi un solid (de exemplu,  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , silicagel, cărbune, talc ș.a), un lichid impregnat pe solid sau un gel în formă de coloană, strat subțire sau peliculă.

*Faza mobilă* poate fi un lichid sau un gaz care pot asigura deplasarea componentelor probei de-a lungul fazei staționare. În calitate de fază mobilă servesc diferiți dizolvanți, numiți eluenți, care pot fi introduși succesiv, în ordinea creșterii polarității lor. Procesul de deplasare a fazei mobile se numește eluție, iar a componentelor dezvoltare.

Modul de separare cromatografică este următorul. Proba de analizat se introduce la capătul coloanei (stratului, peliculei) sub forma unei zone sau benzi înguste. Faza mobilă, adică curentul de eluent, deplasează componentele probei, realizând succesiv diferite echilibre de repartiție a componentelor între faza mobilă și cea staționară, și eliminând la celălalt capăt al

coloanei (stratului, peliculei) componente individuale sau fracții în ordinea descreșterii vitezei lor de deplasare. Dacă componentele fracției conțin anumite impurități, purificarea lor se realizează prin cromatografierea repetată.

Clasificarea metodelor cromatografice poate fi efectuată în funcție de:

- a. Natura fazei mobile (cromatografie de gaze sau de lichide);
- b. Mecanismul separării (cromatografie de adsorbție, de repartiție sau de schimb ionic);
- c. Tehnica aplicată (cromatografie pe coloană, în strat subțire sau pe hârtie);
- d. Scopul separării componentelor (cromatografie preparativă sau analitică).

### 3. ANALIZA COMPUȘILOR ORGANICI

**Determinarea individualității compusului organic.** Ansamblul de caracteristici și constante prin care substanța dată se deosebește de toate celelalte este calificat ca individualitate sau puritate. Pentru a evalua gradul de puritate al compusului organic este necesar să se determine mai întâi constantele lui scalare (mărimile numerice): punctul de topire, de fierbere, coeficientul de refracție al luminii (dacă este un lichid), indicele cromatografic ș.a.

Pentru determinarea punctului de topire, substanța analizată (1-2 cristale) este pulverizată și introdusă într-un capilar de sticlă sudat la un capăt. Acesta este apoi fixat de un termometru și introdus în aparatul de determinare a punctului de topire. Prin încălzirea lentă a aparatului se fixează temperatura când substanța se topește, transformându-se în lichid. Dacă substanța este pură, ea se topește într-un interval îngust de temperaturi (1-2 °C).

Punctul de fierbere poate fi determinat cu ajutorul aparatului de distilare simplă, fixându-se un termometru în calea vaporilor de substanță individuală.

*Coeficientul de refracție al luminii  $n'_D$*  se determină cu ajutorul aparatelor numite refractometre. Determinarea necesită 2-3 picături de substanță lichidă.

O informație amplă despre gradul de puritate al substanței o dă analiza cromatografică (cromatografia pe hârtie, în strat subțire, de gaze și lichide), cu ajutorul căreia pot fi depistate orice impurități de natură organică.

După purificarea substanței organice și aprecierea gradului ei de puritate urmează alte cercetări. Mai întâi se efectuează analiza elementară calitativă și cantitativă, pentru a determina formula empirică a substanței, apoi prin metodele fizico-chimice de analiză se determină structura moleculară a substanței analizate.

#### **Analiza elementară calitativă**

În moleculele compuşilor organici, pe lângă carbon și hidrogen, se întâlnesc și alte elemente: oxigen, azot, sulf, fosfor, halogen etc.

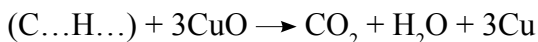
La baza analizei calitative stă scindarea compusului organic, transformarea lui în produși cu caracter ionogen și determinarea calitativă a

elementelor constitutive, aplicându-se metodele chimiei analitice și anorganice.

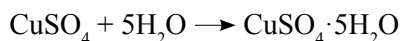
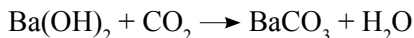
• **Identificarea carbonului și hidrogenului**

Carbonul este depistat sub formă de  $\text{CO}_2$ , iar hidrogenul de  $\text{H}_2\text{O}$  în urma oxidării substanței organice cu oxid de cupru (II). Proba organică, amestecată cu oxid de cupru (II), se calcinează într-o eprubetă. Gazele rezultate sunt trecute prin  $\text{CuSO}_4$  anhidru și conduse într-o altă eprubetă cu apă de barită. Oxidul de carbon (IV), obținut la ardere, produce precipitarea carbonatului de bariu, iar vaporii de apă formează cu  $\text{CuSO}_4$  anhidru de culoare albă cristalohidratul  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  colorat în albastru. Vaporii de apă, care provin din hidrogenul compusului organic, se condensează pe pereții reci ai eprubetei.

Calcinarea probei de analizat cu oxid de cupru (II) schematic se prezintă astfel:



Identificarea carbonului și hidrogenului constă în demonstrarea prezenței apei și oxidului de carbon (IV):



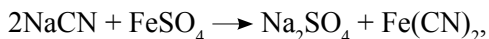
*alb albastru*

• **Identificarea azotului**

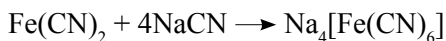
Azotul și carbonul, constituenți ai moleculei organice, se combină la cald cu sodiul și formează cianură de sodiu:



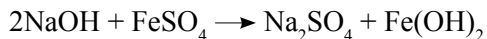
Cianura de sodiu formată se identifică prin transformarea în ”albastru de Berlin”. La adăugarea sulfatului de fier (II), cianura de sodiu formează cianura feroasă:



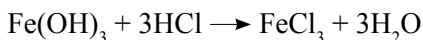
iar aceasta cu cianura de sodiu formează ferocianura de sodiu:



De obicei, sulfatul de fier (II) conține cantități mici de sulfat de fier (III). În mediu bazic se formează imediat sediment de culoare verde de hidroxid de fier (II) în amestec cu sediment de culoare galbenă de hidroxid de fier (III):

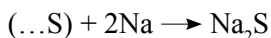


La acidulare, amestecul de hidroxizi de fier (II) și (III) se dizolvă, iar în prezența azotului imediat apare ”albastrul de Berlin”:

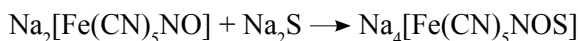
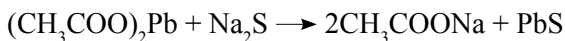


#### • **Identificarea sulfului**

Principiul metodei constă în combinarea sodiului cu sulful probei de analizat la topire:

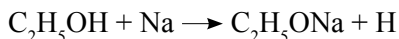


Sulfura de sodiu se identifică prin reacțiile cu acetat de plumb ( $\text{CH}_3\text{COO}$ )<sub>2</sub>Pb (sediment de culoare cafenie) și nitroprusiat de sodiu  $\text{Na}_2[\text{Fe(C-N)}_5\text{NO}]$  (colorație violacee-roșcată):

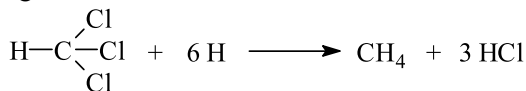


#### • **Identificarea halogenului**

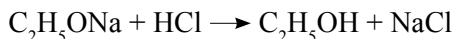
Pentru depistarea halogenilor există două probe eficiente: *metoda Stepanov* (1906) și *metoda Beilistein* (1872). Conform primei metode, halogenul este determinat cu ajutorul ionilor  $\text{Ag}^+$ . Mai întâi acesta este ionogenizat prin tratarea substanței cu hidrogen atomic format la interacțiunea alcoolului etilic cu sodiu metallic:



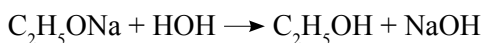
Monohidrogenul rezultat imediat reacționează cu compusul organic halogenat. De exemplu, clorofornul cu monohidrogen formează metan și clorură de hidrogen:



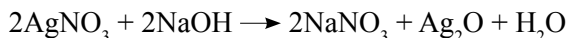
Clorura de hidrogen reacționează cu alcoolatul de sodiu:



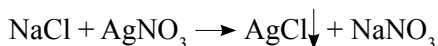
Clorura de sodiu trebuie dizolvată în apă, care reacționează cu etilatul de sodiu:



În prezență de bază, ionul de clor nu se poate identifica din cauza formării sedimentului cafeniu de oxid de argint:



Pentru a neutraliza baza se adaugă acid azotic concentrat, apoi soluție de azotat de argint. În prezența ionului de clor imediat apare sediment de culoare albă de clorură de argint:



*Proba Beilstein* de determinare a halogenilor este foarte sensibilă și ușor realizabilă. În acest scop, o sârma de cupru, oxidată la flacăra becului de gaz, formează oxid de cupru (II), care reacționează cu compusul organic halogenat. Produsul reacției – un compus volatil al cuprului cu clorul, colorează flacăra becului de gaz în verde.

### **Analiza funcțională calitativă**

Printr-un ansamblu de operații și reacții chimice se identifică grupele funcționale ca hidrocarburi R-H, grupe hidroxil –OH, eter –O-, carbonil –C=O, carboxil –COOH, ester –COOR, anhidridă (R-CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, nitro –NO<sub>2</sub>, nitrozo –NO, amină –NH<sub>2</sub>, azo –N=N- etc. În acest scop se folosesc pe larg reacțiile calitative specifice și diferite metode spectrale de analiză.

## 4. METODELE SPECTRALE DE ANALIZĂ A COMPUȘILOR ORGANICI

În ultimul timp, de rând cu metodele chimice, au căpătat o importanță extrem de mare metode fizice de studiere a compușilor organici.

Metodele fizice permit studierea particularităților și detaliilor subtile de structură ale substanțelor organice ce nu pot fi clarificate prin metode chimice, precum distanța dintre centrele atomilor în molecule, unghiurile de valență, structura spațială etc., de asemenea, asigură stabilirea naturii legăturilor chimice.

Chimia organică contemporană folosește pe larg metode de analiză spectrală, care se bazează pe interacțiunea substanței cu radiația electromagnetică. Cele mai utilizate metode spectrale sunt: spectroscopia în infra-roșu, spectroscopia ultravioletă, rezonanța magnetică nucleară (RMN).

Radiația electromagnetică induce modificări reversibile în structura compușilor. La înregistrarea radiațiilor absorbite obținem un spectru de absorbție prin prelucrarea căruia cu ajutorul spectrofotometrelor dobândim informații despre structura substanțelor.

În urma interacțiunii radiației electromagnetice cu substanța, intensitatea radiației scade, deoarece o parte din energia acesteia este absorbită de substanță. Fenomenul este ilustrat de legea lui *Lambert-Bouguer-Beer*:

$$I = I_0 \cdot 10^{-\epsilon \cdot l \cdot c},$$

unde, **I** – intensitatea radiației după interacțiunea cu substanța, **I<sub>0</sub>** – intensitatea radiației până la penetrarea substanței, **ε** – coeficientul molar de extincție, **l** – grosimea stratului de probă străbătut de radiație, **c** – concentrația substanței în proba analizată.

Din ecuația de mai sus se poate deduce absorbanta (**A**) probei de analizat:

$$A = \lg I_0 / I = -\lg I / I_0 = \epsilon \cdot l \cdot c$$

Coeficientul molar de extincție **ε** este o proprietate caracteristică fiecărei substanțe, dependentă doar de lungimea de undă a radiației absorbite (**λ**).

Transmitanța (**T**) exprimă raportul dintre intensitatea radiației transmise și a celei incidente: **T = I/I<sub>0</sub>**.

Prin reprezentarea grafică a absorbantei unui compus în funcție de lungimea de undă a radiațiilor utilizate se obține un spectru de absorbție

care conține maxime și minime de absorbție, deoarece absorbanta se modifică în funcție de lungimea de undă a radiației. Maximile de absorbție corespund lungimilor de undă ale radiațiilor absorbite de către substanță și se notează cu  $\lambda_{max}$ . Fiecare substanță are un spectru de absorbție caracteristic, diferit de spectrele de absorbție ale altor substanțe prin numărul, poziția și intensitatea maximelor de absorbție.

Fiecare substanță se caracterizează prin anumite nivele energetice, caracteristice unor stări. Trecerea moleculei de la o stare la alta (tranziție) implică absorbția unei cantități de energie egală cu diferența de energie dintre cele două stări:  $\Delta E = E_2 - E_1$ .

Radiațiile electromagnetice se caracterizează printr-o anumită valoare a energiei exprimată prin relația  $E = h \cdot \nu$ , în care  $h$  – constanta lui Plank, iar  $\nu$  – frecvența radiației respective.

Nivelele energetice ale moleculelor sunt determinate de structura lor. Prin interacțiunea moleculelor cu radiațiile într-un anumit domeniu se produc tranziții energetice ale moleculelor care duc la spectre de absorbție caracteristice, determinate de structura substanțelor, cu maxime corespunzătoare lungimii de undă a radiației care poate produce tranziția de la o stare energetică inferioară la una superioară.

Prin examinarea spectrelor de absorbție ale substanțelor înrudite structural s-a observat că acestea au spectre asemănătoare; substanțele care au aceleași grupe funcționale prezintă maxime de absorbție la aceeași lungime de undă sau în același domeniu. Aceste observații au dus la concluzia că benzile de absorbție din spectre pot fi corelate cu anumite grupe de atomi din moleculă. Astfel, prin interpretarea unui spectru de absorbție se pot obține informații despre structurile substanțelor analizate.

Metodele spectrofotometrice se pot aplica și pentru determinările cantitative pornind de la proporționalitatea dintre absorbanta înregistrată la o anumită lungime de undă ( $\lambda_{max}$ ) și concentrația substanței din proba analizată.

#### 4.1. Spectre electronice (UV-VIS)

Spectrele UV-VIS rezultă în urma interacțiunii substanțelor cu radiațiile electromagnetice din domeniul ultraviolet și vizibil. Se mai numesc și *spectre electronice*, deoarece în urma acțiunii lor asupra substanțelor, electronii sunt excitați și trec pe niveluri energetice mai superioare.

Domeniul ultraviolet cuprinde radiațiile cu lungimi de undă de



100-380 nm, accesibile și utilizate pentru investigațiile spectrofotometrice sunt cele cu lungimea de undă de 200-380 nm. Spectrul vizibil cuprinde radiațiile cu lungimi de undă 380-700 nm. Substanțele, care absorb radiațiile UV, sunt incolore, iar cele care absorb radiațiile vizibile – colorate.

În moleculele saturate, care conțin numai legături  $\sigma$ , pot avea loc numai tranzații de tip  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ , care necesită nivele energetice ridicate, caracteristice radiațiilor sub 180 nm. Pentru înregistrarea acestor spectre se cer spectrofotometre speciale. Deoarece nu absorb radiații din domeniul UV accesibil (200-380 nm), substanțele saturate lichide, care sunt buni solvenți, se utilizează pentru dizolvarea substanțelor supuse investigațiilor spectrale UV-VIS.

Radiațiile din domeniul 200-380 și 380-700 nm produc tranziții electronice la nivelul grupelor saturate, care conțin electroni neparticipanți (tranziții  $n \rightarrow \sigma^*$ ), și la nivelul grupelor nesaturate omogene sau heterogene (tranziții  $n \rightarrow \pi^*$  și  $\pi \rightarrow \pi^*$ ) și de aceea se utilizează în analiza spectrală.

$>C=C<$ : ( $\lambda_{\max}$ ) 190 nm (tranziție  $\pi \rightarrow \pi^*$ )

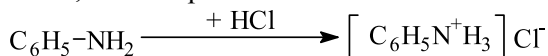
$>C=O$ : ( $\lambda_{\max}$ ) 190 nm (tranziție  $\pi \rightarrow \pi^*$ )  
și 270-300 nm (tranziție  $n \rightarrow \pi^*$ )

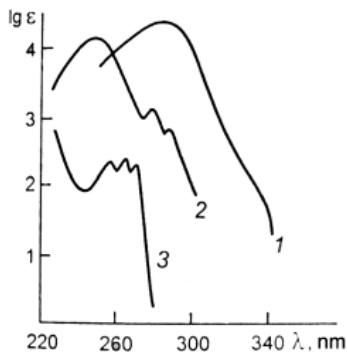
Grupele de atomi, care determină absorbția radiațiilor și apariția maximului de absorbție, se numesc *cromofori* (C=C, C=O, C≡N, N=N, NO<sub>2</sub> etc.).

Absorbția cromoforului este influențată de prezența *auxocromilor* – grupe saturate, donatoare de electroni, care conțin electroni neparticipanți (OH, X, SH, NH<sub>2</sub> etc.). Auxocromii modifică atât poziția maximului de absorbție, cât și intensitatea absorbției.

Grupele donatoare de electroni deplasează maximul de absorbție spre lungimi de undă mai mari (spre roșu), deoarece favorizează tranziția electronică. Aceasta este *deplasarea batocromă*.

Deplasarea maximului de absorbție spre lungimi de undă mai mici (spre albastru) se numește *deplasare hipsocromă* și are loc, de obicei, sub influența grupelor de atomi atrăgătoare de electroni, care fac mai dificilă tranziția electronului, sau când are loc la micșorarea gradului de conjugare în sistemele aromatice, de exemplu:





Spectrele în UV ale alilbenzenului (1), anilinei (2) și sării anilinei(3)

Au fost stabilite câteva reguli empirice ale dependenței spectrelor electronice de structura moleculei:

- fiecare grupă alchil, legată cu legătura dublă, condiționează o deplasare batocromă de  $\approx 5$  nm.
- introducerea în moleculă a unei legături duble condiționează deplasarea batocromă de  $\approx 40$  nm.

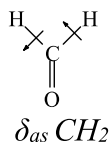
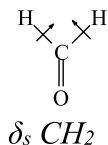
De exemplu, butadiena absoarbe la 217 nm, heptatriena la 265 nm, iar  $\beta$ -carotina (11  $>C=C<$ ) – la 496 nm.

## 4.2. Spectroscopia în infraroșu (spectre IR)

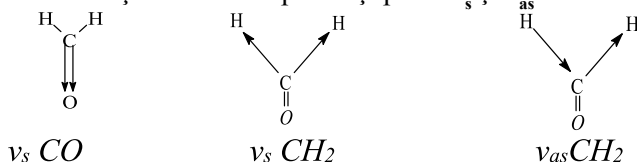
Radiațiile electromagnetice din domeniul IR sunt mai sărace în energie decât radiațiile din domeniul UV-VIS și pot produce doar tranziții de vibrație și de rotație a legăturilor. De aceea, spectroscopia în infraroșu caracterizează stările de vibrație și de rotație ale nucleelor atomilor și moleculelor. Astfel de spectre se mai numesc *spectre vibratorii-rotatorii* sau spectre *moleculare*.

În spectrele vibratorii-rotatorii se evidențiază vibrații de deformare care schimbă unghiul de valență. Aceste spectre pot fi simetrice ( $\delta_s$ ) și asimetrice ( $\delta_{as}$ ).

De exemplu:



În urma vibrațiilor de valență (de alungire) se schimbă lungimile legăturilor. Aceste vibrații se notează prin  $\nu$  și pot fi  $\nu_s$  și  $\nu_{as}$ :




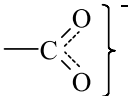
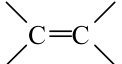
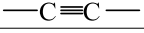
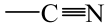
Una dintre aplicațiile curente ale spectroscopiei în infraroșu este pentru stabilirea structurii și identificarea substanțelor organice. Fiecare substanță posedă un spectru în infraroșu caracteristic, deosebit de al oricărei alte substanțe, un fel de „amprentă digitală”. Prin efectuarea spectrelor unui mare număr de substanțe s-a stabilit că fiecare tip de legătură se manifestă prin una sau mai multe „frecvențe” (redate cu numere de undă în  $cm^{-1}$ ), puțin influențate de celelalte legături din moleculă. Astfel de frecvențe se numesc caracteristice, de exemplu, vibrațiile de valență,  $\nu_{C-H}$ ,  $\nu_{C=O}$ ,  $\nu_{C=C}$ ,  $\nu_{O-H}$ , vibrațiile de deformație  $\delta_{C-H}$ ,  $\delta_{N-H}$ ,  $\delta_{NO_2}$ ,  $\delta_{COO^-}$ ,  $\delta_{CONH_2}$ .

Tabelul 1.

**Frecvențele caracteristice de absorbție ale unor legături chimice în domeniul infraroșu**

Legătura	Compusul	Diapazonul frecvențelor $\nu$ , $cm^{-1}$	Intensitatea
	Alcani	2960 – 2850	Puternică, medie
	Alchene	3100 – 3010	Medie
	Alchine	3300	Puternică
	Arene	3100 – 3000	Variabilă
	Alcooli, fenoli	3700 – 3600	Medie
	Tioalcooli, tiofenoli	2600 – 2550	Slabă
	Amine primare și secundare	3550 – 3350	Medie
	Alcooli	1200 – 1000	Puternică
	Fenoli		

Continuare

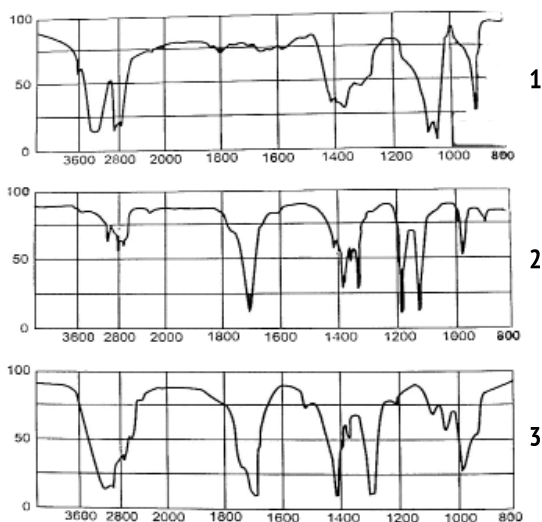
	Aldehyde	1740 – 1720	Puternică
	Cetone	1725 – 1705	Puternică
	Acizi alifatici	1725 – 1700	Puternică
	Săruri ale acizilor carboxilici	1600 – 1590 1400	Slabă
	Alchene, compuși aromatici	1660 – 1500	Medie
	Alchine	2250 – 2150	Slabă
	Nitrili	2250 – 2200	Slabă

Aceste frecvențe se schimbă puțin la trecerea de la un compus la altul. În spectrul infraroșu astfel de frecvențe se numesc caracteristice de absorbție. Benzi caracteristice de absorbție dau toate legăturile la care participă atomul ușor de hidrogen (O – H, N – H, C – H ș.a.), precum și grupele care conțin legături duble (C=O, C=C ș.a.) (vezi tab. 1).

În baza frecvențelor caracteristice din tabel, folosind spectrul infraroșu obținut al compusului organic, se identifică grupările de atomi din moleculă și în felul acesta se stabilește structura compusului. În acest scop, spectrul infraroșu este rațional să se împartă convențional în patru domenii și să se analizeze fiecare în parte, începând cu domeniul cu frecvența înaltă:

- 1) domeniul de 3700-2900  $\text{cm}^{-1}$  – pot apărea sub formă de fâșii oscilațiile de valență ale legăturilor dintre atomul de hidrogen și atomii de oxigen, azot, sulf și carbon; conține mai puține fâșii decât alte domenii și este mai ușor de făcut raportarea corectă;
- 2) domeniul de 2500–1900  $\text{cm}^{-1}$  – se numește domeniul legăturilor triple din cauză că în el se manifestă fâșiile de absorbție ale unor grupe caracteristice, precum  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{C}\equiv\text{N}$ ;
- 3) domeniul de 1900–1300  $\text{cm}^{-1}$  – sunt caracteristice oscilațiile de valență ale legăturilor C=C din inelul aromatic, C=O, C=N,  $\text{NO}_2$  și altor grupe, deci este domeniul legăturilor duble;
- 4) domeniul cu mai puțin de 1300  $\text{cm}^{-1}$  – este bogat în fâșii, majoritatea indiscifrabile, deoarece sunt condiționate de oscilațiile scheletului carbonic al moleculei întregi. Spectrul de absorbție în acest domeniu constituie o caracteristică individuală a compusului, de aceea se numește domeniul „amprentelor digitale” și la identificarea compusului i se acordă o atenție deosebită.

Spectrele IR ale etanolului (1) acetaldehidei (2) și acidului acetic (3) se prezintă astfel:



*Spectrele IR ale etanolului (1) acetaldehidei (2) și acidului acetic (3)*

În linii generale, spectroscopia în infraroșu se folosește în chimia organică pentru identificarea compușilor și determinarea structurii lor, pentru studierea interacțiunilor intra- și intermoleculare (legăturile de hidrogen), controlul cinetic al reacțiilor etc.

### 4.3. Rezonanța magnetică nucleară (spectre RMN)

Spectrele de rezonanță magnetică nucleară (spectre RMN) sunt rezultatul interacțiunii nucleelor atomilor cu radiațiile electromagnetice din domeniul undelor radio, într-un câmp magnetic puternic și omogen.

Nucleele atomilor prezintă un spin, adică efectuează o mișcare de rotație în jurul axei lor, generând un moment magnetic nuclear. Așadar, nu numai electronii, dar și nucleele multor atomi se comportă ca mici magneți permanenți. Momentele lor magnetice sunt însă de cca.  $10^3$  mai mici decât momentele electronilor. Nucleele atomice, compuse dintr-un număr par de protoni și neutroni, au spinul magnetic nuclear  $I=0$  și, deci, nu au moment magnetic ( $C_{12}$ ,  $O_{16}$ ,  $S_{32}$ ). Numai acele nucleee au moment magnetic, care conțin un număr impar de protoni și neutroni sau ambele aceste particule ( $H_1$ ,  $C_{13}$ ,  $P_{31}$ ).

Când nucleele, cu moment magnetic nuclear diferit de zero, sunt introduse într-un câmp magnetic, vectorul momentului magnetic se poate orienta paralel sau antiparalel cu liniile de forță ale câmpului magnetic exterior. Orientarea paralelă corespunde unui nivel energetic inferior, este stabilă, în timp ce orientarea antiparalelă, caracterizată printr-un nivel energetic superior, este mai puțin stabilă.

Dacă nucleul aflat în câmpul magnetic exterior interacționează cu o radiație a cărei cantitate de energie este egală cu diferența dintre nivelele energetice corespunzătoare celor două orientări ale nucleului, radiația este absorbită de nucleu și acesta trece din orientarea paralelă în cea antiparalelă. Această trecere este posibilă cu condiția ca între frecvența radiației absorbite ( $\nu$ ) și intensitatea câmpului magnetic exterior ( $H$ ) să existe condiția de rezonanță exprimat prin relația  $\nu = \gamma \cdot H / 2\pi$ , unde  $\gamma$  este constanta giromagnetică a nucleului.

Frecvența  $\nu$ , la care se produce tranziția dintre cele două nivele energetice ale nucleului dat, se numește *frecvență de rezonanță*. Din această relație rezultă că trecerea nucleelor de pe un nivel energetic inferior pe unul superior poate fi realizată la un câmp magnetic  $H$  constant prin variația frecvenței  $\nu$  sau, dimpotrivă, variind valoarea câmpului magnetic și păstrând constantă frecvența electromagnetică. Practic, elaborarea de spectrometre ce utilizează frecvență constantă (unde radio) și câmp magnetic variabil s-a dovedit a fi mai rentabilă. În momentul când se atinge condiția de rezonanță, în bobina de recepție se induce un semnal, care este detectat, amplificat și înregistrat.

Rezonanța magnetică nucleară a protonului furnizează un volum mare de informații, foarte utile pentru stabilirea structurii compușilor chimici, de aceea în continuare se va face referire la această variantă a rezonanței magnetice nucleare.

### Deplasări chimice

Câmpul magnetic din jurul protonilor moleculei diferă de câmpul magnetic  $H_0$  aplicat. În legătură cu aceasta s-a introdus noțiunea de deplasare chimică, definită ca o diferență a câmpurilor magnetice ale protonilor cu înconjurare diferită ( $CH_3$ ,  $CH_2$ ,  $CH$ ). Deplasarea chimică a protonului dat se măsoară față de deplasarea chimică a unei substanțe de referință, numită *standard intern*. De obicei, în spectroscopia RMN pentru  $H_1$  se folosește tetrametilsilanul ( $(CH_3)_4Si$  TMS), care dă un singur semnal de rezo-

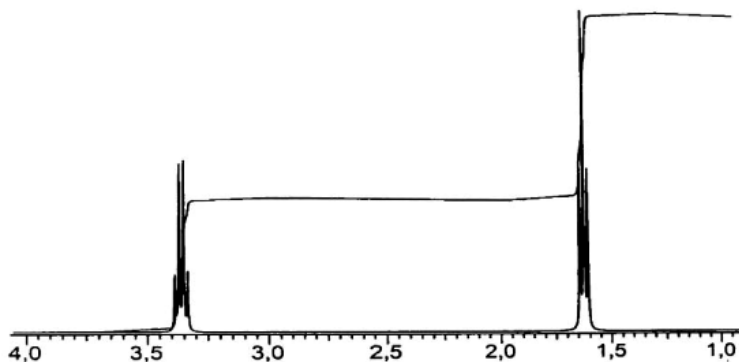
nanță într-un câmp mai puternic decât majoritatea protonilor din compuși organici. Pentru TMS deplasarea chimică este convențional egală cu zero.

În practică, deplasarea chimică se notează prin  $\delta$  (fără dimensiuni).

Deoarece diferite spectrometre au diferite frecvențe de lucru și mărimile  $\delta$  sunt diferite. Pentru a evita această neconcordanță, deplasările chimice se măsoară în *părți de milion* (P.M.). De exemplu, dacă deplasarea chimică a protonului din grupa  $\text{CH}_3$  este de 150 herți, iar frecvența de lucru a aparatului – 100 megaherți, atunci în mărime relativă deplasarea chimică va fi egală cu:

$$\frac{150 \text{ Herti}}{100 \text{ megaherti}} = \frac{150}{100000000} = 1,5 \text{ p. m.}$$

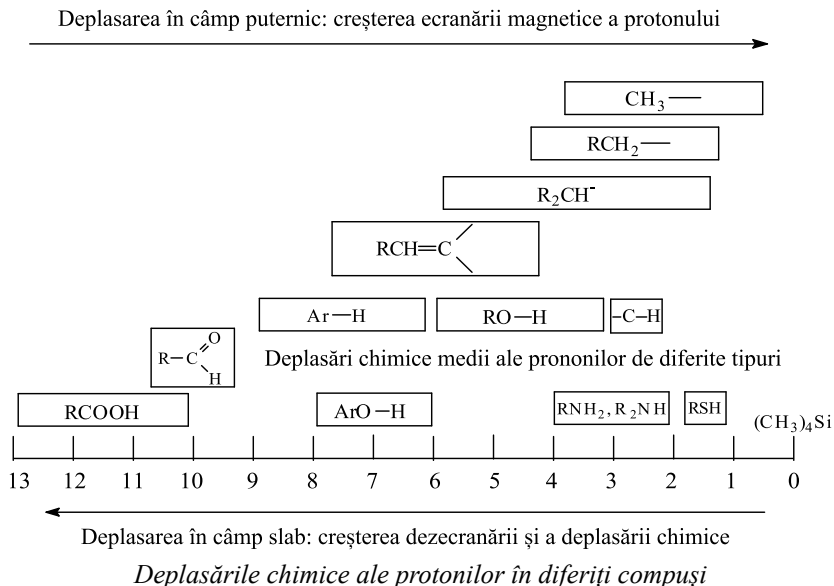
De exemplu, în spectrul RMN al bromurii de etil, prezentat în figura de mai jos, protonii grupelor metil și metilenică, ca urmare a mediului înconjurător diferit, au semnale de rezonanță deferite, observate la diferite tensiuni ale câmpului.



*Spectrul RMN al bromurii de etil*

Compararea intensităților semnalelor, determinate după înălțimea curbei integrale, permite de a determina raportul numărului de protoni echivalenți în anumite grupări. În felul acesta, după valoarea deplasărilor chimice și intensității sumare a semnalelor de rezonanță se pot trage concluzii primare despre structura compusului cercetat.

Valorile deplasărilor chimice ale protonilor în diferiți compuși sunt reprezentate schematic pe imaginea dela p. 31:



Valoarea deplasărilor chimice ale protonilor depinde, de regulă, de electronegativitatea atomilor și grupelor vecine. Substituții acceptori de electroni micșorează densitatea electronică în jurul protonului dat (îl deecranează) și abat semnalul într-un câmp mai slab în comparație cu protonii TMS. Substituții donori de electroni acționează în mod opus. S-ar părea că cu cât mai acid este protonul, cu atât mai mare este abaterea chimică. Însă în unii compuși, de exemplu în benzen, protonii dau semnal într-un câmp mai slab decât s-ar putea aștepta, pornind de la electronegativitatea atomului de carbon cu hibridizarea  $sp^2$ . O dezecranare atât de puternică se exprimă prin apariția „curentului inelar” din contul circulației electronilor din inelul benzenic sub influența câmpului magnetic extern. Curentul inelar induce câmpul magnetic, care coincide cu direcția câmpului magnetic extern în zona aflării protonilor și îi dezecranează. Valorile abaterilor chimice ale protonilor aromatici se folosesc în calitate de criterii experimentale ale aromaticității.

Structura fină se datorează faptului că spinul unui magnet nuclear, dintr-o anumită poziție a moleculei se poate cupla cu spinii magneților nucleari din alte poziții. Numărul de benzi înguste sau gradul de scindare depinde de numărul protonilor din grupa de atomi învecinată.

În linii generale, dacă observăm structura fină a semnalului protonilor



din  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  și  $\text{CH}$ , iar la atomii de carboni învecinați se află  $n$  protoni echivalenți, atunci semnalele acestor protoni scindează în  $n+1$  benzi înguste.

În exemplul de mai sus:

a) pentru grupa  $\text{CH}_2$   $n+1=3+1=4$

b) pentru grupa  $\text{CH}_3$   $n+1=2+1=3$

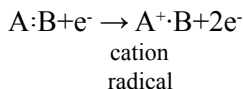
Semnalele pot scinda în singlete, dublete, triplete, cvadruplete, pentete, sextete etc.

Distanțele dintre maximele semnalelor structurii fine sunt o măsură pentru constanta de cuplare spin – spin – I, independentă de câmpul aplicat. Cunoașterea acestei constante este de mare utilitate în lucrări pentru determinarea structurii.

Spectrele RMN sunt foarte bogate în informații referitoare la structura substanțelor: constituție, configurație, conformație, mobilitate structurală etc. Analiza structurală organică este de neconceput fără spectroscopie RMN.

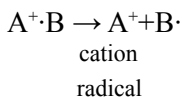
#### 4.4. Spectrofotometrie de masă

În spectrofotometria de masă proba nu este supusă acțiunii unor radiații electromagnetice, ci este bombardată cu electroni cu energie înaltă. Dacă un electron, având o energie de aproximativ 10 electronvolți ( $10\text{eV}=230,5$  kcal), se ciocnește cu o moleculă organică, energia transferată ca rezultat al coleziunii este suficientă pentru a disloca unul dintre electronii moleculei:



Spunem că molecula AB este ionizată prin impact electronic. Specia rezultată, numită ion molecular, este încărcată pozitiv și are un număr impar de electroni, fiind un cation radical.

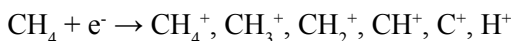
Ionul molecular are aceeași masă (mai puțin masa neglijabilă a unui electron) cu molecula din care s-a format. Față de energia cerută de 10 eV, se folosește o energie de 70 eV care nu numai că provoacă ionizarea moleculei, dar și împarte o cantitate de energie ionului molecular. Acesta disipează excesul de energie prin disocierea în fragmente mai mici. Disocierea cationului radical produce un fragment cu sarcină pozitivă:



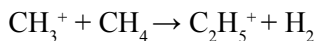
Ionizarea și fragmentarea duce la un amestec de particule neutre și încărcate pozitiv, separate apoi în funcție de raportul masă/sarcină ( $m/z$ ).

Pe lângă ionizarea prin impact, cu fascicule de electroni, se folosește și ionizarea chimică. În acest caz, în camera de ionizare se introduce un gaz reactant, ale cărui molecule se ionizează la ciocnirea cu fasciculul de electroni, trecând în ioni.

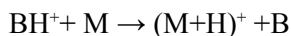
Ionizarea chimică poate fi pozitivă. De exemplu, în cazul când se folosește metanul ca gaz reactant se formează specii ionizate precum:



Acestea pot reacționa cu moleculele neutre de metan:

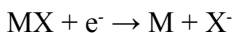
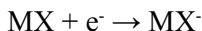


Ionii formați, numiți ioni reactanți, se comportă ca acizi Bronsted tari care au capacitatea de a ioniza moleculele de probă prin transfer de protoni:



În ionizarea chimică negativă, prin bombardarea gazului reactant (azot, butan sau izobutan) cu electroni primari de înaltă energie, 240 eV, se formează electroni de joasă energie, care pot fi captați cu ușurință de moleculele din probă.

Captura poate avea loc nedisociativ sau disociativ:



Pentru compușii cu afinitate pentru electroni, ionizarea chimică negativă este mai sensibilă cu circa trei ordine de mărime decât ionizarea chimică pozitivă.

Spectrele de masă obținute prin ionizarea chimică, depinzând mult de condițiile experimentale (temperatura sursei, presiunea din camera de ionizare, puritatea gazului reactant), sunt mai puțin reproductibile decât cele obținute prin impact electronic.

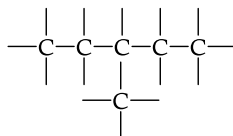
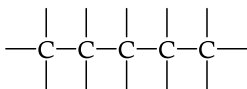
## 5. CARACTERISTICA GENERALĂ A COMPUȘILOR ORGANICI

### 5.1. Clasificarea compușilor organici

La baza clasificării moderne a compușilor organici stau două aspecte: structura catenei de carbon (scheletul de carbon) și natura grupei funcționale, prezente în moleculă.

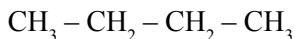
În funcție de structura catenei de carbon, compușii organici se împart în aciclici și ciclici.

Compușii aciclici (sau alifatici) au catena de carbon deschisă, constituită din atomi de carbon legați între ei în formă de lanțuri (catene) neramificate sau ramificate:

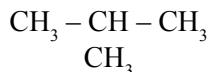


*Catenă (lanț) neramificată sau normală*    *Catenă (lanț) ramificată sau izomeră*

Exemple:



*n-butan*



*izobutan*

La baza compușilor aciclici stau hidrocarburile alifactice saturate (alcani) și nesaturate (alchene, alcadiene și alchine).



*n-pentan (alcan,  $C_nH_{2n+2}$ )*



*Propenă*

*(alchenă,  $C_nH_{2n}$ )*



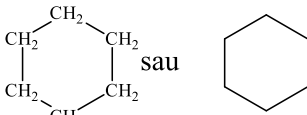
*Etină*

*(alchină,  $C_nH_{2n-2}$ )*

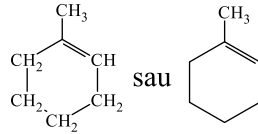
Compușii ciclici au catena de carbon închisă, ciclică și se împart în *carbociclici* și *heterociclici*, în funcție de natura atomilor ce formează ciclul.

**Compușii carbociclici** conțin în ciclu numai atomi de carbon și se împart în compoși *alicyclici* (ciclici alifatici, saturați sau nesaturați) și compuși *aromatici*, care se deosebesc esențial după proprietățile lor chimice.

Exemple de compuși aliciclici:



*Ciclohexan*

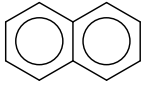


*1-Metil-1-ciclohexenă*

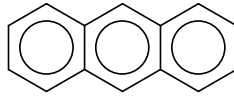
Exemple de compuși aromatici cu unul sau mai multe inele benzenice:



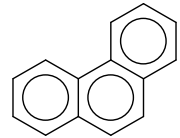
*Benzen*



*Naftalină*



*Antracen*

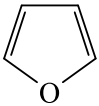


*Fenantren*

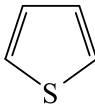
**Compuși heterociclici** conțin în ciclu, pe lângă atomii de carbon, unul sau câțiva atomi ai altor elemente (numiți heteroatomi), cum ar fi atomii de oxigen, azot, sulf ș.a. Compușii heterociclici pot fi saturați, nesaturați sau aromatici.

În funcție de dimensiunea ciclului și de numărul de heteroatomi în ciclu, compușii heterociclici se împart în heterocicluri din cinci atomi cu unu, doi și mai mulți heteroatomi; heterocicluri din șase atomi cu unu, doi și mai mulți heteroatomi, sisteme heterociclice condensate cu două, trei și mai multe hetrocicluri.

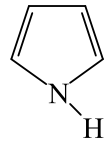
Exemple de heterocicluri din cinci atomi cu un heteroatom:



*Furan*

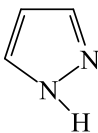


*Tiofen*

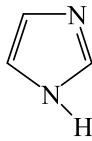


*Pirol*

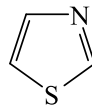
Heterocicluri din cinci atomi cu doi heteroatomi:



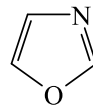
*Pirazol*



*Imidazol*

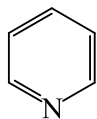


*Tiazol*

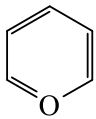


*Oxazol*

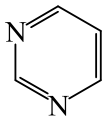
Heterocicluri din șase atomi cu unu, doi heteroatomi și sisteme heterociclice condensate:



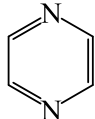
Piridină



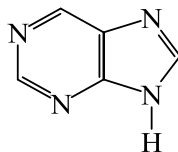
Piran



Pirimidină



Pirazină



Purină

În funcție de natura grupelor funcționale, compușii aciclici și ciclici se împart în clase, formulele generale și denumirile cărora sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2

### Principalele clase de compuși organici

	Grupa funcțională	Formula generală a clasei	Denumirea clasei de substanțe
1	— Cl (sau Br, I) atomul de halogen	R — Cl (sau Br, I)	Derivați halogenați
2	— OH grupă hidroxilică	R — OH, Ar — OH	Alcooli, fenoli
3	SH — sulfidică (tio-grupa)	R — SH	Tioli (tioalcooli, mercaptani)
4	— OR <sup>I</sup> alcoxilică	R — O — R <sup>I</sup>	Eteri
5	— SR <sup>I</sup> sulfhidrilică	R — S — R <sup>I</sup>	Tioeteri (sulfuri)
6	—NH <sub>2</sub> (>NH, — N—) aminică	R—NH <sub>2</sub> , (R) <sub>2</sub> NH, (R) <sub>3</sub> N	Amine primare Amine secundare Amine terțiare
7	>C=O (oxo-grupa) sau carbonil	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C}-\text{H} \end{array}$ $\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C}-\text{R}^{\text{I}} \end{array}$	Aldehide Cetone
8	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ -\text{C}-\text{OH} \end{array}$ carboxil	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C}-\text{OH} \end{array}$	Acizi carboxilici
9	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}, \text{alcoxycarbonil} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \end{array}$	Esteri
10	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ -\text{C}-\text{NH}_2, \text{carboxaminică} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ // \\ \text{R}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array}$	Amide

Grupele funcționale reprezintă substituenți de natură nehidro-carburică (Cl, Br, I, OH, CO, COOH, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, SO<sub>3</sub>H) care, substituind unul sau mai mulți atomi de hidrogen dintr-o hidrocarbură oarecare, determină apartenența substanței date la o anumită clasă, imprimându-i proprietăți chimice caracteristice acestei clase de compuși organici.

Exemple de compuși poli- și heterofuncționali se vor aduce la examinarea claselor corespunzătoare de compuși organici (aminoalcooli, hidroxi-, oxo-, amino-acizi, glucide ș.a.).

## 5.2. Nomenclatura compușilor organici

În chimia organică se aplică trei sisteme de nomenclatură: trivială, radical funcțională și sistematică (IUPAC).

Nomenclatura este limbajul chimiei organice și reprezintă un sistem de reguli care permit de a da fiecărui compus organic o denumire univocă (proprie).

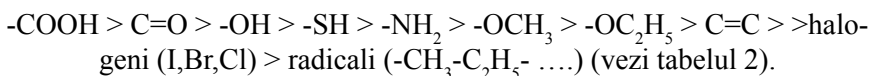
În prezent este recunoscută unanim nomenclatura sistematică care reflectă în denumirile compușilor organici structura lor moleculară. Cunoșcând denumirea putem reprezenta formula de structură a compusului și, invers, cunoscând structura substanței putem formula denumirea exactă a acesteia.

La baza nomenclurii sistematice (de substituție) IUPAC stă principiul de substituție, conform căruia orice compus organic este privit ca o hidrocarbură (aciclică sau ciclică), în care atomii de hidrogen sunt substituiți cu alți atomi sau grupe funcționale (care poartă denumirea de substituenți).

Pentru a da denumirea unui compus organic după această nomenclatură trebuie să se respecte următoarele reguli de bază: 1) Alegerea catenei principale; 2) numerotarea catenei principale; 3) determinarea denumirii compusului.

**1. Alegerea catenei principale.** Catena principală de atomi de carbon din compusul dat trebuie să fie cea mai complicată și cea mai lungă, să conțină cel mai mare număr de radicali, legături multiple, grupe funcționale. Această catenă trebuie neapărat să conțină grupa funcțională cea mai superioară din molecula dată.

După superioritatea lor, cele mai importante grupe funcționale pot fi aranjate în următorul șir:



**2. Numerotarea catenei principale.** Numerotarea catenei principale are loc de la grupa funcțională superioară sau de la capătul moleculei, unde mai aproape se află grupa funcțională cea mai superioară (grupele funcționale superioare trebuie să-i revină numărul mai mic).

**3. Determinarea denumirii compusului.** Denumirea se formează ca un cuvânt compus, alcătuit din rădăcină (denumirea hidrocarbunii saturate ce corespunde catenei numerotate), sufixe, care reflectă prezența legăturilor duble sau triple în catena numerotată, prefixe (cu cifre se indică locul în catena numerotată și denumirea substituentului) și terminație (desinență), care provine de la grupa funcțională superioară (de exemplu, pentru acizii carboxilici desinența va fi – *oic* și cuvântul acid,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$  – acid propanoic; pentru aldehyde – *al*,  $\text{CH}_3\text{COH}$  etanal; pentru alcooli – *ol*,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-OH}$  etanol (vezi tabelul 3).

Când în moleculă sunt prezente două, trei, patru și mai multe grupe identice (sau radicali), atunci ele se notează cu cuvântul *di-*, *tri-*, *tetra* scrise înaintea denumirii lor. De exemplu: 2,2-dimetilpropan; 1,2,3-propantriol; acid butandioic ( $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ ).

Pentru a ușura determinarea denumirii diferitor compuși organici e necesar de a cunoaște denumirile și structura radicalilor des întâlniți în chimia organică. Radicalii se obțin prin înlăturarea unui atom de hidrogen din molecula unei hidrocarburi. Denumirea radicalului se formează de la denumirea hidrocarbunii corespunzătoare înlocuind terminația *-an* cu *-il*. De exemplu:

$\text{CH}_4$  metan  $\text{CH}_3$ - metil;

$\text{C}_2\text{H}_6$  etan  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  – etil;

$\text{C}_3\text{H}_8$  propan  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2$  – propil,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ - izopropil;

$\text{C}_4\text{H}_{10}$  butan  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ - butil primar;  $\text{CH}_3\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2$ - izobutil primar;

$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH-CH}_3$  butil secundar;  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ - izobutil terțiar.

$\text{C}_2\text{H}_4$  etenă  $\text{CH}_2=\text{CH}$ - etenil(vinil);

$\text{C}_6\text{H}_5$ - fenil;  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$ - benzil.

În tabelul 3 sunt indicate prefixele și terminațiile pentru grupele funcționale ale unor clase de compuși organici.

Tabelul 3

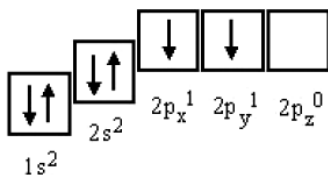
**Prefixele și terminațiile pentru grupele funcționale ale unor clase de compuși organici**

Grupa funcțională	Denumirea grupei în prefix	Denumirea grupei în desinența clasei de compuși, exemple
Grupa carboxilică — COOH	Carboxi-	Acid...-oic Acizi carboxilici: $\text{CH}_3 - \text{COOH}$ — acid etan <b>oic</b> $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{COOH}$ — acid propan <b>oic</b>
Grupa carbonilică > C = O	Oxo-	Aldehyde: -al $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{H} \end{array}$ Etanal (aldehida acetică) $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{H} \end{array}$ Propanal Cetone -onă: $\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{CH}_3 \end{array}$ Propanonă (dimetilcetonă)
Grupa hidroxilică — OH	Hidroxi-	Alcooli -ol $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{OH}$ Etanol $\begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{OH} \end{array}$ Propanol-2
Grupa sulfhidrilică — SH	Mercapto- (тио)	Tioalcooli (tioli) -tiol, $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{SH}$ — Etantiol Etilmercaptan
Amino-grupa NH <sub>2</sub>	Amino-	Amine: -amină, $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{NH}_2$ -Etilamină
— OR — OCH <sub>3</sub> — OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Alcoxi- metoxi- etoxi-	Eteri: $\text{CH}_3 - \text{O} - \text{CH}_3$ Metoximetan eter dimetilic $\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5$ Etoxiestan eter dietilic
Halogeni	iod-, brom- clor-	Derivați halogenați: $\text{CH}_3\text{I}$ - Iodmetan (iodură de metil) $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ - Cloretan (clorură de etil)

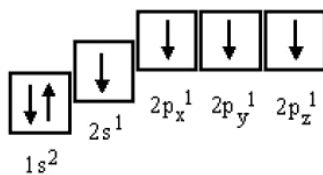


### 5.3. Hibridizarea orbitalilor atomici și natura legăturilor chimice în compușii organici

Atomul de carbon face parte din perioada a doua, subgrupa principală a grupeii a IV a sistemului periodic al elementelor chimice; numărul de ordine 6 ( $C: 1s^2 2s^2 2p^2$ ) și are următoarea distribuție electronică:



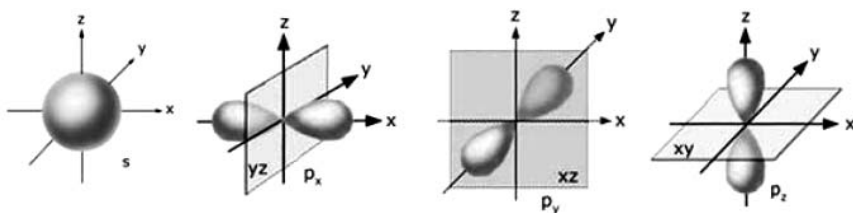
*Starea fundamentală*



*Starea excitată*

Având doi electroni necuplați, carbonul ar trebui să fie dicovalent, însă în toți compușii organici carbonul este tetracovalent. Aceasta se explică prin redistribuirea electronilor de valență în stare excitată. În urma unei activări, un electron  $2s$  este transferat pe un orbital  $2p_z$ , care nu diferă mult prin nivelul său energetic. De aceea în stare excitată carbonul va avea patru electroni necuplați (celibetari), ceea ce și explică tetracovalența acestuia.

*Partea spațiului, în care probabilitatea aflării electronului este maximală, se numește orbital atomic (OA).* Orbitalul  $s$  are formă sferică, iar orbitalul  $p$  – bilobară simetrică (halteră simetrică) cu o anumită orientare în spațiu:



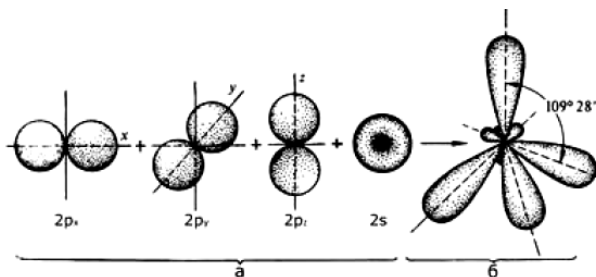
*Orbitalii atomici  $s$  și  $p$  (pentru OP  $p_x, p_y, p_z$ )*

În chimia organică se folosește pe larg noțiunea de orbitali hibridi ai atomului de carbon și ai altor elemente.

Teoria hibridizării (L. Pauling) susține că orbitalii de energie și simetrie diferită se pot combina, modificându-și forma și orientarea inițială, devenind egali în energie și formă. Astfel de orbitali se numesc hibridizați, iar fenomenul – hibridizare.

Pentru atomul de carbon sunt posibile trei tipuri de hibridizare. Tipul de hibridizare determină configurația geometrică a moleculei, prin orientarea în spațiu a legăturilor stabilite de atomul de carbon, fără să fie influențată de legăturile multiple.

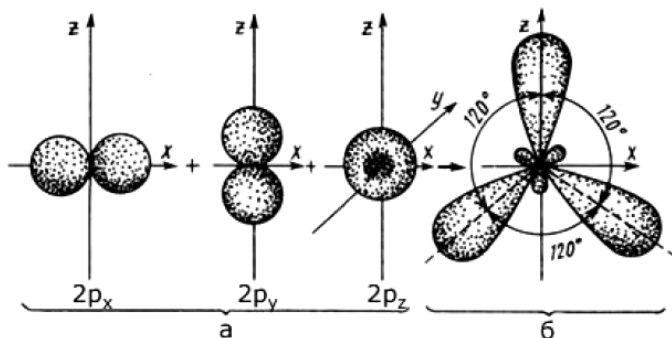
Hibridizarea  $sp^3$  se realizează prin combinarea unui orbital  $s$  cu trei orbitali  $p$ , din care rezultă patru orbitali hibridizați  $sp^3$  cu forma bilobară cu un lob extins (halteră asimetrică), cu aceeași energie și orientați către vârfurile unui tetraedru, unghiurile dintre axe fiind de  $109^\circ 28'$ :



*Formarea orbitalilor hibridizați  $sp^3$ : a – orbitali nehibridizați ai atomului de carbon; b – orbitali hibridizați  $sp^3$*

Atomul de carbon se găsește în starea de hibridizare  $sp^3$  doar în compușii cu legături simple (alcani, halogenoderivați).

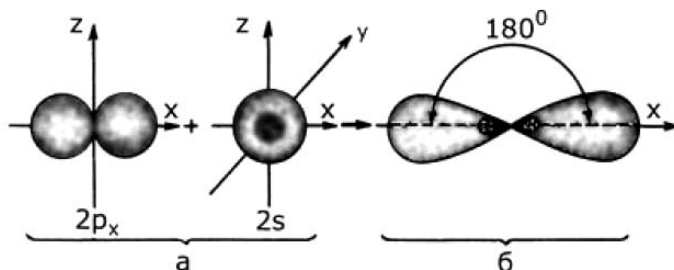
Hibridizarea  $sp^2$  are loc în cazul când orbitalul  $2s$  se întrepătrunde numai cu doi din cei trei orbitali  $2p$  ( $2p_x$  și  $2p_y$ ), formând trei orbitali hibridizați  $sp^2$  echivalenți. Spre deosebire de orbitalii  $sp^3$ , orbitalii hibridizați  $sp^2$  sunt orientați trigonal în același plan, formând între ei unghiuri de  $120^\circ$ :



*Formarea orbitalilor hibridizați  $sp^2$ :  
a – orbitali nehibridizați ai atomului de carbon; b – orbitali hibridizați  $sp^2$*

Atomul de carbon apare în stare de hibridizare  $sp^2$  în compușii cu legături duble și în radicalii liberi.

Hibridizarea  $sp$  este rezultatul întrepătrunderii orbitalului  $2s$  numai cu unul din cei trei orbitali  $2p$  ( $2p_x$ ), formând doi orbitali  $sp$  orientați pe aceeași linie sub unghiul de  $180^\circ$ . Cei doi orbitali  $2p$  ( $2p_y$  și  $2p_z$ ) nehibridizați sunt dispuși perpendicular între ei și pe planul celor doi orbitali hibridizați  $sp$ :



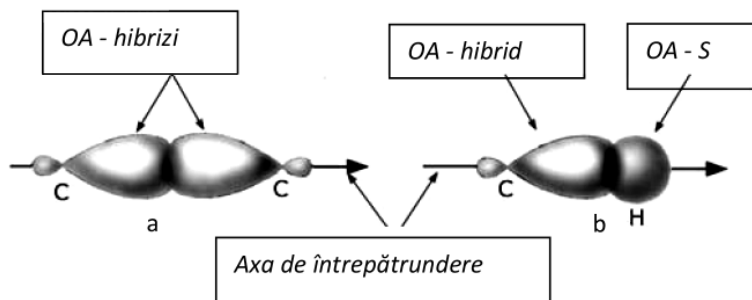
Formarea orbitalilor hibridizați  $sp$ :

$a$  – orbitali nehibridizați ai atomului de carbon;  $b$  – orbitali hibridizați  $sp$

### Formarea legăturilor $\sigma$ și $\pi$ în compușii organici

În compușii organici, legăturile covalente sunt de două tipuri: legătura  $\sigma$  (sigma) și legătura  $\pi$  (pi).

**Legătura  $\sigma$**  este formată prin întrepătrunderea axială a orbitalilor atomici hibridizați sau a orbitalilor  $s$  cu orbitalii hibridizați:



Forma legăturilor  $\sigma$ :

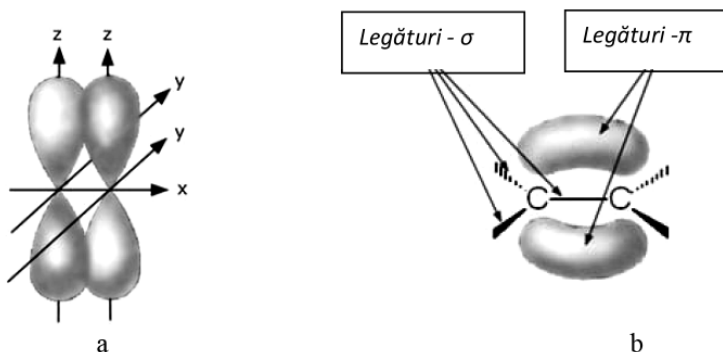
$a$  – întrepătrunderea axială a doi orbitali hibridizați ( $sp^3$ ,  $sp^2$ ,  $sp$ ):

$b$  – întrepătrunderea axială a unui orbital  $s$  cu un orbital hibridizat ( $sp^3$ ,  $sp^2$ ,  $sp$ )

Legătura  $\sigma$  este liniară, cu o simetrie cilindrică, în jurul ei există rotație liberă. Orientarea spațială a legăturilor  $\sigma$  condiționează structura spațială a moleculei, adică geometria ei, determinată de tipul de hibridizare al atomilor.

**Legătura  $\pi$**  se formează prin întrepătrunderea laterală a doi orbitali  $p$  nehibridizați cu orientarea paralelă. Densitatea electronică a orbitalului molecular format este repartizată de ambele părți ale axei ce unește nucleeele atomice. Legătura  $\pi$  se formează după legătura  $\sigma$ , de aceea ea se întâlnește în compușii organici cu legături multiple.

Legătura dublă este alcătuită dintr-o legătură  $\sigma$  și o legătură  $\pi$ , iar legătura triplă dintr-o legătură  $\sigma$  și două legături  $\pi$ .



*Formarea legăturii  $\pi$  în etilenă prin întrepătrunderea laterală a  $OA-p_z$*

Electronii  $\pi$  ai legăturii duble sunt mai mobili decât electronii  $\sigma$ . Ca urmare, compușii care conțin legături  $\pi$  (compușii nesaturați) sunt mai sensibili la acțiunea reactanților (sunt mai reactivi) și a radiațiilor electromagnetice.

Legătura  $C=C$  are o lungime de 1,34 Å, este mai scurtă decât legătura  $C-C$  deoarece orbitalii  $sp^2$  au lobul, care participă la formarea legăturii, mai mic decât cel din orbitalii  $sp^3$ .

Atât carbonul implicat în dubla legătură alchenică, cât și toți atomii de carbon implicați într-o legătură  $\pi$ , sunt hibridizați  $sp^2$ : carbonul carbonilic din aldehide și cetone, carbonul carboxilic, carbonul din imine  $C=N$  etc.

## 6. INFLUENȚA RECIPROCĂ A ATOMILOR ÎN MOLECULE. CONJUGAREA ȘI STAREA AROMATICĂ

Compușii organici, în moleculele cărora are loc alternarea legăturilor duble și simple, poartă denumirea de sisteme conjugate.

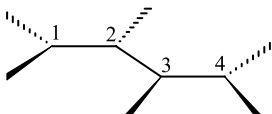
Toate sistemele conjugate se împart în două grupe:

1. Sisteme conjugate cu catenă deschisă (1,3-butadiena, izoprenul, vitamina A);
2. Sisteme conjugate cu catenă închisă sau ciclică (arenele, compușii heterociclici cu caracter aromatic).

### 6.1. Sisteme conjugate cu catenă deschisă

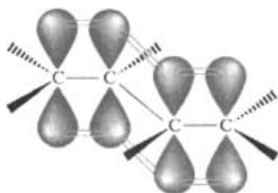
Cel mai simplu reprezentant al sistemelor conjugate cu catenă deschisă este 1,3-butadiena  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$ .

În molecula 1,3-butadienei toți atomii de carbon sunt  $\text{sp}^2$ -hibridizați. Fiecare atom de carbon dispune de câte trei orbitali  $\text{sp}^2$ , prin intermediul cărora la contopire se formează molecula de butadienă (scheletul  $\sigma$ -(sigma)).

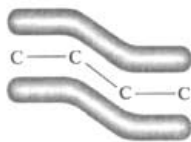


Orbitalii  $2p_z$  nehibridizați sunt situați perpendicular pe scheletul sigma ( $\sigma$ ) și paralel între ei. La formarea moleculei de butadienă acești  $2p$  orbitali se vor contopi nu numai între atomii 1 și 2, respectiv 3 și 4, ci și între atomii 2 și 3, formând un nor electronic comun.

Prin urmare, în urma întrepătrunderii laterale a celor 4 orbitali  $2p_z$  nehibridizați are loc fenomenul de conjugare a celor două legături duble, formând 4 orbitali moleculari extinși, ce cuprind cele 4 nuclee de carbon.



*Orbitali atomici*



*Orbitali moleculari*

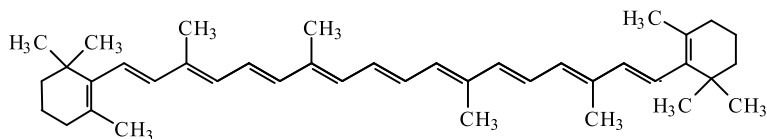
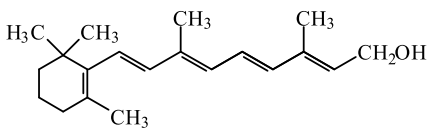
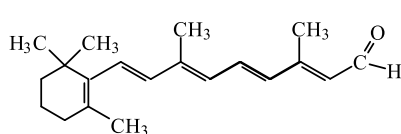
Acest tip de conjugare poartă denumirea de conjugare  $\pi,\pi$ , deoarece la conjugare participă numai orbitalii legăturilor  $\pi$ .

Conjugarea este un proces avantajos energetic, deoarece în urma delocalizării electronilor  $\pi$  (electronii  $p$  trec de pe orbitalii atomici  $2p_z$  pe orbitalii moleculari delocalizați) se elimină energie.

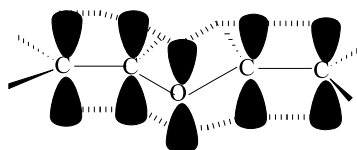
Cantitatea de energie ce se elimină la conjugare poartă denumirea de *energie de conjugare* (delocalizare) și servește ca măsură a stabilității termodinamice a sistemului (moleculii).

Conjugarea este fenomenul spontan de redistribuire a densității electronice într-un sistem cu legături duble în urma delocalizării electronilor  $\pi$ , ce duce la creșterea stabilității termodinamice a sistemului (moleculii).

Cu cât e mai mare numărul de legături duble în starea conjugată, deci cu cât e mai lungă catena conjugată, cu atât e mai mare valoarea energiei de conjugare, prin urmare cu atât e mai mare stabilitatea termodinamică a moleculii. Drept exemplu de sisteme conjugate naturale cu catenă conjugată lungă și cu stabilitatea termodinamică mărită pot servi  $\beta$ -carotenul, vitamina A (retinolul) și retinalul:

 *$\beta$ -caroten**Retinol**Retinal*

De rând cu conjugarea  $\pi,\pi$  se întâlnesc sisteme cu conjugare  $p,\pi$ , la care în procesul de conjugare participă nu numai legăturile  $\pi$ , ci și orbitalii  $p$  cu perechi de electroni neparticipanți ai heteroatomilor, ca oxigen, azot, sulf, formând sisteme conjugate  $p,\pi$ . De exemplu, în molecula eterului divinilic  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$ , orbitalul  $p$  al atomului de oxigen interacționează cu legăturile  $\pi$ , formând sistemul conjugat  $p,\pi$ :

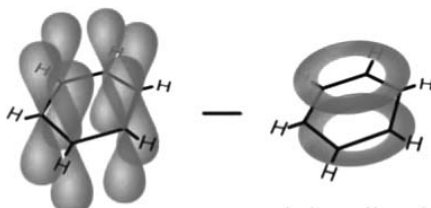


## 6.2. Sisteme conjugate cu catenă ciclică. Aromaticitatea

Din sistemele conjugate cu catenă ciclică fac parte arenele (benzenul, naftalina, antracenu, fenantrenul și derivații lor), precum și compușii heterociclici cu caracter aromatic (furanul, pirolul, piridina, pirimidina, purina ș.a.).

Sistemele cu catenă conjugată închisă, datorită posibilității delocalizării inelare a electronilor  $\pi$  (se formează orbitali moleculari închiși-inelari), posedă stabilitate termodinamică mărită, în comparație cu sistemele conjugate cu catenă deschisă, și sunt numite *sisteme aromatice*.

Să examinăm structura celui mai simplu reprezentant al acestor sisteme – benzenului. Conform teoriei orbitalilor moleculari, molecula benzenului conține un ciclu plan format din 6 atomi de carbon hibridizați  $sp^2$ . Fiecare atom de carbon al ciclului posedă câte un orbital atomic  $p_z$ -nehibridizat, orientat perpendicular pe planul legăturilor  $\sigma$  (pe planul moleculei) și paralel unul față de altul. În urma întrepătrunderii a șase  $p_z$ -orbitali apare un sistem circular unic delocalizat, în care densitatea electronică mai mare se găsește deasupra și dedesubtul scheletului  $\sigma$  și cuprinde toți atomii de carbon din ciclu.



Modelul atomic orbital al benzenului

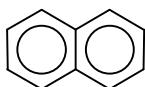
Sistemul conjugat închis al benzenului se caracterizează printr-o stabilitate termodinamică sporită, energia de conjugare constituind 36 kcal/mol.

Reieșind din teoria orbitalilor moleculari și ținând cont de celelalte elemente structurale ale benzenului, s-au stabilit următoarele condiții necesare apariției stării aromatice:

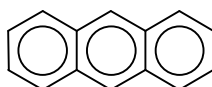
- Sistemele polienice monociclice cu structură plană, cu atomi hibridizați  $sp^2$  și conjugare ciclică, care posedă un număr de  **$4n+2$  electroni  $\pi$** , unde  **$n=1,2,3\dots$**  (regula lui Huckel), deci 6,10,14, etc. **electroni  $\pi$** .
- Stabilitatea termodinamică mare exprimată prin energie de conjugare mare.

- Delocalizarea electronilor în nucleul benzenic creează un curent de inel, evidențiat prin spectrele RMN, în care semnalele caracteristice protonilor aromatici apar la  $\delta=7-8$  ppm.
- Reacțiile caracteristice sunt de *substituție electrofilă* și nu de adiție.

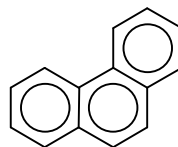
Noțiunea de aromaticitate se aplică și la compușii cu inele benzenice condensate: naftalină, antracen, fenantren:



Naftalină 10 electron  $\pi$



Antracen 14 electroni  $\pi$

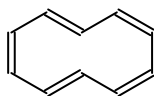


Fenantren 14 electroni  $\pi$

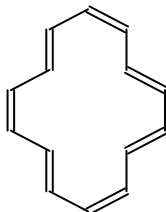
Acești compuși au scheletul  $\sigma$  plan, deoarece toți atomii de carbon din ciclu se găsesc în stare de hibridizare  $sp^2$ , numărul de electroni  $\pi$  satisface regula lui Huckel; norul electronic cuprinde toți atomii de carbon din cicluri. Hidrocarburile din această clasă au un caracter aromatic inferior celui al benzenului, fapt ce rezultă din valorile energiei de conjugare: 63 kcal/mol pentru naftalină, 84 kcal/mol pentru antracen, 99 kcal/mol pentru fenantren. Pentru un caracter aromatic identic cu cel al benzenului, energia de conjugare ar trebui să fie 72 kcal/mol pentru naftalină și 108 kcal/mol pentru antracen și fenantren. Caracterul aromatic diminuat explică și reactivitatea chimică mai mare decât cea a benzenului și se datorează unei distribuții neuniforme a electronilor  $\pi$ .

Proprietăți aromatice au și unii compuși nesaturați carbociclici și heterociclici.

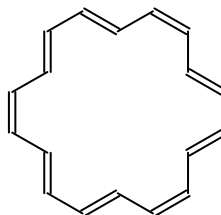
După regula lui Huckel, sextetul aromatic este un caz particular de stare aromatică. Regula lui Huckel a dat posibilitatea de-a prevedea existența unor noi compuși aromatici. Potrivit acestei reguli, ciclobutadiena și ciclooctatetraena (anulena) nu prezintă caracter aromatic, fapt verificat experimental.



10-Anulena



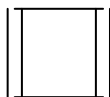
14-Anulena



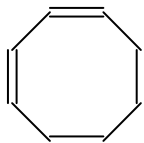
18-Anulena



Anulenele sunt o clasă de hidrocarburi monociclice polienice cu duble legături conjugate, cu formula brută  $(CH)_n$ , în care  $n$  este un număr întreg par. Conform regulii lui Huckel, anulenele au caracter aromatic pentru  $n = 6, 10, 14, 18, 22, \dots$



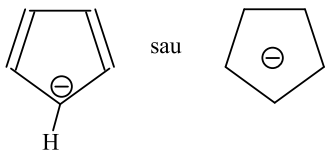
4-Anulena



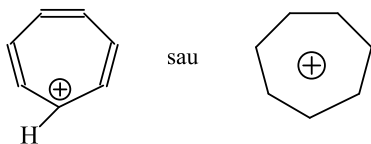
8-Anulena

Prezintă caracter aromatic următorii ioni ciclici izo- $\pi$ -electronici cu benzenul:

- anionul de ciclopentadieniu;
- cationul de cicloheptatrieniu.



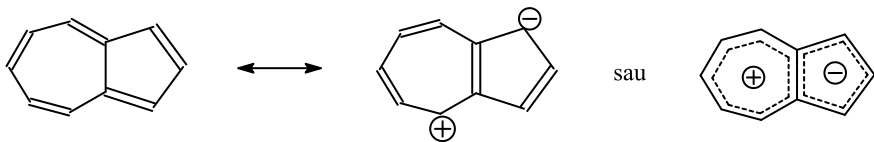
Anionul de ciclopentadieniu

Cationul de cicloheptatrieniu  
(ionul de tropiliu)

Dubletul electronic al ionului de ciclopentadieniu de la atomul de carbon intră în conjugare cu electronii  $\pi$  ai dublelor legături, realizându-se o conjugare ciclică.

Sarcina pozitivă de la atomul de carbon al ionului de cicloheptatrieniu determină o deplasare a electronilor  $\pi$  ai celor 3 legături duble, rezultând, de asemenea o conjugare ciclică.

**Azulena** este, de asemenea, un compus cu caracter aromatic fără a avea un inel benzenoid. Având 10 electroni  $\pi$ , molecula azulenei satisface condiția de stare aromatică, dar electronii sunt repartizați inegal la cele două nuclee. Din cauza tendinței fiecărui inel de a dobândi sextet de electroni, un electron va trece de la inelul de șapte la inelul de cinci atomi. Molecula azulenei poate fi reprezentată ca un hibrid al structurilor limită neutre și ionice:



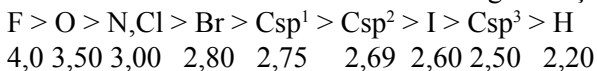
*Azulena* este de culoare albastră și se găsește în fracțiunile grele ale unor uleiuri vegetale (flori de mușețel).

### 6.3. Polarizarea legăturii covalente. Efectele electronice

În compușii organici deosebim două tipuri de legături covalente: nepolare și polare. În cazul când legătura covalentă apare între atomi identici sau grupuri de atomi identici, ea devine nepolară, deoarece electronii legăturii sunt simetric repartizați între acești atomi. De exemplu, legătura între atomii de carbon în etan  $\text{CH}_3\text{-CH}_3$  sau legătura dublă în etilenă  $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ .

Dacă legătura covalentă apare între atomi cu electronegativitate diferită, densitatea electronică a electronilor de legătură este deplasată spre atomul cu electronegativitate mai mare și legătura covalentă devine polarizată. De exemplu, în moleculele de clorometan ( $\text{CH}_3\text{-Cl}$ ), metanol ( $\text{CH}_3\text{-OH}$ ), nitrometan ( $\text{CH}_3\text{-NO}_2$ ), legăturile covalente C-Cl, C-OH; C- $\text{NO}_2$  sunt polarizate, deoarece electronii de legătură sunt deplasați spre atomii de clor, oxigen, azot mai electronegativi decât carbonul.

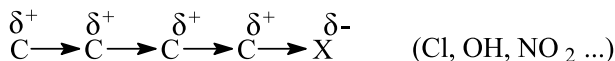
Electronegativitatea reprezintă capacitatea atomilor elementelor de a atrage electronii de valență. La diferite elemente ea este diferită. Pauling a prezentat-o cantitativ într-o serie a electronegativității elementelor:



Din acest fragment al seriei electronegativității a lui Pauling se poate observa că cele mai electronegative elemente din compușii organici sunt oxigenul, azotul și halogenii.

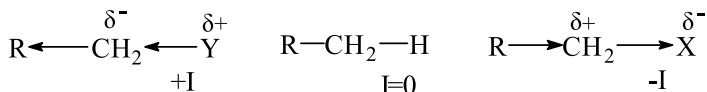
#### 6.3.1. Efectul inductiv (I-efect)

Polarizarea legăturii covalente nu se reduce numai la legătura dintre atomii între care ea apare (C-Cl, C-OH, C- $\text{NO}_2$ ...), ci se răspândește pe catenă și duce la polarizarea legăturilor covalente vecine la apariția sarcinilor parțiale ( $\delta^+$ ) pe atomi:



În felul acesta, substituentul X provoacă polarizarea nu numai a legăturii sale cu atomul de carbon, ci și a legăturilor  $\sigma$  vecine. O asemenea influență electronică poartă denumirea de efect electronic *inductiv negativ* (-I efect), care constă în transmiterea influenței electronice a substituen-

tului prin catena legăturilor  $\sigma$ . Efectul inductiv al atomului de hidrogen se consideră egal cu zero (legătura C-H este considerată practic nepolară). Efectul inductiv al heteroatomilor sau grupurilor de atomi poate fi de două tipuri în comparație cu efectul atomului de hidrogen (zero): pozitiv +I sau negativ -I:



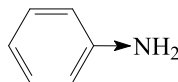
Substituenții (X), care atrag densitatea electronică a legăturii  $\sigma$  mai puternic decât atomul de hidrogen, manifestă efect inductiv negativ (-I efect). Din categoria substituenților cu efect inductiv negativ fac parte heteroatomii și grupele funcționale ce conțin heteroatomi cu electronegativitate mai mare decât carbonul, printre care:

- OH,  $-\text{NH}_2$ , SH, -OR,  $-\text{NO}_2$ , NHR, C=O, -COOH,  $\text{SO}_3$  H, Cl, Br, I, F etc.

De exemplu:



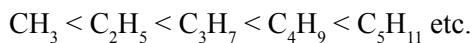
*Etanol, OH (-I efect)*



*Anilină,  $\text{NH}_2$  ((-I efect))*

Substituenții (Y), care măresc densitatea electronică în catenă, în comparație cu atomul de hidrogen, manifestă efect inductiv pozitiv (+I-efect).

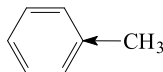
Efect inductiv pozitiv manifestă atomii elementelor cu electronegativitate mai mică decât carbonul, inclusiv metalele alcaline ș.a., radicalii alchili:



De exemplu:



*Propenă,  $\text{CH}_3$  (+I efect)*



*Toluen,  $\text{CH}_3$  (+I efect)*

Efectul inductiv, din cauza polarizării slabe a legăturilor covalente  $\sigma$ , se reduce la zero peste 3-4 atomi de carbon din catenă. Acțiunea lui se manifestă cel mai puternic în cei doi atomi de carbon mai apropiați de substituent.

### 6.3.2. Efectul electronic mezomer (M efect)

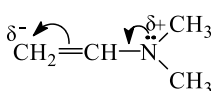
Spre deosebire de efectul inductiv, care are loc la prezența în moleculă a atomilor cu electronegativitate diferită, efectul mezomer se manifestă numai într-un sistem conjugat. Efectul mezomer este fenomenul deplasării densității electronice de-a lungul legăturilor  $\pi$  într-un sistem conjugat.

Efectul mezomer se mai numește și efect de conjugare, deoarece constă în transmiterea influenței electronice a substituentului în sistemul conjugat. Însuși substituentul, ce conține legătura dublă sau heteroatomi cu perechi de electroni neparticipanți, devine o parte integrată a sistemului conjugat și influența lui se reduce la redistribuirea densității electronice între substituent și sistem.

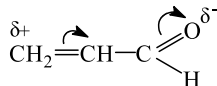
Substituenții, care măresc densitatea electronică în sistemul conjugat, manifestă efect mezomer pozitiv (+M efect). +M efect posedă substituenții ce conțin heteroatomi cu perechi de electroni neparticipanți sau cu sarcină negativă, printre care grupele funcționale – OH,  $-\text{NH}_2$ , –OR, –SH, heteroatomi de Cl, Br, I ș.a.

Substituenții, care atrag spre sine densitatea electronică din sistemul conjugat, manifestă efect mezomer negativ (-M efect). La acești substituenți se referă grupele funcționale, cu legături duble sau triple între atomi cu diferită electronegativitate, precum  $>\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{NO}_2$  etc.

Grafic efectul mezomer se reprezintă printr-o săgeată curbă, al cărei vârf indică direcția deplasării electronilor  $\pi$  sau  $p$ . De exemplu:



*Grupa dimetilamino  
manifestă +M efect*



*Grupa aldehidică  
manifestă -M efect*

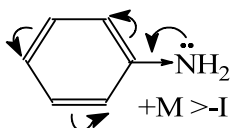
În moleculele compușilor organici, efectul mezomer întotdeauna se manifestă împreună cu efectul inductiv. În consecință, influența substituentului se manifestă printr-un efect sumar al celor două efecte, luând în considerare semnele lor ( $\pm I$  și  $\pm M$ ).

Substituenții, care măresc densitatea electronică în moleculă (în sistem), se numesc donori de electroni sau electronodonori (ED), iar cei care micșorează densitatea electronică – acceptori de electroni sau electronoacceptori (EA).

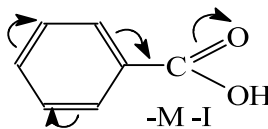
De exemplu, aminogrupa în molecula anilinei este un substituent elec-

tronodonor (ED), deoarece ea interacționează cu sistemul conjugat al inelului benzenic, manifestând -I și +M efecte. Deoarece +M >> -I, grupa amină se comportă ca un substituent donator de electroni.

În mod analog, grupa carboxilică în molecula acidului benzoic se comportă ca un substituent electronoacceptor, întrucât manifestă -I și -M efecte electronice:



*Aminogrupa în anilină este ED*



*Grupa carboxilică în acidul benzoic este EA*

#### 6.4. Importanța pentru biologie și pentru farmacie a cunoașterii efectelor electronice

Cunoașterea efectelor electronice dintre atomii unei molecule este esențială nu numai pentru înțelegerea și prevederea comportării chimice, ci și pentru înțelegerea activității biologice a substanțelor medicamentoase. Efectele electronice din cadrul moleculelor sunt aspecte esențiale ale structurii substanțelor, care determină proprietățile lor, inclusiv cele biologice.

Proprietățile biologice ale substanțelor medicamentoase sunt rezultatul interacțiunii acestora cu substanțele din organismele vii. Interacțiunile dintre substanțele bioactive și biomolecule se bazează pe anumite proprietăți fizico-chimice și sunt consecințele unei anumite structuri.

Prin stabilirea corelațiilor între structura unui compus bioactiv și proprietățile fizico-chimice ale acestuia se obțin informații referitoare la mecanismul de acțiune al substanței. Prin stabilirea unor astfel de corelații în serii de compuși cu aceeași moleculă suport se pot stabili elementele de structură importante pentru activitatea biologică.

Cunoașterea și înțelegerea relațiilor structură-activitate este esențială pentru interpretarea modului de acțiune a medicamentului și pentru realizarea unor studii raționale în domeniul prospectării medicamentului. Acest lucru este posibil doar prin admiterea existenței unei strânse interdependențe între structura, proprietățile fizice și chimice și activitatea biologică a substanțelor. În acest fel se poate explica importanța efectelor electronice, ca element de structură, în înțelegerea activității biologice a substanțelor medicamentoase.

Pornind de la corelațiile cantitative structură-comportare chimică s-au elaborat metode de corelare a activității biologice cu o serie de parametri fizico-chimici, determinați de structura electronică a moleculei, sau cu o serie de elemente structurale care determină o anumită comportare fizico-chimică și care sunt responsabile de interacțiunea cu receptorul farmacologic.

Una dintre cele mai utilizate metode de stabilire a unor relații cantitative structură-activitate biologică este metoda Hansch bazată pe ecuațiile Hammett-Taft de corelare a reactivității chimice cu structura, prin utilizarea unor parametri fizico-chimici. Modelul elaborat de Hansch ține cont faptul că responsabilă pentru activitatea biologică este molecula întregă și corelează activitatea biologică cu lipofilia moleculei, cu densitatea de electroni, cu polaritatea moleculei și cu alți parametri fizico-chimici. Influențele substituenților din moleculă asupra activității biologice sunt corelate cu ajutorul următorilor parametri: constanta de substituent  $\sigma$  Hammett, constanta de hidrofobie  $\pi$  și constanta sterică  $E_s$  a lui Taft.

## 7. STRUCTURA, CONFORMAȚIA ȘI STEREOIZOMERIA COMPUȘILOR ORGANICI

Pentru fiecare compus organic este caracteristică o anumită *structură chimică, configurație și conformație*.

*Structura* reprezintă succesiunea legăturilor chimice dintre atomi în moleculă și se redă prin formula de structură. Structura chimică a moleculelor are o importanță deosebită pentru compușii organici, deoarece în chimia organică unei și aceleiași compoziții (formule moleculare) îi poate corespunde un număr mare de compuși reali. Acest fenomen a fost numit *izomerie*, iar diferitele substanțe cu aceeași compoziție – *izomeri*.

Izomerii se clasifică în două categorii:

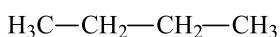
- Izomeri de constituție,
- Izomeri spațiali sau stereoizomeri.

Izomerii de constituție diferă prin succesiunea atomilor în moleculă și prin natura legăturilor dintre atomi, în timp ce stereoizomerii au aceeași formulă de constituție, dar diferă prin aranjarea atomilor în spațiu.

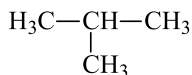
### 7.1. Izomeria compușilor organici

**Izomeria de constituție.** În funcție de succesiunea atomilor și de natura legăturilor dintre atomi deosebim *izomeria de catenă, izomeria de poziție, izomeria de funcțiune* etc.

**Izomerii de catenă** sunt compuși care diferă prin modul de legare a atomilor de carbon în scheletul moleculelor. De exemplu, butanul cu formula moleculară  $C_4H_{10}$  poate avea doi izomeri.



*n*-butan



*Izobutan sau 2-metilpropan*

Numărul izomerilor de catenă crește exponențial cu numărul atomilor de carbon din moleculă. Astfel pot exista:

- 3 alcani izomeri cu formula moleculară  $C_5H_{12}$ ,
- 5 alcani izomeri cu formula moleculară  $C_6H_{14}$ ,
- 9 alcani izomeri cu formula moleculară  $C_7H_{16}$ ,
- 75 alcani izomeri cu formula moleculară  $C_{10}H_{22}$ ,

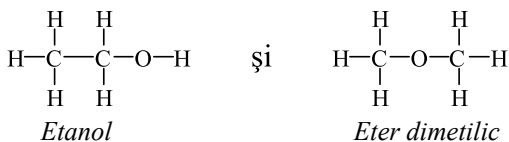
- 355 alcani izomeri cu formula moleculară  $C_{12}H_{26}$ ,
- 366319 alcani izomeri cu formula moleculară  $C_{20}H_{42}$ .

**Izomerii de poziție** au același schelet carbonic și diferă prin poziția grupei funcționale în moleculă:



Deoarece au aceeași grupă funcțională, proprietățile chimice ale izomerilor sunt asemănătoare, dar există diferențe de reactivitate, proprietăți fizice etc.

**Izomerii de funcțiune** sunt compuși care diferă prin natura grupelor funcționale. De exemplu, formulei moleculare  $C_2H_6O$  îi corespund două structuri:



## 7.2. Izomeria spațială

Structura admite că toate legăturile chimice se află în același plan, de aceea, la prezentarea structurii unui compus pe plan se pierde amplasarea adevărată a atomilor în spațiu. De exemplu, în molecula metanului, atomul de carbon hibridizat  $sp^3$  are structură tetraedrică (spațială) și toți atomii de hidrogen sunt orientați sub un unghi de  $109^\circ 28'$ . Prin urmare, metanul are structură spațială tetraedrică, care se numește *configurație teraedrică*.

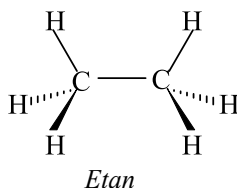
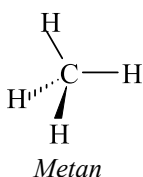
Și alți compuși organici, care conțin atomi de carbon hibridizați  $sp^3$ , au o anumită structură spațială, adică o anumită configurație.

*Configurația* reprezintă așezarea spațială a atomilor în moleculă. Compușii organici cu aceeași formulă moleculară (compoziție) se pot deosebi prin configurație și se numesc izomeri de configurație.

Pentru prezentarea grafică pe plan a configurației moleculelor compușilor organici se utilizează formule stereochemice. În aceste formule atomul de carbon și două legături ale sale se reprezintă pe plan în mod obișnuit (cu liniuțe), iar celelalte două legături nu se vor găsi în acest plan. Una dintre ele, orientată spre observator, se reprezintă printr-o pană înegrită, iar celaltă, din spatele planului – printr-o pană hașurată. De exemplu, confi-



gurațiile metanului și etanului redată pe plan cu formule stereochemice se prezintă astfel:



Stereoizomerii sunt compuși cu aceeași formulă de constituție, dar cu o aranjare diferită a atomilor în spațiu.

În funcție de elementul structural față de care diferă aranjarea atomilor în moleculă stereoizomerii sunt:

- *geometrici* – diferă prin aranjarea atomilor față de planul unei legături  $\pi$  sau față de planul unui ciclu;
- *optici*, se deosebesc prin aranjarea atomilor față de un centru chralic (atom de carbon asimetric).

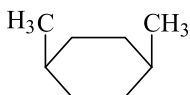
În funcție de relația dintre ei, stereoizomerii se clasifică în:

- enantiomeri – sunt în relație de obiect-imagine în oglindă;
- diastereoizomeri sau izomeri la distanță – nu sunt în relație de obiect-imagine în oglindă.

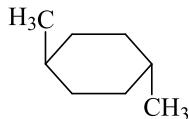
### 7.2.1. Izomeria geometrică

Acest tip de izomerie este determinat de poziția substituenților față de planul unei legături  $\pi$  sau față de planul unui ciclu saturat sau nesaturat.

**Izomeria geometrică a compușilor ciclici.** Cazul cel mai simplu de izomerie geometrică la compușii ciclici este cel al compușilor cu doi substituenți în poziții diferite ale ciclului. Atât în cazul compușilor cu substituenți identici, cât și al celor cu substituenți diferiți, izomerii se numesc *cis* și *trans*, în funcție de poziția substituenților față de planul ciclului:



*cis-1,4-dimetilciclohexan*



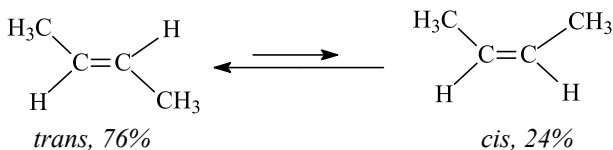
*trans-1,4-dimetilciclohexan*

**Izomeria geometrică sau izomeria cis-trans** apare în seria alchenelor din cauza că rotirea liberă în jurul dublei legături ( $\sigma\pi$ ) nu este posibilă.

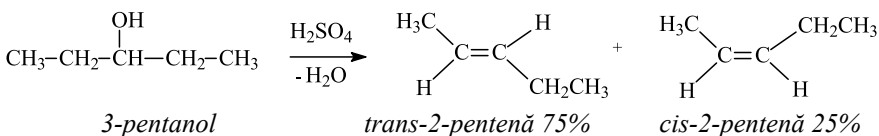
Pentru cazurile simple (câte doi substituenți identici la fiecare atom de carbon din dubla legătură), specificarea configurației se face după regula:

- *cis* este izomerul în care substituenții sunt de aceeași parte a legăturii duble;
- *trans* – pentru substituenții de părți opuse.

De exemplu, 2-butena există într-o formă *cis*, cu ambii radicali metil de aceeași parte a planului legăturii duble, și într-o formă *trans*, în care radicalii metil sunt situați de o parte și de alta a planului legăturii duble. Cei doi izomeri sunt stabili, au proprietăți fizice caracteristice și pot fi transformați unul în celălalt numai la temperaturi ridicate. În prezența unor acizi puternici se stabilește un echilibru între cei doi izomeri:

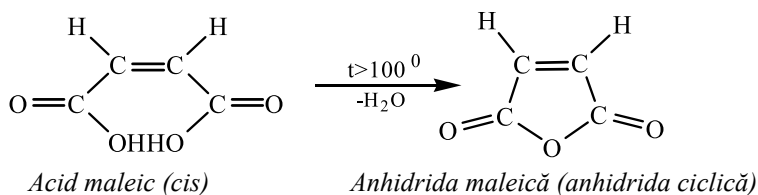


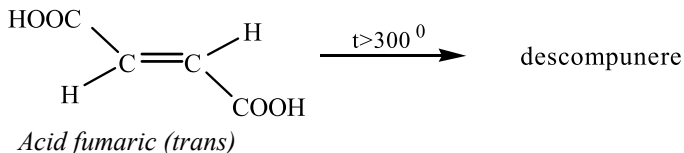
Izomerul *trans* are o stabilitate mai mare, demonstrată de *stereoselectivitatea* formării alchenelor la deshidratarea alcoolilor:



Diastereoizomerii *cis-trans* vor avea proprietăți fizice diferite: puncte de topire, puncte de fierbere, densitate, solubilitate și eventual rotația specifică. Pot fi separați prin metode fizice obișnuite (recrystalizare, distilare, cromatografie).

Diastereoizomerii au și unele proprietăți chimice diferite, mai ales cele ce depind de poziția reciprocă a substituenților din cei doi izomeri. De exemplu, cei doi izomeri ai *acidului butendioic* – *acidul maleic* și *acidul fumaric* – au constantele de aciditate diferite, dar se comportă diferit și la încălzire peste punctul de topire:





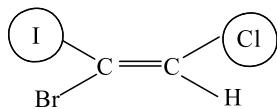
Folosirea simbolurilor *cis-trans* devine dificilă pentru moleculele cu substituenți diferiți la cei doi atomi de carbon legați prin legătura dublă. De aceea IUPAC a recomandat raportarea izomerilor la poziția relativă a substituentului după regula standard de succesiune Cahn-Ingold-Prelog (CIP), care, în acest caz, este denumită și regula E-Z.

Pentru aplicarea regulii CIP se utilizează regula de succesiune a substituenților, stabilindu-se *prioritatea* substituenților pentru fiecare pereche legată de cei doi atomi de carbon (substituenții vor avea astfel prioritatea 1 sau 2 la fiecare atom de carbon).

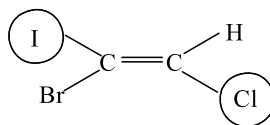
Principalele reguli de stabilire a superiorității substituenților sunt:

- Se iau în considerare numerele atomice ale atomilor direct legați de centrul chiralic. Numărul atomic superior asigură prioritatea:  $I > Br > Cl > S > F > O > N > C > H$ .
- Dacă primii atomi sunt identici, prioritatea se stabilește în funcție de numerele atomice ale atomilor din poziția a doua sau din pozițiile următoare:  $CH_2-CH_3 > CH_3$  ( $CH_2-H$ ) sau  $CH_2-Cl > CH_2-H$ .
- Legăturile multiple au prioritate față de legăturile simple dintre atomi de același fel:  $CH=CH_2 > CH_2=CH_3$ ;  $CH=O > CH_2-OH$ .
- Catenele ramificate au prioritate față de cele liniare:  $CH(CH_3)_2 > CH_2-CH_2-CH_3$ .

Dacă substituenții cu prioritatea 1 (cea mai mare) de la cei doi atomi de carbon sunt de aceeași parte (adică în *cis*), configurația este notată cu Z, iar dacă acești substituenți sunt de părți opuse, configurația se notează cu E. Astfel se notează configurațiile pentru fiecare legătură dublă din moleculă. De exemplu:



*Z-izomer*



*E-izomer*

### 7.2.2. Izomeria optică (stereoizomeria)

Izomerii optici sunt stereoizomeri de configurație optic activi care au proprietatea de a roti planul luminii polarizate. Această proprietate este dată de o caracteristică structurală a moleculei numită *chiralitate*.

Deosebim două tipuri de stereoizomerie de configurație: *enantiomerie* și *diastereomerie*.

Doi stereoizomeri care au aceleași proprietăți fizice și chimice, și se comportă unul față de celălalt ca obiectul cu imaginea lui în oglindă, însă se deosebesc prin proprietatea de a roti planul de polarizare a luminii cu același unghi în sens opus se numesc *enantiomeri* (sau *izomeri optici*).

Enantiomeria la compușii organici este condiționată de asimetria moleculelor, adică de prezența în moleculă a unui sau mai multor atomi de carbon asimetrice (chiralici).

Atomul de carbon saturat (hibridizat  $sp^3$ ), legat cu patru atomi diferiți sau cu patru grupe de atomi diferite, se numește asimetric (sau chiralic).

Dacă în molecula compusului organic se conține cel puțin un atom de carbon asimetric, atunci acest compus va exista în formă de doi stereoizomeri, care se comportă ca obiectul și imaginea lui în oglindă (ca enantiomeri).

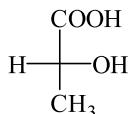
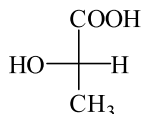
Ca exemplu de compus organic, care există în forma de doi enantiomeri, servește acidul lactic:



Rotirea planului de polarizare a luminii spre dreapta se notează cu semnul (+), iar spre stânga cu semnul (-). Enantiomerul care rotește planul de polarizare a luminii spre dreapta se numește dextrogir, iar spre stânga – levogir.

Amestecul echimolecular de enantiomeri dextrogir și levogir se numește *racemic*; se notează ( $\pm$ ) și este optic inactiv prin compensație intermoleculară.

Pe plan enantiomerii se reprezintă cu ajutorul formulelor de proiecție Fișer. Pentru enantiomerii acidului lactic, prezentați mai sus cu formule stereochemice, formulele de proiecție Fișer se prezintă astfel:

*Acidul(-) lactic**Acidul(+ ) lactic*

Enantiomerii au proprietăți fizice și chimice identice: prin sensul de rotație a planului de polarizare a luminii, prin solubilitate într-un solvent chiral, prin viteza de reacție cu o substanță chirală. Racemicii au proprietăți diferite de cele ale enantiomerilor puri.

Enantiomerii unor substanțe prezintă diferențe calitative și cantitative ale proprietăților biologice: organoleptice, farmacologice, toxicologice sau de altă natură.

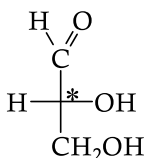
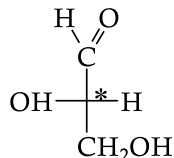
Foarte multe substanțe organice cu rol biologic (substanțe naturale sau de interes terapeutic) conțin doi sau mai mulți atomi de carbon chirali.

Dacă într-o moleculă există  $n$  atomi de carbon asimetrici sunt posibili  $2^n$  izomeri optici și  $2^{n-1}$  perechi de enantiomeri.

### 7.2.3. Stabilirea configurației enantiomerilor

La enantiomeri deosebim configurația *relativă* și *absolută*.

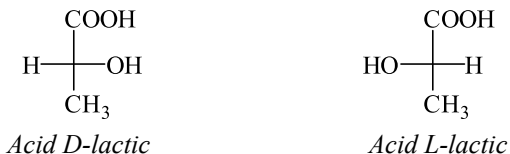
**Configurația relativă** a enantiomerilor se determină, conform convenției Fischer-Rosanoff (convenția D-L), pe calea comparării configurației lor cu configurațiile compușilor etalon (standard). În calitate de etalon configurațional a fost luată aldehida glicerinică, pentru enantiomerii căreia au fost convențional atribuite următoarele formule de proiecție Fișer:

*Aldehida (+) D-glicerinică**Aldehida (-) L-glicerinică*

Dacă în etalon, la centrul chiralic (notat cu steluță) atomul de hidrogen H se află la stânga centrului, iar OH la dreapta, acest enantiomer reprezintă aldehida *D-glicerinică*; când OH este în stânga centrului, enantiomerul reprezintă aldehida *L-glicerinică*. Literalele majuscule D și L au devenit simboluri ale nomenclaturii stereochemice.

Din seria stereochemică D fac parte toți enantiomerii cu configurația centrului chiralic ca la aldehida D-glicerinică, iar din seria L toți enantiomerii cu configurația centrului chiralic ca la aldehida L-glicerinică.

Comparând formulele Fișer ale enantiomerilor acidului lactic cu etalonul configurațional se determină acidul D-lactic și acidul L-lactic:



Nomenclatura D-L se utilizează doar pentru menționarea configurației substanțelor din clasa glucidelor și aminoacizilor.

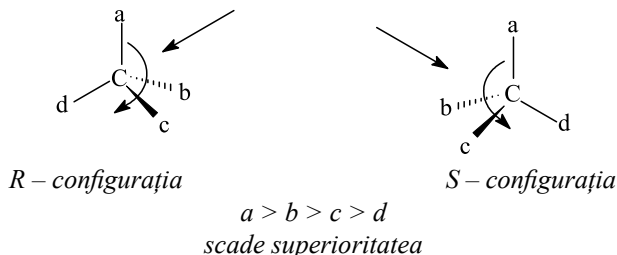
În prezent, pentru determinarea și specificarea configurației unei substanțe, se aplică regulile acceptate de către Comisia de Nomenclatură a IUPAC (Uniunea internațională de Chimie Pură și Aplicată). Aceste reguli au fost elaborate de către R.S.Cahn, C.K.Ingold și V.Prelog și formează sistemul CIP sau sistemul R-S de configurație absolută.

Există două etape în procesul de stabilire a configurației absolute a unui compus care conține un centru chiralic, de exemplu un atom de carbon asimetric:

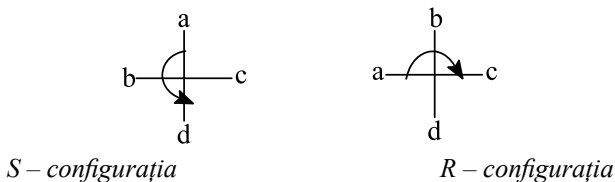
- stabilirea priorității substituenților legați de carbonul asimetric pe baza unor reguli de prioritate;
- examinarea moleculei în vederea stabilirii configurației centrului chiralic.

Principalele reguli de stabilire a priorității substituenților au fost expuse mai sus și sunt aceleași utilizate în nomenclatura E-Z.

Pentru stabilirea configurației, examinarea vizuală a moleculei reprezentate prin formula stereochemică se face din poziția opusă substituentului cu prioritatea cea mai mică. Dacă pentru ceilalți trei substituenți succesiunea descrescătoare a priorității se face în sensul acelor de ceasornic (spre dreapta), configurația centrului stereochemic este rectus (R). Dacă succesiunea în ordine descrescătoare se face în sensul opus acelor de ceasornic (spre stânga), configurația centrului este sinister (S). De exemplu, în cazul ipotetic al unei molecule chirale Cabcd configurația se stabilește astfel:

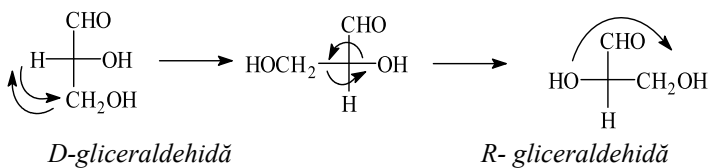


Configurația aceiași molecule Cabcd poate fi stabilită utilizând formule de proiecție plane. Substituentul cu prioritatea cea mai mică se poziționează în partea de jos a formulei, pentru a examina succesiunea celorlalți trei substituenți, care poate fi *R* sau *S*:



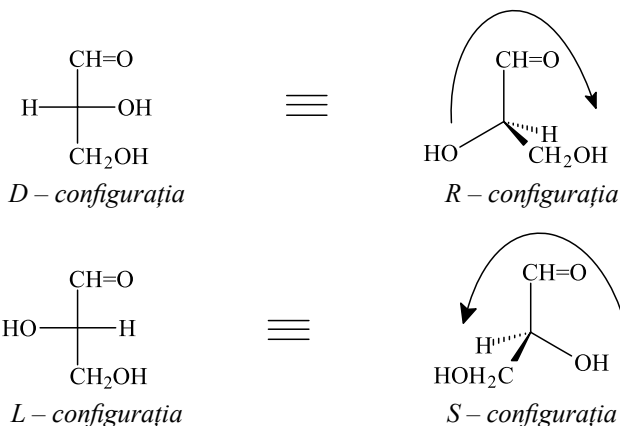
Fiecare schimbare de poziție între doi substituenți duce la o schimbare de configurație: un număr *par* de schimbări de substituenți determină păstrarea configurației, iar un număr *impar* schimbarea acesteia.

De exemplu, pentru stabilirea configurației *R* sau *S* în cazul gliceraldehidei se fac două schimbări:



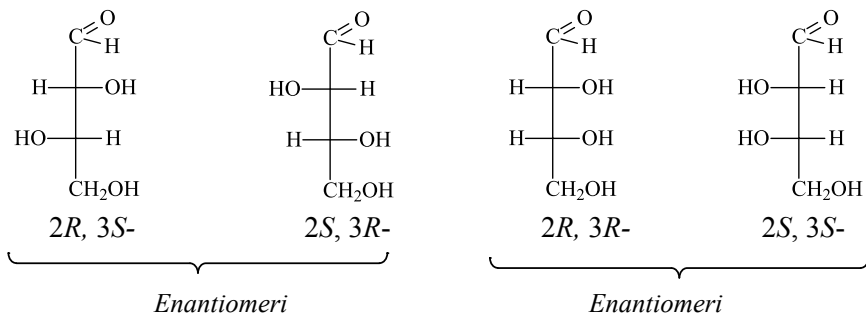
După ce a devenit posibilă determinarea configurației absolute a unor compuși organici s-a dovedit că aceasta coincide cu configurația relativă. De aceea, în prezent, se folosește configurația relativă.

De exemplu, configurația *R* a gliceraldehidei corespunde cu configurația *D* stabilită prin convenția *D-L*, iar configurația *S* cu configurația *L*:



Dacă molecula conține câțiva atomi de carbon asimetrici este necesară determinarea numărului de stereoisomeri posibili și stabilirea configurației pentru fiecare.

Un exemplu interesant de compuși cu doi atomi de carbon asimetrici sunt tetrozele (2,3,4-trihidroxibutanal, care sunt în număr de patru stereoisomeri):

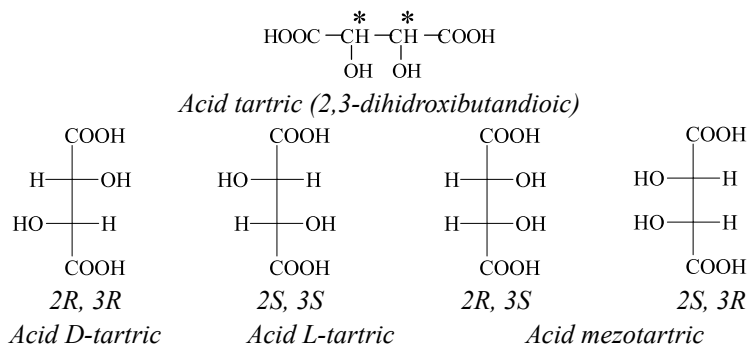


Cele patru tetroze pot fi împărțite în două perechi de enantiomeri. Stereoizomerul  $2R, 3S$  este imaginea în oglindă a stereoisomerului  $2S, 3R$ . Aceeași relație de enantiomerie există între stereoisomerii  $2R, 3R$ - și  $2S, 3S$ -. Dar stereoisomerii  $2R, 3S$  și  $2R, 3R$  sau  $2S, 3R$  și  $2S, 3S$  nu mai sunt enantiomeri, pentru ei fiind introdus termenul de *diastereoizomer*: Diastereoizomerii nu mai sunt unul față de celălalt în relația obiect-imaginea sa în oglindă.

În cazul compușilor organici cu două centre chirale identice, numărul stereoisomerilor este mai mic decât cel maxim posibil.



Cel mai cunoscut caz – acidul tartric. Chiar dacă are doi atomi de carbon asimetrici, acidul tartric există sub formă de trei izomeri optici, deoarece apariția planului de simetrie reduce numărul stereoisomerilor:



În timp ce structurile *2R, 3R* și *2S, 3S* constituie o pereche de enantiomeri, structurile *2R, 3S* și *2S, 3R* sunt identice, deoarece au un plan de simetrie și nu prezintă activitate optică, deci sunt achirali. Compușii achirali, deși au centre de chiralitate, sunt cunoscuți sub numele de compuși *mezo (mezoforme)*. Mezoforma este în relație de diastereoizomerie atât cu enantiomerul D, cât și cu enantiomerul L.



#### 7.2.4. Izomeria de conformație

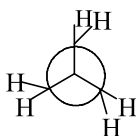
La majoritatea compușilor organici saturați, începând cu etanul, apare posibilitatea de rotire liberă în jurul legăturii simple  $\sigma$  (sigma) C-C fără a modifica structura chimică a moleculei. Ca rezultat al unei asemenea rotiri, molecula capătă posibilitatea de a se afla în mai multe forme geometrice, care poartă denumirea de *conformații*.

*Conformația* este așezarea spațială a atomilor în molecula de o anumită configurație, condiționată de rotirea în jurul uneia sau câtorva legături simple ( $\sigma$ ).

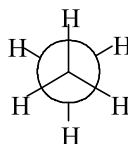
În urma unei astfel de rotiri apar diferiți izomeri de rotație numiți *conformerii (sau izomerii conformaționali)*. Conformațiile (conformerii), în care substituenții se găsesc cel mai aproape unul de altul, posedă cea mai mare energie și se numesc *conformații eclipsate*. Ele sunt instabile (vezi conformația eclipsată a etanului (a) de la p. 65).

Conformațiile (conformerii), în care substituenții sunt așezați în spațiu cel mai departe unul de altul se numesc *conformații intercalate*. Aceste conformații sunt mai stabile (vezi conformația (b) a etanului de la p. 65).

Pentru reprezentarea grafică a conformerilor în plan se utilizează formule de proiecție Newmen, care se obțin prin prezentarea pe plan a proiecțiilor moleculelor privite de-a lungul legăturii C-C. De exemplu, pentru etan privim molecula de-a lungul legăturii  $\sigma$  (C-C). Atomul de carbon din față se notează cu , iar cel îndepărtat cu simbolul . Conformațiile etanului se prezintă astfel:



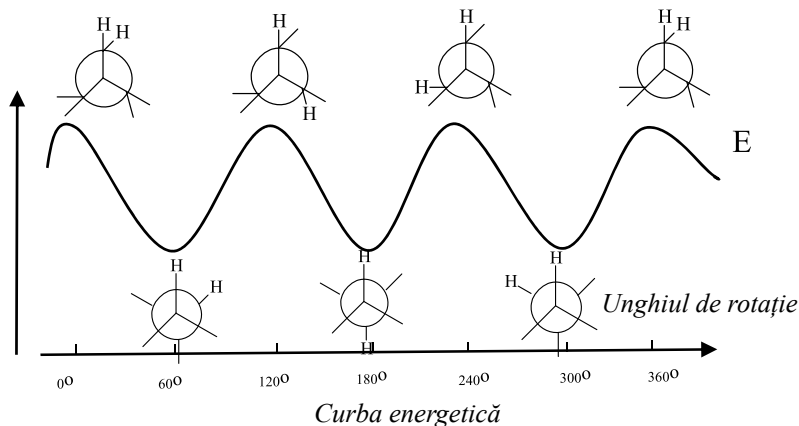
a) conformația eclipsată  
(mai puțin stabilă)



b) conformația intercalată  
(mai stabilă)

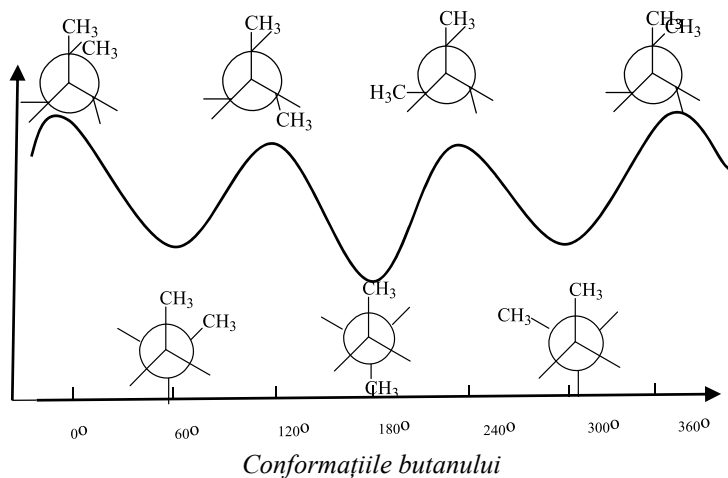
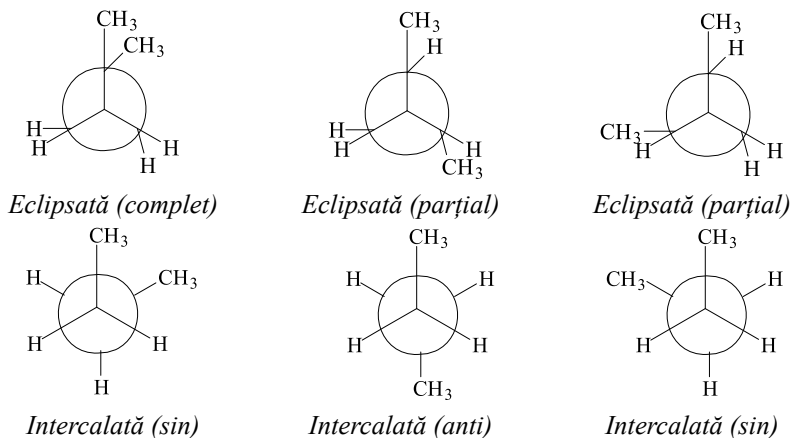
Conformațiile intercalată și eclipsată sunt considerate „limită” pentru că corespund unei energii potențiale minime pentru cea intercalată și respectiv maxime pentru cea eclipsată. Celelalte conformații au energii potențiale cuprinse între aceste limite.

Pentru compușii aciclici se examinează numai conformațiile ce se obțin la variația unghiului de rotație cu  $60^\circ$ . La o rotație completă de  $360^\circ$  se pot evidenția trei conformații eclipsate cu energii maxime și trei conformații intercalate cu energii minime. Energia potențială a conformației eclipsate a etanului este cu 12 kJ/mol mai mare decât a conformației lui intercalate. Această variație a energiei conformațiilor poate fi reprezentată prin curba energetică:



Cu cât molecula este mai complicată, cu atât numărul de conformații crește. De exemplu, la o rotație deplină de  $360^\circ$  în jurul legăturii  $C_2 - C_3$  în

butan apar șase conformații, caracterizate prin energii potențiale diferite, dintre care cea mai avantajoasă este anti-intecalată.



### 7.2.5. Conformația compușilor ciclici

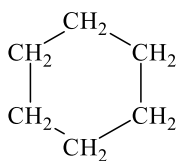
Dintre numeroșii compuși ciclici naturali cu importanță biologică un interes deosebit prezintă steroizii, terpenele și alte substanțe ce conțin inelul ciclohexanului. Activitatea biologică a acestor substanțe este strâns legată de structura lor spațială.

Pentru a înțelege particularitățile stereochemice ale acestor substanțe este necesar să examinăm conformațiile ciclohexanului și ale derivațiilor lui.

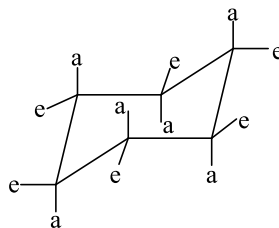
În ciclohexan atomii de carbon sunt în stare de hibridizare  $sp^3$ , adică au

o structură tetraedrică. Prin urmare, molecula ciclohexanului nu poate avea o structură plană, formând mai multe conformații neplane, cea mai stabilă fiind conformația «scaun».

În conformația sub formă de scaun a ciclohexanului, așezarea spațială a atomilor de hidrogen la toți atomii de carbon este strict orientată în spațiu și este aceeași ca și în conformația intercalată a etanului, iar a atomilor de carbon ca și în conformația înclinată a butanului.



Structura



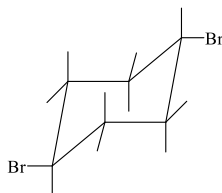
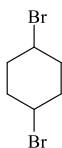
Conformația

Structura și conformația ciclohexanului

Șase legături C-H sunt paralele cu axa de simetrie a moleculei și orientate trei în sus și trei în jos. Aceste poziții ale atomilor de hidrogen se numesc *axiale* și se notează cu „a”. Celelalte șase legături C-H, orientate sub un unghi de  $109^{\circ}28'$  față de axa de simetrie a moleculei, se numesc *ecuatoriale* și se notează cu „e”.

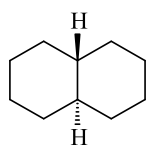
În general, ciclohexanul în conformația scaun nu conține în poziție eclipsată nici atomi de hidrogen, nici de carbon. Prin urmare, lipsa tensiunii unghiulare și torționale explică faptul că conformația scaun este cea mai stabilă față de celelalte conformații («baie», «tivist», «semitvist»).

La derivații ciclohexanului substituenții pot ocupa poziții axiale sau ecuatoriale. Substituenții din pozițiile ecuatoriale imprimă derivatului ciclohexanului stabilitate, iar acei din poziții axiale îl destabilizează. Creșterea volumului și numărului substituenților duce la repartizarea lor ecuatorială, ce corespunde unui sistem cu energie minimală și, prin urmare, mai stabil.

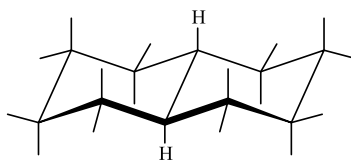


Poziția substituenților în derivații ciclohexanului

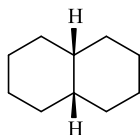
În structura multor compuși naturali, de exemplu a steroizilor, se întâlnește un sistem condensat, alcătuit din două inele ciclohexanice, numit *decalină* – hidrocarbură saturată biciclică, obținută prin hidrogenarea completă a naftalinei (vezi tema Arene). În funcție de configurația atomilor C-9 și C-10 există doi stereozomeri: *trans*-decalina, în care atomii de hidrogen de la C-9 și C-10 sunt orientați de părți diferite ale planului imaginat al inelelor, și *cis*-decalina cu atomii de hidrogen de la acești atomi de carbon de aceeași parte a planului:



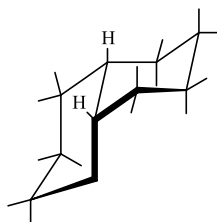
Configurația

*Trans – decalina*

Conformația

*Cis – decalina*

Configurația



Conformația

*Stereoizomerii decalinei*

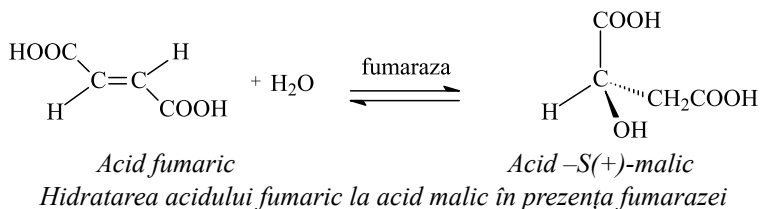
Decalinele stereozomere *trans*- și *cis*- se deosebesc prin stabilitatea termodinamică. *Trans*-decalina are o conformație mai rigidă și este mai stabilă, decât izomerul *cis* – conformațional mobil. De aceea, în structura substanțelor naturale biologic importante, de exemplu a steroizilor, mai frecvent se întâlnește sistemul *trans*-decalinic.

### 7.2.6. Sinteza asimetrică

Majoritatea substanțelor biologic active posedă caracteristici stereospecifice. Stereospecificitatea este o proprietate fundamentală a structurilor complexe care formează baza materiei vii și a proceselor chimice care apar în ea. Apariția și dezvoltarea ființelor vii înalt organizate este asociată cu apariția stereozomerilor compușilor organici. În natură se găsesc molecule



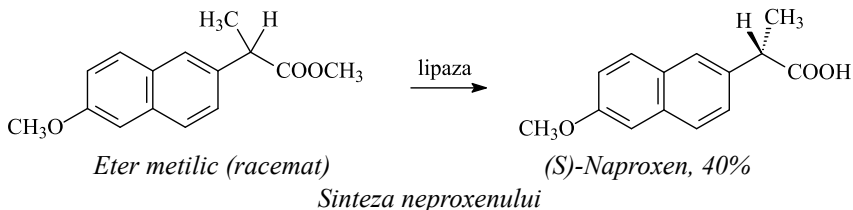
zează hidratarea acidului fumaric la acid malic, în mere sau alte fructe, cu formarea numai a enantiomerului S:



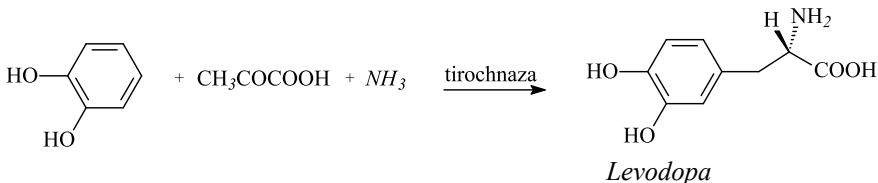
Prin sinteza asimetrică absolută se obțin compuși optic activi fără folosirea intermediară a unor reactivi optic activi.

Stereospecificitatea reacțiilor enzimatică este utilizată pentru a obține stereoisomerii puri ai compușilor chimici (medicamente, aditivi alimentari). Reacțiile enzimatică sunt utilizate la unele etape de sinteză chimică completă, în principal pentru separarea racematului.

La ultima etapă a sintezei preparatului antiinflamator nesteroidian *naproxen*, hidroliza enzimatică a esterului său metilic racemic se efectuează cu lipaza din drojzii. În acest caz, S-izomerul este hidrolizat, în timp ce forma R rămâne nehidrolizată:

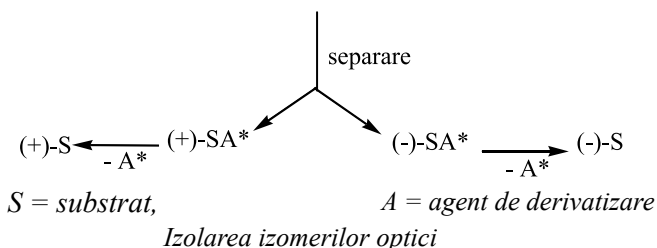
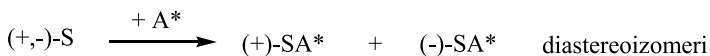


Preparatul antiparchinsonian *levodopa* [acidul (S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoic] poate fi obținut din pirocatechină, acid piruvic și amoniac, utilizând  $\beta$ -tirozinaza din enterobacteria *Erwinia herbicola*.



Sursa principală de izomeri optic activi sunt amestecurile racemice naturale sau de sinteză. Izomerii optic activi se pot izola din aceste amestecuri prin una din următoarele metode:

- *Separarea mecanică*, la microscop, a cristalelor bine formate, cele de tartrat de amoniu și de sodiu, operație aplicată pentru prima dată de Louis Pasteur.
- *Cristalizarea selectivă*, realizată prin însămânțarea cu cristale a unui enantiomer într-o soluție saturată a racemicului corespunzător, când se formează cristale îmbogățite cu acel enantiomer.
- *Separarea cromatografică*. Diversele tehnici cromatografice (cromatografia în strat subțire, pe coloană, gaz-cromatografie, lichid-cromatografie) pot fi utilizate pentru separarea enantiomerilor, dacă se apelează la faze staționare chirale, care interacționează diferit cu enantiomerii.
- *Separarea biologică*, folosind enzime care atacă exclusiv un antipod optic.
- *Transformarea unui racemic prin tratarea cu un antipod a unui reactiv chiral într-un amestec de diastereizomeri*. Amestecul rezultat poate fi separat prin cristalizare sau cromatografic cu înlăturarea compusului cu care s-a realizat derivatizarea:



Separarea enantiomerilor dintr-un amestec racemic este numită *rezoluție*.

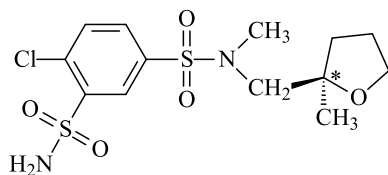
### 7.2.7. Stereospecificitatea substanțelor medicamentoase

Multe medicamente naturale și sintetice au în moleculele lor atomi de carbon asimetrici și pot exista ca stereozomeri ce prezintă deseori activitate farmacologică diferită. Acțiunea farmacologică a medicamentului este cel mai des rezultatul interacțiunii substanței medicamentoase cu receptorul celular – elementele sensibile ale celulei. La interacțiunea cu o anumită substanță se declanșează procese fizico-chimice și enzimatică care au ca finalitate un rezultat farmacologic specific. Spre deosebire de enzime, receptorii nu metabolizează compusul cu care interacționează



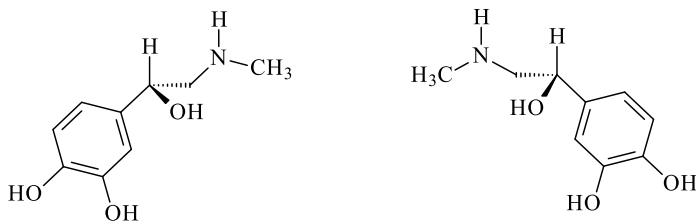
ci, dimpotrivă, el suferă modificări chimice reversibile care provoacă un lanț de procese care determină efectul farmacologic final. Substanțele, care interacționează cu receptorii, sunt împărțite în două grupe: agoniști, excită receptorul celular, și antagoniști care îl blochează. Dintre cei doi enantiomeri ai compusului activ din punct de vedere fiziologic, eutomerul (din greacă – bun) este enantiomerul cu afinitate sau activitate mai mare, iar distomerul (din greacă – rău) enantiomerul cu activitate sau afinitate scăzută.

Medicamentul care ilustrează activitatea farmacologică diferită a enantiomerilor este *mefrusida*, un diuretic indicat pentru tratamentul edemului și hipertensiunii arteriale (baycaron) a cărui moleculă conține un atom de carbon asimetric. Dintre cei doi enantiomeri ai acestui compus, forma R este de două ori mai activă decât antipodul său.



(R)(-)-Mefrusidă

Interacțiunea stereoisomerilor cu receptorii este evidentă în cazul adrenalinei. Numai unul din cei doi enantiomeri ai adrenalinei are orientarea grupelor în spațiu care îi asigură contactarea cu suprafața receptorului în trei poziții. În acest caz se obține acțiunea farmacologică maximă, caracteristică pentru R(-) adrenalina. În stereoisomerul S(+) adrenalina, hidroxilul alcoolic este orientat în altă direcție față de suprafața receptorului și molecula contactează cu receptorul numai în două poziții. Drept urmare, stereoisomerul natural R(-) adrenalina posedă o activitate farmacologică de zeci de ori mai puternică în comparație cu preparatul sintetic S(+) adrenalina.

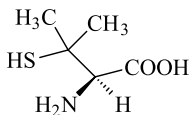


R(-) adrenalina

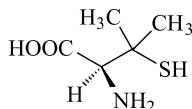
S(+) adrenalina

Enantiomerii adrenalinei

Este absolut inadmisibil cazul în care numai unul dintre enantiomerii amestecului racemic are efectul dorit. De exemplu, numai S(-)penicilamina este activă în boala Wilson (incapacitatea organismului de a metaboliza cuprul). Izomerul S(-) este un agent puternic de chelatizare a cuprului, iar izomerul R(+) este toxic, provocând orbirea.



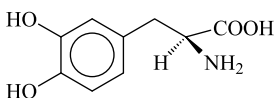
*S*-penicilamină (antiartric)



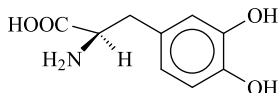
*R*-penicilamină (mutagen)

Enantiomerii penicilaminei

Medicamentul folosit în boala Parkinson, levodopa (L-dopa) cu configurația (S), este folosit în forma enantiomerică pură, deoarece forma D, configurația (R), cauzează efecte secundare grave ca granulocitopenia (scăderea numărului de celule albe care lasă pacienții pradă infecțiilor),



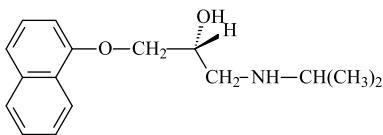
*S*-Dopa (Anti-Parkinson)



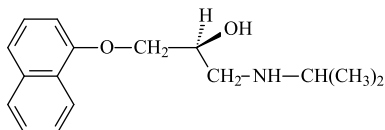
*R*-Dopa (efecte secundare)

Enantiomerii levodopei

S-enantiomerul  $\beta$ -adrenoblocatorului *propranolol*, un preparat medicinal utilizat în insuficiența cardiacă, are o acțiune mult mai eficace decât forma R.



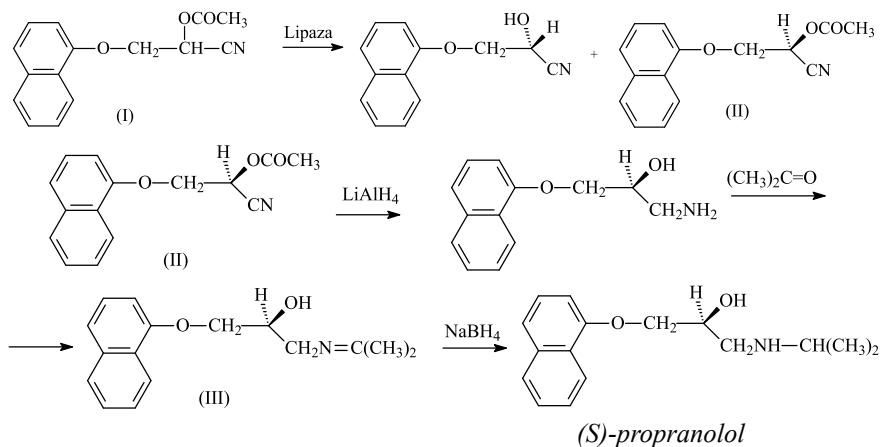
*R*-propranolol



*S*-propranolol

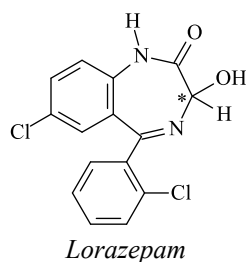
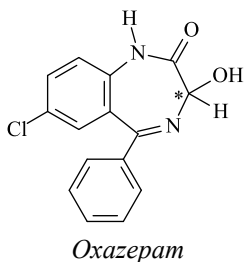
Enantiometrii propranolului

Eficiența mult mai mare a unuia dintre enantiomeri a dus la elaborarea unui șir de metode pentru sinteza S-propranololului pur (vezi schema de la p. 74).

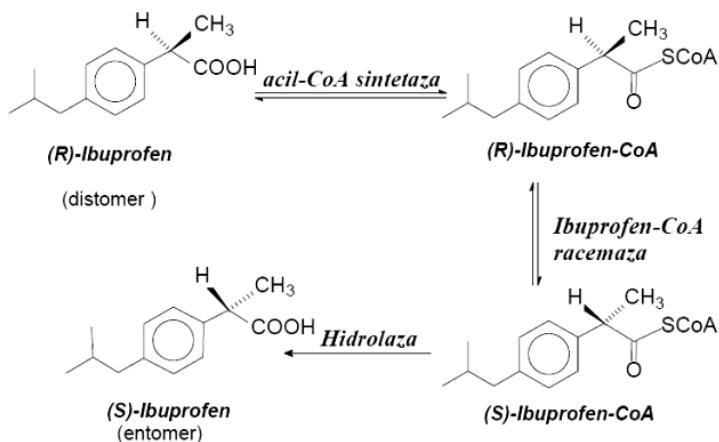


După cum se observă din schema de mai sus, la una din etape, acetoxinitrilul racemic (I) este supus hidrolizei enzimaticе, lipaza bacteriană scindând numai forma R. În etapele ulterioare, forma S a acetoxinitrilului (II) este redusă la aminoalcoolul corespunzător, din care se obține imina (III). În ultima etapă, imina este redusă cu borohidruarea de sodiu în (S)-propranolol.

Un exemplu de proprietate inversă: tranchilizantele bine cunoscute *oxazepam* și *lorazepam*, instabile configurațional, sunt supuse racemizării rapide în soluții apoase. Prin urmare, în acest caz nu se manifestă stereospecificitatea acțiunii.



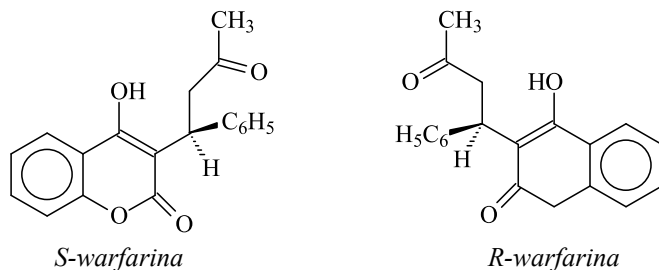
Numeroase medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sunt derivați ai acidului 2-fenil-propanoic. **Ibuprofenul** (acid 2-(4'-izobutilfenil)-propanoic), cunoscut sub denumirea de *Nurofen*, sintetizat în 1961, reprezintă un caz interesant de medicament care folosește amestecul racemic. Enantiomerul (S) este responsabil de efectele analgezice și antiinflamatoare. 50% din ibuprofenul racemic (enantiomerul (R)) în reacțiile enzimaticе din organism este transformat în enantiomer (S) conform schemei:



*Schema transformării enantomerului (R) în enantomerul (S)*

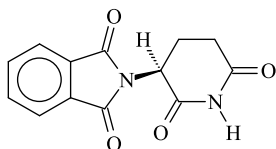
Acetilcoenzima-A sintetaza transformă (R)-ibuprofenul în coenzima-A tioesterul corespunzător. Urmează racemizarea și hidroliza cu formarea (S)-ibuprofenului.

Metabolizarea stereoizomerilor cu participarea diverselor izoenzime ale citocromului P450 se întâlnește și în cazul warfarinei: S-warfarina în organismul uman este metabolizată de către izoenzima CYP2C9, iar R-warfarina de către CYP1A2:

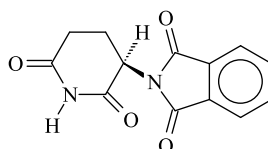


Neglijarea activității farmacologice a stereoizomerilor poate duce la consecințe tragice ca în cazul tranchilizantului **talidomida**. Talidomida ( $\alpha$ -ftalimidoglutarimida) ilustrează efectul nefast al folosirii amestecului racemic în locul enantiomerului cu activitatea dorită. Sintetizată în anul 1854 (de Stolberg) aceasta a fost folosită în anii 1959-1962 pentru efectele sale calmante și somnifere la combaterea tulburărilor din faza incipientă a sarcinii. Medicamentul a exercitat o puternică acțiune teratogenă, provo-

când creșterea numărului de nou-născuți cu malformații ale membrelor. Medicamentul a fost retras din uz, iar studiile ulterioare au arătat că (R)-talidomida manifestă acțiunile dorite, spre deosebire de (S)-talidomida, responsabilă de malformațiile nou-născuților.

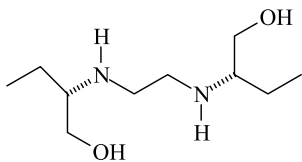


*S-talidomidă*  
*efect teratogen*

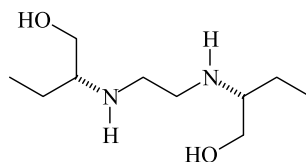


*R-talidomidă*  
*efect sedativ*

**Etambutolul** este un medicament utilizat pentru tratamentul **tuberculozei**. Reacțiile adverse frecvente includ probleme de vedere, dureri articulare, greață, dureri de cap și senzație de oboseală. S-a constatat că stereoisomerul (S,S) al etambutolului posedă acțiune tuberculostatică, iar forma (R,R) cauzează nevrită optică care poate duce la orbire:

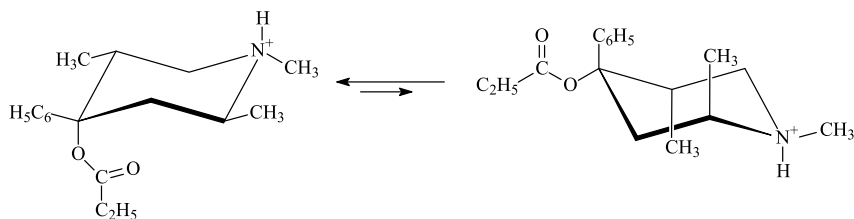


*S,S-etambutol*  
*tuberculostatic*



*R,R-etambutol*  
*provoacă orbirea*

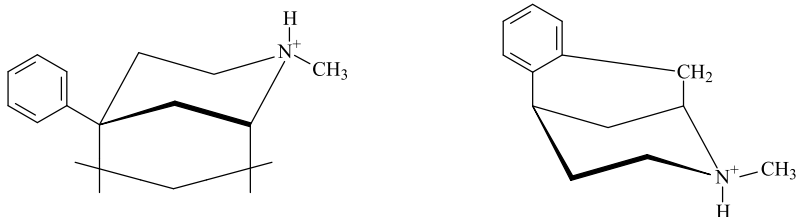
Un exemplu al influenței conformației asupra activității farmacologice este preparatul analgezic opioid **promedol**, în care radicalul fenil poate ocupa poziție axială și ecuatorială.



*Conformerii promedolului*

Gruparea N-metil a promedolului în orice conformație, datorită schimbului de protoni la atomul de azot în paralel cu inversarea piramidală, ocupă poziția ecuatorială mai favorabilă. Pentru a studia influența pozi-

ției acestei grupe asupra activității farmacologice s-au sintetizat compuși conformaționali rigizi cu o poziție fixă a radicalului aril. S-a constatat că ambii compuși posedă cam aceeași activitate analgezică.



*Compuși conformaționali rigizi ai promedolului cu o poziție fixă a radicalului aril*

Exemplele prezentate demonstrează că relația dintre activitatea biologică și structura spațială a moleculelor organice este complexă și multilaterală. Materialul prezentat este doar o încercare modestă de a arăta esența problemei, aspectele cele mai importante ale acesteia.

### 7.3. Importanța stereoizomeriei pentru biologie și farmacie

Geometria moleculei este un aspect de structură important, configurația moleculei și conformațiile posibile determinând proprietățile acesteia.

La baza geometriei moleculei stau legăturile covalente caracterizate prin distanțe și unghiuri bine definite și stabile, în funcție de tipul de hibridizare al atomilor și volumul acestora. Simetria axială a legăturilor  $\sigma$  precum și simetria plană a legăturilor  $\pi$  condiționează o anumită geometrie și o anumită flexibilitate/rigiditate a moleculelor.

Spre deosebire de legăturile covalente, stabile la temperatura fiziologică, legăturile chimice slabe sunt reversibile și se caracterizează prin distanțe interatomice mai mari și prin unghiuri variabile. Ca urmare, aceste legături au o influență mai redusă asupra geometriei moleculelor, manifestată în special asupra conformațiilor, prin favorizarea unora dintre acestea.

Cunoașterea configurațiilor și conformațiilor moleculelor sunt importante deoarece, pe lângă mărimea moleculelor, geometria și flexibilitatea acestora, sunt factorii responsabili pentru activitatea biomoleculelor precum și pentru tipul și intensitatea de interacțiune a substanțelor bioactive (substanțe medicamentoase) cu receptorul farmacologic.

Prezența unor grupe funcționale în moleculă nu este suficientă întotdeauna pentru activitatea biologică. Este importantă și poziția relativă a acestora în moleculă și distanța dintre ele. Diferențele structurale dintre

izomerii de constituție pot determina diferențele de activitate biologică. Astfel, dintre cei trei acizi aminobenzoici, doar acidul *p*-aminobenzoic are rol de factor de creștere pentru unele microorganisme, iar dintre izomerii de poziție ai acidului aminosalicilic doar izomerul para are proprietăți teberculostatice.

Geometria tridimensională a moleculelor are implicații și mai numeroase și mai complexe asupra proprietăților biologice ale substanțelor. Structura spațială a unor astfel de molecule este mai dificil de stabilit și se face cu metode care necesită mijloace tehnice complexe: spectrometria de rezonanță magnetică nucleară, difracția de raze X etc. Diferențele de comportare dintre compușii cu formule de constituție identice, inclusiv diferențele de proprietăți biologice, stereochemie pe baza deosebirilor de structură spațială. De exemplu, comportarea fizică, chimică și biologică diferită a enantiomerilor se datorează modului diferit în care interacționează cu un receptor. Proprietățile enantiomerilor, determinate de interacțiunea cu o substanță achirală, sunt identice. Întrucât majoritatea biomoleculilor sunt molecule chirale, procesele metabolice la care participă acestea precum și interacțiunile lor cu moleculele bioactive (substanțe medicamentoase) depind de geometria spațială a lor și a partenerilor.

Activitatea biologică a unui izomer optic se bazează pe stereocomplementaritatea sa cu receptorul farmacologic. D-(-)-adrenalina este de cincisprezece ori mai activă decât L-(+)-adrenalina, deoarece interacționează mai puternic cu receptorul, cu implicarea și a hidroxilului de la carbonul chiral. La interacțiunea enantiomerului dextrogir cu receptorul, hidroxilul nu este implicat din cauza configurației opuse. Această comportare este confirmată de faptul că analogi ai adrenalinei lipsiți de carbon chiral au o activitate biologică identică cu cea a L-(+)-adrenalinei. Pe baza afinității diferite față de receptorii farmacologici se explică și diferențele de activitate în cazul unor substanțe medicamentoase. De exemplu, hiosciamina, un parasimpaticolitic, are doi enantiomeri între care există o diferență de activitate de o sută de ori în favoarea enantiomerului levogir. Antihistaminicul clorfeniramina are enantiomerul dextrogir de douăsprezece ori mai activ decât cel levogir.

## 8. PROPRIETĂȚILE ACIDE ȘI BAZICE ALE COMPUȘILOR ORGANICI. NOȚIUNI DE REACTIVITATE A COMPUȘILOR ORGANICI

Reactivitatea chimică a compușilor organici depinde nu numai de structura electronică a atomului de carbon și de tipul legăturilor chimice, ci și de natura grupelor funcționale. Cele mai importante grupe funcționale întâlnite în componența compușilor naturali biologic activi sunt:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COH}$ ,  $-\text{COOH}$ . Aceste grupe pot manifesta proprietăți acide sau bazice, care influențează substanțial reactivitatea compusului organic.

Noțiunile de acid și de bază precum și de reacții acid-bază din punctul de vedere al chimiei organice sunt foarte utile pentru explicarea mecanismelor reacțiilor, proceselor de rupere și de formare a legăturilor în cursul reacțiilor chimice, înțelegerea relațiilor dintre structură și reactivitatea compușilor organici, rolului solventului în reacțiile organice, efectuarea studiilor de cinetică chimică.

Cele mai importante și cele mai utilizate teorii referitoare la acizi și la baze sunt: teoria transferului de protoni, elaborată de către Brønsted și Löwry, și teoria punerii în comun de electroni a lui Lewis.

### 8.1. Aciditatea compușilor organici

Conform *teoriei lui Brønsted*, acizii sunt molecule neutre sau ioni care au proprietatea de a ceda protonul (donori de protoni), iar bazele de a-l adiționa (acceptori de protoni).

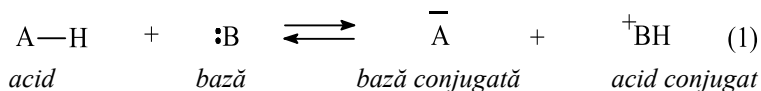
După Brønsted, aciditatea compusului organic depinde de natura elementului cu care este legat atomul de hidrogen.

Din acest punct de vedere, se deosebesc patru tipuri de acizi organici:

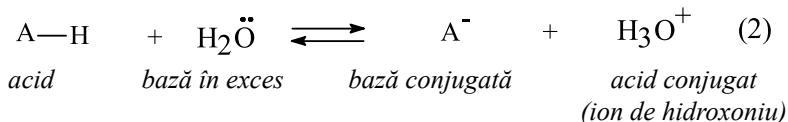
- 1) O-H acizi (alcooli  $\text{R-OH}$ ; fenoli  $\text{Ar-OH}$ , acizi carboxilici  $\text{R-COOH}$ , cationi de alchiloxoniu  $\text{R-O}^+\text{H}_2$ )
- 2) S-H acizi (tioli sau tioalcooli  $\text{R-SH}$ )
- 3) N-H acizi (amine  $\text{R-NH}_2$ , amide  $\text{R-CONH}_2$ )
- 4) C-H acizi (hidrocarburi saturate și derivații lor)

Aciditatea acestor tipuri de acizi organici se manifestă numai în prezența bazelor, deoarece este foarte mică. În formă generală reacția dintre un acid și o bază poate fi prezentată astfel:





Pentru compușii organici, aciditatea se determină, de regulă, în raport cu apa, considerată bază:



Aplicând legea acțiunii maselor obținem:

$$K = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AH}][\text{H}_2\text{O}]}$$

Cum soluția este diluată, concentrația apei este constantă (cca. 55,5 moli/l), de aceea se include în constanta de echilibru, obținând:

$$K_a = K[\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{A}^-][\text{H}_3\text{O}^+]}{[\text{AH}]}$$

Mărimea  $K_a$  este numită *constantă de aciditate* a acidului A-H și reprezintă o măsură a tăriei acidului în soluție apoasă.

Pentru acizii organici,  $K_a$  are valori foarte mici, de aceea practic se folosește logaritmul negativ al acestuia  $K_a$ ;  $-\lg K_a = pK_a$ , unde  $pK_a$  este *exponent de aciditate* utilizat la aprecierea acidității compușilor organici. Cu cât este mai mică valoarea lui  $pK_a$  cu atât este mai tare acidul și invers, cu cât este mai mare valoarea lui  $pK_a$ , cu atât este mai slab acidul.

O prezentare relativă a acidității diferitor clase de compuși organici exprimată prin  $pK_a$  este prezentată mai jos:

R-CH <sub>2</sub> -H;	R-NH <sub>2</sub> ;	R.OH;	R-SH;	Ar-OH;	R-COOH
Alcani	Amine	Alcooli	Tioli	Fenoli	Acizi
$pK_a \approx 50$ ;	$pK_a \approx 30$ ;	$pK_a \approx 18$ ;	$pK_a \approx 12$ ;	$pK_a \approx 10$ ;	$pK_a \approx 5,0$

Întrucât, conform datelor prezentate, compușii organici posedă o aciditate foarte mică, practic se efectuează un studiu relativ calitativ al acidității în baza *stabilității anionului* format în urma scindării protonului: cu cât stabilitatea anionului este mai mare cu atât proprietățile acide sunt mai pronunțate.

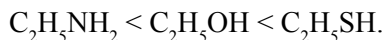
Stabilitatea anionilor depinde de:

- 1) electronegativitatea și polarizabilitatea atomului elementului din centrul acid: cu cât acești indici sunt mai mari, cu atât sunt mai pronunțate proprietățile acide (aciditatea);
- 2) gradul de delocalizare a sarcinii anionului și a conjugării: cu cât sunt mai mari aceste mărimi, cu atât este mai pronunțată aciditatea;
- 3) influența efectelor electronice ale substituenților: substituenții EA stabilizează anionii, de aceea măresc aciditatea, iar cei ED destabilizează anionii, respectiv, și micșorează aciditatea;
- 4) gradul de solvatare (hidratare) al anionilor: cu cât anionul este mai solvata (hidratat), cu atât el este mai stabil și corespunzător aciditatea va fi mai mare.

Să examinăm mai detaliat influența factorilor enumerați:

1. Pentru tipurile de acizi examinate mai sus aciditatea crește de la C–H acizi la S–H acizi, deoarece în această direcție crește electronegativitatea și polarizabilitatea atomului din centrul acid ( $\text{CH} < \text{NH} < \text{OH} < \text{SH}$ ), crește stabilitatea anionului și se mărește aciditatea.

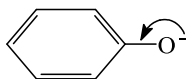
De exemplu: în seria aminelor, alcoolilor și tiolilor alifatici aciditatea crește în direcția:



Influența electronegativității asupra mobilității hidrogenului depinde și de tipul de hibridizare a atomului de care acesta se leagă, deoarece tipul de hibridizare influențează electronegativitatea atomilor. Astfel, polaritatea legăturilor și mobilitatea hidrogenului de la alcani la alchinele marginale crește în direcția:



2. Influența gradului de delocalizare a sarcinii anionului asupra acidității se poate urmări prin compararea acidității alcoolilor, fenolilor, acizilor carboxilici ca O–H acizi. Fenolii sunt acizi mai tari decât alcoolii, întrucât ionul de fenoxid (fenolat) este mai stabil decât ionul de alcoxid, ca rezultat al conjugării ionului de fenoxid cu sistemul aromatic are loc deplasarea sarcinii negative a anionului spre inelul benzenic, stabilizându-l.

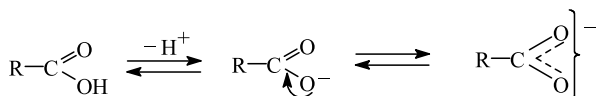


*Ionul de fenoxid este mai stabil*

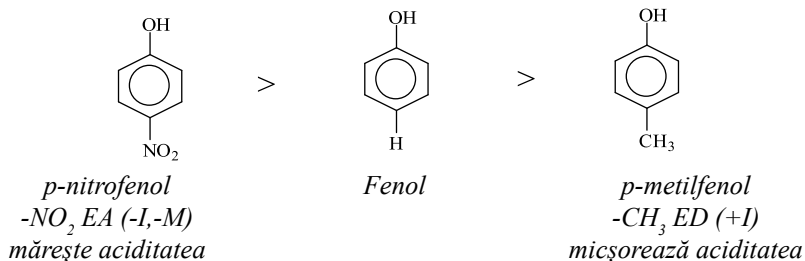


*Ionul de metoxid este destabilizat în comparație cu HO*

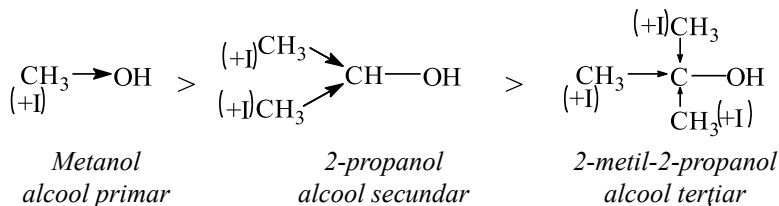
În mod analog se poate explica aciditatea mai mare a acizilor carboxilici în comparație cu cea a fenolilor. În anionul de carboxilat ( $\text{R}-\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ // \\ \text{O}^- \end{array}$ ), gradul de delocalizare a sarcinii negative a anionului este mult mai mare decât la fenoli, deoarece la conjugare (delocalizare) participă doi atomi de oxigen mai electronegativi decât atomii de carbon din molecula fenolului:



3. Asupra acidității compușilor organici influență deosebită manifestă efectele electronice ale substituenților. Substituenții electronoacceptori (EA) stabilizează anionii, prin urmare măresc aciditatea, iar cei electronodonori (ED) detabilează anionii și corespunzător reduc aciditatea. De exemplu:



În seria alcoolilor monohidroxicilici alifatici saturați, aciditatea scade de la alcoolii primari spre cei terțiar. De exemplu:



## 8.2. Bazicitatea compușilor organici

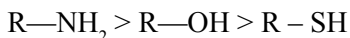
Compușii organici, ce conțin heteroatomi de azot, oxigen, sulf, purtători de perechi de electroni neparticipanți, au proprietatea de a adăuga protonul, manifestând proprietăți bazice. În funcție de natura atomului din centrul de bazicitate se deosebesc patru tipuri de baze organice:

- 1) Baze de amoniu (centrul de bazicitate – atomul de azot). Acestea sunt aminele primare  $R-NH_2$ , secundare  $R_2NH$ , terțiare  $R_3N$ , azometinele  $R-CH=NH$  ș.a.
- 2) Baze de oxoniu (centrul de bazicitate – atomul de oxigen). Din această categorie fac parte alcoolii  $R-OH$ , eterii  $R-O-R$ , aldehidele  $R-COH$ , cetonele  $R-CO-R$ .
- 3) Baze de sulfoniu (centrul de bazicitate atomul de sulf). Tioli  $R-SH$ , tioeterii  $R-S-R$ .
- 4) Baze  $\pi$  (conțin legături duble): alchene, arene.

Bazicitatea la aceste categorii de baze organice este determinată de accesibilitatea perechilor de electroni neparticipanți de a lega protonul și depinde de aceeași factori ca și aciditatea, în primul rând de electronegativitatea și polarizabilitatea atomului elementului din centrul de bazicitate, de gradul de delocalizare a sarcinii cationului, de influența substituenților, de gradele de solvatare (hidratare a cationului).

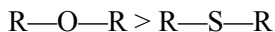
Unii din acești factori, cum sunt electronegativitatea și polarizabilitatea (dimensiunile) atomului din centrul de bazicitate, influențează bazicitatea în mod invers influenței lor asupra acidității.

Cu cât este mai mare electronegativitatea atomului din centrul bazic cu atât mai mică este bazicitatea compusului. De exemplu, azotul este mai puțin electronegativ decât oxigenul, are o disponibilitate mai mare de a ceda perechea de electroni neparticipanți la legarea protonului, prin urmare bazele de amoniu au bazicitate mai mare decât bazele de oxoniu:



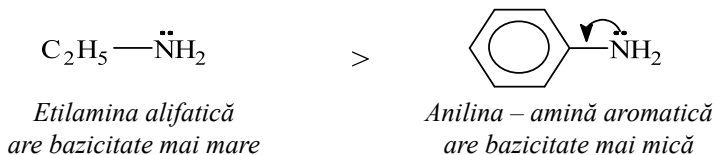
*Bazicitatea scade*

Atomul de sulf are dimensiuni mai mari decât atomul de oxigen și densitatea electronică a electronilor neparticipanți este mai mică, prin urmare și capacitatea de a lega protonul este mai mică, de aici și bazicitatea mai mică a tioeterilor, decât a eterilor:

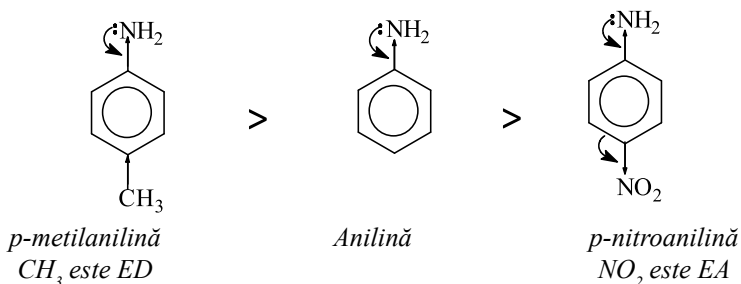


*Eter                      Tioeter*

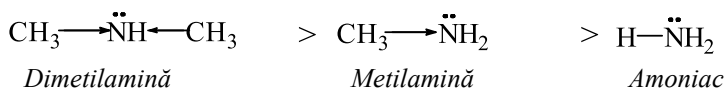
Din toate clasele de compuși organici, cele mai pronunțate proprietăți bazice le observăm la aminele alifaticе. La aminele aromatice bazicitatea este mai mică decât la aminele alifaticе din cauza conjugării  $p,\pi$  între electronii neparticipanți ai atomului de azot și sistemul  $\pi$  aromatic al inelului benzenic:



Bazicitatea compușilor organici este influențată de efectele electronice ale substituenților: substituenții electronodonori (ED) măresc densitatea electronică la atomul din centrul bazic, prin urmare măresc bazicitatea, iar cei electronoacceptori, dimpotrivă, reduc bazicitatea. De exemplu, *p*-metilanilina este mai bazică decât anilina, iar *p*-nitroanilina mai puțin bazică decât anilina:

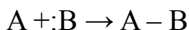


Aminele alifactice primare sunt baze mai tari decât amoniacul, iar aminele alifactice secundare mai tari decât cele primare datorită efectului +I al grupelor alchil:



**Teoria lui Lewis.** Conform acestei teorii, numită și teoria punerii în comun de electroni, acizii sunt compuși chimici deficițari de electroni, deoarece au un atom cu un orbital neocupat și poate accepta o pereche de electroni.

Conform aceleiași teorii, bazele sunt compuși chimici care posedă cel puțin o pereche de electroni care pot fi cedați sau puși în comun. Electronii respectivi sunt fie electroni neparticipanți, fie electroni  $\pi$ . O reacție între un acid Lewis A și o bază Lewis B poate fi prezentată astfel:



Exemple de acizi Lewis:  $R^+$  (carbocationi),  $H^+$ , electrofilii din reacțiile heterolitice, halogenurile unor metale ( $AlX_3$ ,  $BX_3$ ,  $ZnX_2$ ,  $MgX_2$ ,  $FeX_3$  etc.).

Exemple de baze Lewis:  $R^-$  (carbanioni),  $H_2O$ ,  $ROH$ ,  $HO^-$ ,  $RO^-$ ,  $RNH_2$ ,  $R_2NH$ ,  $R_3N$ ,  $NH_3$ , alți nucleofili din reacțiile heterolitice, eteri, cetone, alchene, arene etc.

Pornind de la concepția acidității și bazicității, reacții electrofilii manifestă proprietăți de acizi, iar cei nucleofili se comportă ca niște baze. Bazicitatea și nucleofilitatea nu sunt noțiuni identice, deoarece prima reprezintă o afinitate față de proton, pe când nucleofilitatea caracterizează afinitatea față de carbonul electropozitiv. Sunt cazuri când un nucleofil puternic poate fi o bază slabă și invers.

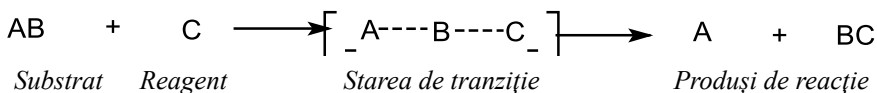
### 8.3. Noțiuni de reactivitate a compușilor organici și mecanisme de reacții

Reacțiile chimice reprezintă procese însoțite de modificarea repartizării electronilor din straturile externe în atomii substanțelor reactante.

Capacitatea substanțelor de a intra în reacția chimică și de a reacționa cu o viteză mai mare sau mai mică se numește reactivitate chimice.

Reactivitatea chimică, desfășurarea și direcția reacțiilor, inclusiv mecanismul de reacție, depind de structura electronică a atomului de carbon, de natura legăturilor chimice. Reacțiile organice reprezintă procese în care au loc transformarea substanțelor inițiale în substanțe noi, care posedă mai puțină energie liberă și, prin urmare, sunt mai stabile. Substanța organică inițială, care suferă o transformare în urma reacției, poartă denumirea de *substrat*, iar compusul (particula), care acționează asupra ei, se numește *reactiv* sau *reactant* (*reagent*).

În mod general, o reacție organică poate fi prezentată ca un proces de transformare a substanței inițiale (substratului) în produs de reacție:



Forța motrice a reacțiilor chimice o constituie tendința spre formarea sistemelor noi, care posedă mai puțină energie liberă și prin urmare, sunt stabile. Direcția reacției concrete este determinată de repartizarea densității electronice în compușii inițiali (factorul static) și de stabilitatea reactivă a particulelor intermediare posibile (factorul dinamic).

Majoritatea reacțiilor organice includ câteva etape succesive (elementare). Descrierea detaliată a totalității acestor etape se numește mecanism. Mecanismul reacției este ipoteza, propusă pentru explicarea datelor experimentale. El se poate preciza și chiar modifica odată cu apariția datelor noi, cu perfecționarea cunoștințelor noastre.

Stabilirea mecanismului reacțiilor organice este sarcina chimiei fizice organice. Această sarcină este extrem de complicată chiar și pentru reacțiile relativ simple. Pentru îndeplinirea ei se cere la nivelul modern al cunoștințelor de avut o reprezentare completă despre etapele intermediare și substanțele intermediare (intermedianți), despre natura interacțiunii particulelor reactante, caracterul ruperii și formării legăturilor, modificarea energiei sistemului chimic pe întreg parcursul trecerii lui din starea inițială în cea finală. Mecanismul reacției trebuie să coreleze cu stereochemia și cinetica procesului.

Viteza generală a reacției chimice compuse este determinată de viteza celei mai încetinite etape, iar viteza reacțiilor componente elementare de energia lor de activare  $E_a$ . Această energie este necesară pentru realizarea ciocnirii eficiente a moleculelor, care și duce la interacțiune. Poate fi determinată și ca energie necesară pentru atingerea de către sistem a stării de tranziție, numită altfel complex activat, transformarea căreia în produsele reacției se produce deja spontan. Cu cât este mai mică valoarea energiei de activare a reacției, cu atât este mai mare viteza ei.

În cazul proceselor cu mai multe stadii, unele includ formarea intermedianților–particulelor intermediare instabile. Calitatea de intermedianți deseori le revine ionilor sau radicalilor organici. Stabilitatea lor relativă, prin urmare probabilitatea formării, crește odată cu sporirea posibilității dispersării, adică delocalizării sarcinii sau electronului liber în particula dată.

Catalizatorul coboară simțitor mărimea energiei de activare, crescând viteza reacției chimice. Totodată el nu influențează asupra stării de echilibru dintre produsele inițiale și finale, adică asupra modificării energiei libere a procesului. Pentru reacțiile *in vivo* este deosebit de importantă cataliza fermentativă, care se realizează cu ajutorul fermenților (enzimelor) – biocatalizatori specifici de natură proteică. În principiu toate reacțiile sunt reversibile, însă în realitate multe dintre ele pot fi considerate practic ireversibile. Unele reacții organice pot duce la formarea nu a unui, ci a câtorva compuși izomerici, viteza de formare a cărora nu este identică. De aceea, când reacția decurge în condiții comparativ blânde se obține

aproape complet izomerul, viteza de formare a căruia este mică, adică are loc reacția controlată cinetic.

În condiții mai aspre (temperatura ridicată, durata suficientă a procesului), în calitate de produs final se formează izomerul, care se deosebește de ceilalți printr-o stabilitate termodinamică mai mare, adică se realizează reacția controlată termodinamic.

Cunoașterea bazelor teoretice ale reacțiilor permite generalizarea datelor experimentale, evidențierea asemănarilor și deosebirea dintre reacțiile chimice și biochimice, face posibilă dirijarea cu anumite procese.

#### 8.4. Clasificarea reacțiilor și reagenților organici

Există mai multe criterii de clasificare a reacțiilor chimice organice.

**1. În raport cu caracterul modificării legăturilor în substrat și reactiv** toate reacțiile chimice pot fi clasificate în *homolitice* și *heterolitice* (polare sau ionice):

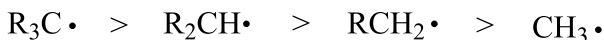
a) În reacțiile homolitice se formează radicali liberi, întrucât legătura covalentă se scindează simetric:



Radicalii liberi R reprezintă un atom sau un grup de atomi cu un electron necuplat (liber), de exemplu  $-\text{CH}_3$  – metil,  $-\text{C}_2\text{H}_5$  – etil,  $-\text{Cl}$ , clor ș.a.

Reacțiile cu participarea radicalilor liberi se numesc *reacții radicalice* și au loc sub acțiunea temperaturii ridicate (reacții termochimice) a radiațiilor electromagnetice, de obicei radiații UV bogate în energie (reacții fotochimice).

Aceste reacții pot fi regioselective, produsul principal de reacție fiind determinat de formarea ca intermediar a unui radical cât mai stabil. Ordinea de scădere a stabilității radicalilor liberi alchil este următoarea:

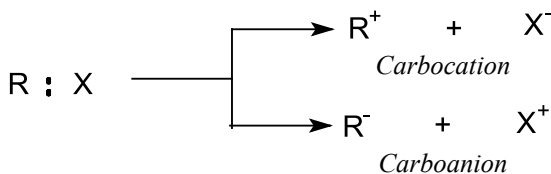


Dacă într-un compus există atomi de carbon primari, secundari și terțiari, se rupe preferențial legătura C-H de la atomul de carbon terțiar, deoarece aceasta necesită o cantitate de energie mai mică, iar radicalul astfel format este cel mai stabil. Radicalii, care se pot stabiliza prin conjugare (alil, benzil etc.), se formează mai ușor și ei determină mersul reacției sau formarea produsului principal.



Reacțiile, care se desfășoară prin mecanism radicalic, sunt importante din punct de vedere biologic și medical, deoarece o serie de transformări biochimice sunt reacții radicalice, iar radicalii liberi sunt produși normali ai acestor reacții. Aceștia, fiind foarte reactivi, pot fi dăunători organismelor vii, cum sunt reacțiile de oxidare peroxidică a lipidelor, care duc la distrugerea membranelor celulare. Organismele vii au capacitatea de a anihila radicalii liberi însă această capacitate este limitată. Radicalii liberi, sunt incriminați ca fiind implicați în procesele de îmbătrânire și în apariția unor boli cronice.

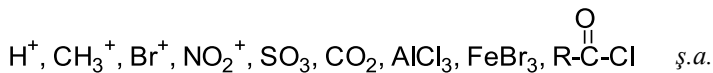
b) La scindarea heterolitică a legăturii covalente (desfacerea asimetrică) se formează ioni și reacțiile cu participarea acestor ioni se numesc reacții *ionice* sau polare:



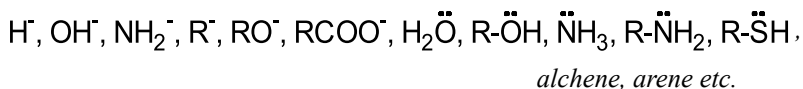
Reacțiile ionice, în funcție de natura reagentului care atacă substratul organic, se împart în reacții *electrofile* și *nucleofile*.

*Reagenții electrofili (E)* sunt particulele cu insuficiență de electroni sau de densitate electronică și vor reacționa cu substraturile bogate în electroni (care au o pereche de electroni sau un electron, sau densitate electronică în exces).

Particulele electrofile, de regulă, sunt cationi sau substanțe cu insuficiență electronică:



*Reagenții nucleofili (Nu)* sunt specii chimice care au afinitate pentru sarcinile nucleare și electroni necesari și disponibili pentru formarea unei legături. Nucleofili sunt ioni negativi, molecule polare cu electroni neparticipanți disponibili sau molecule bogate în electroni care pot deveni disponibili:

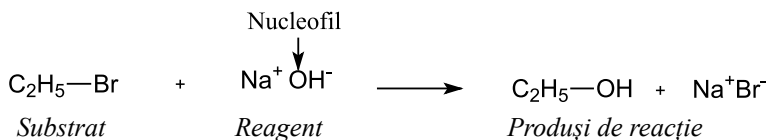


Marea majoritate a reacțiilor organice sunt reacții heterolitice, care implică participarea unui electrolit sau nucleofil. O reacție heterolitică este numită *electrofilă* sau *nucleofilă*, în funcție de caracterul electrolit sau nucleofil al reactantului.

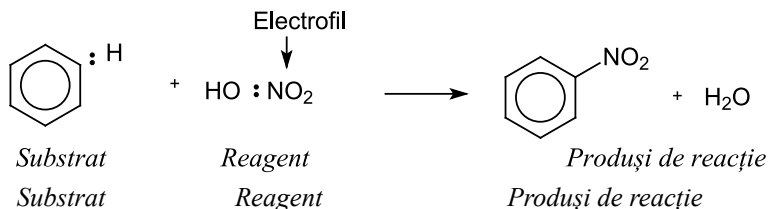
**2. În raport cu numărul de molecule care participă la stadiul ce determină viteza procesului sumar** se deosebesc reacții monomoleculare și bimoleculare (reacțiile trimoleculare se întâlnesc extrem de rar). O reacție chimică se poate desfășura în mai multe etape, fiecare derulându-se cu o anumită viteză. Etapa, care se desfășoară cu viteza cea mai mică, este etapa limitantă de viteză, adică este etapa care determină viteza globală a reacției. Numărul de molecule implicate în această etapă reprezintă criteriul de clasificare pentru reacțiile organice.

**3. În funcție de rezultatul final sau calea de reacție**, reacțiile organice sunt grupate în câteva tipuri principale: *reacții de substituție*, *reacții de adiție* și *reacții de eliminare*. Conform unei alte clasificări, la aceste trei categorii se adaugă și reacțiile de oxidare, de reducere și de transpoziție, care pot fi considerate variante sau combinații ale primelor trei tipuri de reacții.

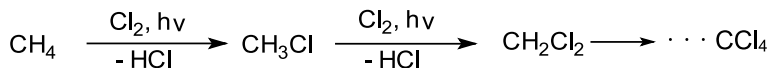
**a) Reacțiile de substituție** (notate cu simbolul S) sunt reacțiile în care un atom sau un grup de atomi este înlocuit cu un alt atom sau alt grup de atomi. În funcție de natura reactantului, substituția poate fi nucleofilă, electrofilă sau radicalică. De exemplu, pentru derivații halogenați și alcoolii sunt caracteristice reacții de substituție nucleofilă (simbolul  $S_N$ ):



Pentru compușii aromatici sunt caracteristice reacțiile de substituție electrofilă (simbolul  $S_E$ ), de exemplu, nitrarea benzenului:

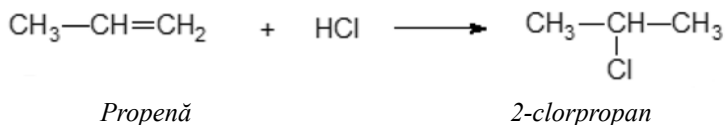


Reacțiile de substituție radicalică sunt caracteristice compușilor saturați sau grupelor saturate din moleculă, cum sunt reacțiile de halogenare termică sau fotochimică a alcanilor:

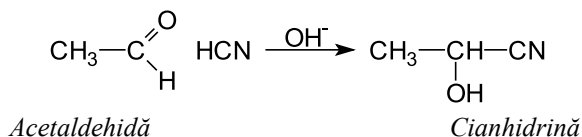


**b) Reacțiile de adiție** (simbolul **A**) sunt reacțiile în care molecula reactantului se fixează pe molecula substratului după scindarea în două fragmente. Cele mai frecvente sunt reacțiile de adiție la compușii nesaturați, în care este implicată o legătură  $\pi$  omogenă (de exemplu  $\text{C}=\text{C}$ ) sau una heterogenă (de exemplu  $\text{C}=\text{O}$ ).

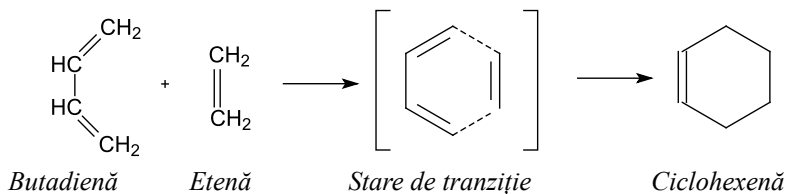
Pentru hidrocarburile nesaturate sunt caracteristice reacțiile de *adiție electrofilă* – simbolul  $\text{A}_{\text{E}}$ . De exemplu, reacția de hidrohalogenare a propenei la interacțiunea ei cu clorura de hidrogen. Reacția decurge conform regulii lui Markovnikov:



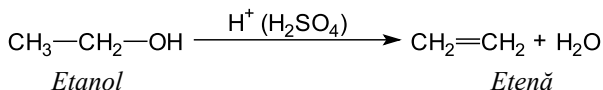
În cazul aldehydelor și cetonelor, care conțin grupa carbonil ( $\text{C}=\text{O}$ ), se realizează mecanismul reacției de *adiție nucleofilă* (simbolul  $\text{A}_{\text{N}}$ ), de exemplu, adiția acidului cianhidric, cu formare de  *$\alpha$ -hidroxinitrili*, numiți frecvent *cianhidrine*:



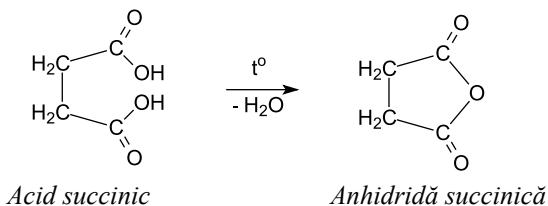
O variantă a reacțiilor de adiție sunt reacțiile sincronice sau coordonate, care se deosebesc de tipurile de reacții indicate prin aceea că scindarea legăturilor vechi și formarea celor noi are loc aici concomitent, fără participarea particulelor radicalice sau ionice. Ca exemplu poate servi reacția Diels-Alder, numită în chimia organică sinteza dien, care are loc între o dienă conjugată și un compus etilenic:



**c) Reacțiile de eliminare** (notate cu simbolul **E**) sunt reacții în cursul cărora o moleculă pierde doi sau mai mulți atomi care se elimină, de obicei, sub forma unei molecule neutre și stabile:  $H_2O$ ,  $HX$  (în care  $X = \text{halogen}$ ),  $NH_3$ ) etc. Dacă eliminarea are loc între două grupe vecine, se formează o legătură  $\pi$  și produsul este un compus nesaturat. De exemplu, reacția de eliminare a apei din alcooli:



Dacă eliminarea are loc între grupe aflate în poziții izolate, produsul obținut este rezultatul unei reacții de ciclizare:

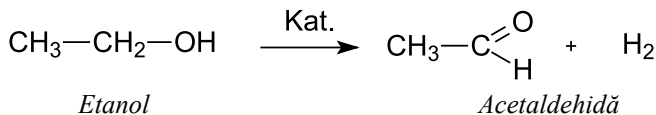


**d) Reacțiile de oxidare și de reducere.** Ca rezultat al acestor reacții se schimbă gradul de oxidare al atomului de carbon care este centrul reactiv.

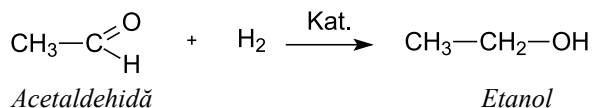
Gradul de oxidare al atomului de carbon corespunde numărului de legături formate cu elemente mai electronegative decât hidrogenul. De exemplu, gradul de oxidare al carbonului în metan  $CH_4$  este egal cu zero, în alcoolul metilic  $CH_3OH$  – cu unu, în aldehida formică  $H_2C=O$  – cu doi, în acidul formic  $HCOOH$  – cu trei, iar în dioxidul de carbon  $CO_2$  – cu patru.

Oxidare este procesul în care molecula de substrat cedează electroni oxidantului, iar reducere este procesul de adăugare a electronilor de către substrat. Majoritatea agenților de oxidare și de reducere sunt anorganici. Agenții nucleofili, care cedează substratului electroni, de asemenea pot fi considerați ca reducători, iar agenții electrofili, dimpotrivă, ca oxidanți. Procesele de oxidare și reducere sunt incluse în unul din tipurile de reacții descrise mai sus.

De exemplu, reacția de oxidare a alcoolilor până la aldehide prezintă un proces de eliminare a hidrogenului conform schemei:



Reacția de reducere a aldehydelor cu formare de alcooli este un proces invers oxidării și prezintă un proces de adiție a hidrogenului:



## 8.5. Influența factorului steric asupra reacțiilor organice

Implicarea factorului steric în reacțiile chimice organice are două aspecte. Un aspect se referă la explicarea diferențelor de comportare chimică, de ordin calitativ și/sau cantitativ, dintre doi sau mai mulți compuși, atunci când factorul electronic nu este suficient pentru explicarea acelor diferențe.

Un alt aspect ține de stereochemia reacțiilor chimice și mecanismele de reacție.

Există reacții chimice, numite regioselective, în cursul cărora se formează doi sau mai mulți produși de reacție în proporții diferite. Regioselectivitatea reacției este determinată de cele mai multe ori de factorul electronic, care are o influență calitativă. De exemplu, reacțiile de substituție electrofilă pe nucleul benzenic substituit au loc, în funcție de natura substituentului preexistent pe nucleu, în pozițiile orto și para, respectiv în poziția meta.

Substituenții de ordinul I, cu volum mic, de pe nucleul benzenic, de exemplu grupa metil, determină formarea izomerilor orto și para în raport de ~3/2, dar dacă substituentul este mai voluminos, raportul se schimbă în favoarea izomerului para. Dacă atât substituentul de pe nucleu, cât și reactantul sunt voluminoși, izomerul para este produsul principal. Astfel, la bromurarea acetanilidei se formează aproape exclusiv p-bromacetanilida.

Un alt exemplu de diferență de reactivitate determinată de factorul steric este comportarea la încălzire a acizilor dicarboxilici. Acidul ftalic se transformă la încălzire în anhidrida ciclică, în timp ce izomerii săi, acidul izoftalic și tereftalic nu formează anhidride ciclice deoarece cele două grupe carboxil sunt prea îndepărtate în spațiu pentru a interacționa. Datorită factorului steric (rigiditatea legăturii  $\pi$ ) se explică și diferența de comportare dintre acidul maleic și fumaric la încălzire.

Este bine cunoscută diferența de reactivitate a aldehydelor și a cetonelor față de reactanții nucleofili determinată atât de factorul electronic, cât și

de cel steric. Aldehidele alifaticе sunt mai reactive decât cetonele alifaticе nu numai din cauza factorului electronic, ci și din cauza celor două resturi alchil din cetone care fac mai dificil atacul reactantului la carbonul carbonilic. Cu cât resturile sunt mai ramificate, influența lor sterică este mai mare. Cetonele aciclice sunt mai puțin sensibile la atacul reactanților decât cele ciclice, deoarece în acestea din urmă restul organic este mai rigid, are mobilitate mai mică și împiedică într-o măsură mai mică atacul reactantului. De exemplu, diterțbutilcetona este mult mai puțin reactivă decât celelalte cetone aciclice cu nouă atomi de carbon în moleculă, respectiv pentan-3-onă este mai puțin reactivă decât ciclopentanona.

Formarea cicloalcanilor cu cicluri mici (ciclopropan, ciclobutan) este defavorizată de tensiunea angulară dintre molecule. Același factor explică reactivitatea ridicată a acestor compuși și tendința mare de a participa la reacții cu deschiderea ciclului.

Factorul steric este unul dintre cei mai importanți care intervin în determinarea tipului de mecanism de reacție. Relațiile dintre configurația unui reactant și a produsului/produșilor de reacție sunt importante pentru studiul mecanismelor de reacție și pentru înțelegerea reacțiilor chimice. Aceste probleme vor fi expuse detaliat în capitolul Compuși halogenați (mecanismele reacțiilor de substituție nucleofilă și de eliminare). În continuare se vor face doar câteva precizări referitoare la aspectele stereochemice ale reacțiilor organice.

Reacțiile chimice, care se desfășoară la un stereocentru, pot determina apariția unui singur stereoisomer sau a mai multor stereoisomeri. Din acest punct de vedere, se vorbește de stereospecificitatea și de stereoselectivitatea reacțiilor.

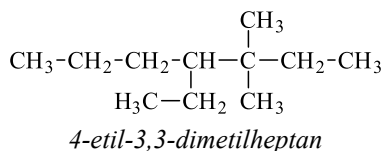
Reacțiile în cursul cărora fiecare dintre izomerii de configurație ai unei substanțe duce la un singur izomer de configurație, sunt stereospecifice: enantiospecifice sau diastereospecifice, în funcție de natura izomerilor. Dacă reacția se desfășoară la un centru stereogenic, aceasta are loc cu păstrarea configurației ( $R \rightarrow R$  sau  $S \rightarrow S$ ) sau cu schimbarea configurației ( $R \rightarrow S$  sau  $S \rightarrow R$ ).

O reacție este stereoselectivă dacă în cursul acesteia se formează exclusiv sau preponderent unul dintre stereoisomerii posibili. În primul caz reacția prezintă stereoselectivitate totală, în celălalt o stereoselectivitate parțială. Aceste reacții sunt numite sinteze asimetrice. În funcție de natura stereoisomerilor, reacția este enantioselectivă. Dacă reacția are ca rezultat un amestec de stereoisomeri în cantitate egală, aceasta nu este nici stereospecifică nici stereoselectivă.

## 9. HIDROCARBURI SATURATE (ALCANI ȘI CICLOALCANI)

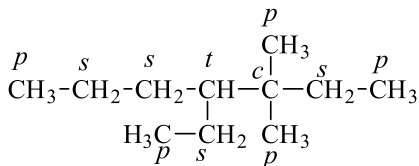
Hidrocarburile aciclice saturate, numite alcani sau parafine, au formula generală  $C_nH_{2n+2}$ , iar cicloalcanii  $C_nH_{2n}$ . Conform acestor formule, fiecare termen din seria omologă se deosebește de termenul vecin printr-o grupă metilen  $CH_2$ . Denumirea de hidrocarburi saturate indică că atomii de carbon sunt hibridizați  $sp^3$ .

**Nomenclatura.** Primii patru termeni ai seriei omologe se numesc metan  $CH_4$ , etan  $C_2H_6$ , propan  $C_3H_8$  și butan  $C_4H_{10}$ . Denumirile termenilor superiori se formează adăugând sufixul *an* la numele grecesc al numărului de atomi de carbon din moleculă, de ex. pentan,  $C_5H_{12}$ , decan  $C_{10}H_{22}$ , dodecan,  $C_{12}H_{26}$ ,  $C_{20}H_{42}$ . Alcanii cu catena neramificată se numesc *normali* (*n*-hexan, *n*-decan), iar cei cu catena ramificată izoalcani (i-butan). Denumirea izoalcanilor se formează, conform recomandărilor IUPAC, luând ca bază cea mai lungă catenă din moleculă și desemnând locul catenelor laterale prin cifre:



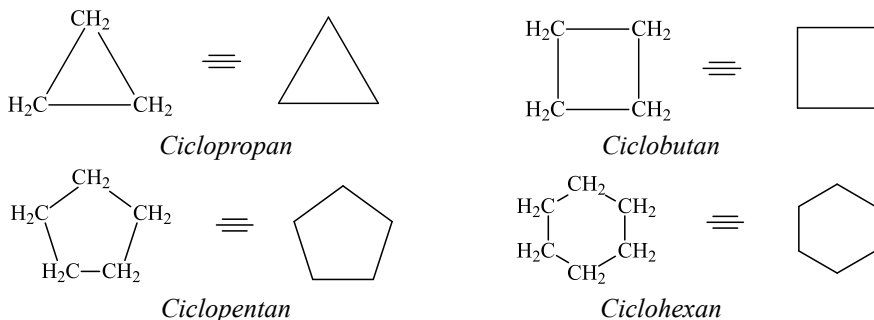
Denumirea radicalilor monovalenți proveniți din alcani, *alchilii*, se formează înlocuind terminația *an* a hidrocarburi cu *il*: metan – *metil*,  $CH_3-$ ; propan – *propil*,  $C_3H_7-$ ; butan – *butil*,  $C_4H_9-$ , pentan – *pentil* sau *amil*,  $C_5H_{11}-$ . Radicalii bivalenți proveniți din alcani prin pierderea a doi atomi de hidrogen au terminația în *en* când cei doi hidrogeni lipsesc de la doi atomi de carbon învecinați, de ex. *etilen*  $-CH_2-CH_2-$ , sau în *iliden*, când valențele libere sunt la același atom de carbon, de ex. în *etiliden*  $CH_3-CH\langle$ . Radicalul  $\rangle CH_2$  se numește *metilen*. Denumirea radicalilor trivalenți se termină în *in*, ca în *metin*,  $\rangle CH$ .

În funcție de anturajul carbonic nemijlocit, un atom de carbon legat de un singur atom de carbon se numește *primar*, cel legat de doi atomi – *secundar*, de trei – *terțiar* și de patru – *cuaternar*. Astfel, în molecula *4-etil-3,3-dimetilheptanului* se disting 5 atomi de carbon primari (*p*), patru secundari (*s*), unul terțiar (*t*) și unul cuaternar (*c*):



În aceeași ordine, atomii de hidrogen legați de carbonul primar se numesc *primari*, de carbonul secundar – *secundari*, iar de carbonul terțiar – *terțieri*.

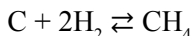
În seria omoloagă a cicloalcanilor, primul reprezentant este *ciclopropanul* ( $\text{C}_3\text{H}_6$ ), urmează *ciclobutanul* ( $\text{C}_4\text{H}_8$ ), *ciclopentanul* ( $\text{C}_5\text{H}_{10}$ ), *ciclohexanul* ( $\text{C}_6\text{H}_{12}$ ) etc. Denumirea cicloalcanilor se formează adăugând prefixul *ciclo* la numele alcanului cu același număr de atomi de carbon. În mod curent, cicloalcanii se reprezintă grafic printr-un poligon (la fiecare colț al căruia se află un atom de carbon saturat cu hidrogen):



## 9.1. Metode de obținere

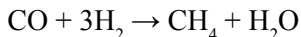
- **Surse naturale.** Alcanii inferiori  $\text{CH}_4 - \text{C}_4\text{H}_{10}$  se obțin din gazul natural; în unele cazuri conținutul metanului atinge 98%. Componentele superioare se izolează din petrol prin distilare fracționată în combinație cu cracarea termică și cea catalitică.

- **Sinteza directă din elemente.** Metanul se formează în cantități mici, alături de acetilenă și de alte hidrocarburi, în zona unui arc electric între electrozi de cărbune, într-o atmosferă de hidrogen la circa 1200 °C (Berthelot):



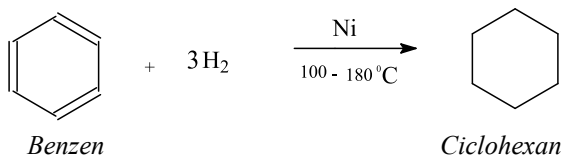


• **Hidrogenarea oxizilor carbonului.** Un amestec de oxid de carbon și hidrogen, trecut la 250-300 °C peste un catalizator de nichel, se transformă aproape cantitativ, cu degajare de căldură, în metan (Sabatier și Senderens, 1902):

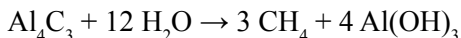


O metodă generală de obținere a alcanilor este hidrogenarea alchenelor cu hidrogen molecular în prezență de catalizatori (v. „Alchene”).

• **Hidrogenarea catalitică** a hidrocarburilor nesaturate, inclusiv aromatice. Se obțin alcani sau cicloalcani:

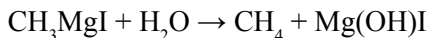


• **Hidroliza carburilor metalice.** Carburile de aluminiu și de beriliu reacționează energetic cu apa sau acizi diluați cu formarea de metan:

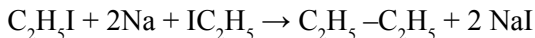


În carburile de aluminiu și beriliu, carbonul este conținut sub formă de ioni  $\text{C}^{4-}$ , instabili în prezența apei.

• **Reacția compușilor organometalici** (ai metalelor ușoare) cu apa. Se obțin hidrocarburi:

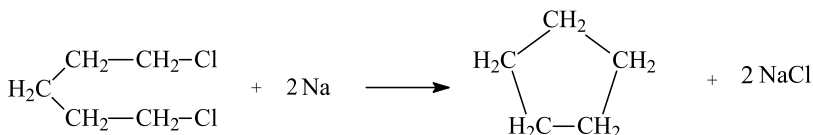


• **Prin reacția compușilor halogenați cu sodiu metallic** (Wurtz, 1855). Se elimină halogenul din moleculă și se obțin hidrocarburi. Astfel, din iodmetan se obține etan, din iodetan – butan etc:

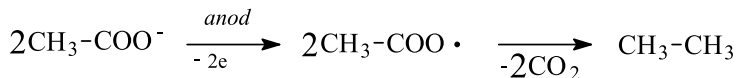


Metoda se aplică la obținerea de hidrocarburi cu molecule compuse din două jumătăți identice.

Sinteza cicloalcanilor prin această metodă se realizează prin tratarea compușilor 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6- dihalogenați cu sodiu metallic în mediu anhidru:



• **Sinteza anodică a alcanilor** (H. Kolbe, 1849) constă în electroliza sărurilor de sodiu ale acizilor organici în soluție apoasă concentrată. Din acetat de sodiu, de ex., se obține etan și bioxid de carbon:

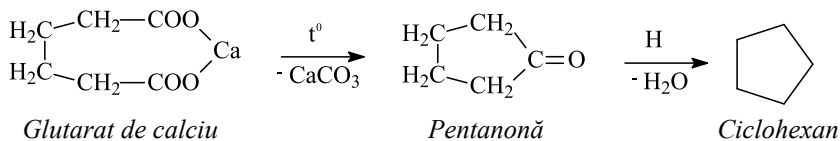


Ionul  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  pierde la anod sarcina electrică și trece în radicalul liber  $\text{CH}_3\text{COO} \cdot$ . Acesta, fiind nestabil, se descompune în  $\text{CO}_2$  și radicalul liber  $\text{CH}_3 \cdot$ , care se stabilizează prin combinare cu un radical asemănător, formând  $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ . La catod se degajă hidrogen.

• **Calcinarea sărurilor acizilor organici** cu hidroxizi alcalini. Este o metodă de laborator de obținere a alcanilor inferiori numită decarboxilare. Se realizează ușor în unele clase de acizi. În cazul acizilor monocarboxilici saturați are loc cu randament acceptabil numai la acidul acetic. Pentru a obține, de ex. metan, trebuie calcinat acetatul de sodiu cu un exces de hidroxid alcalin:



Sărurile de calciu și de bariu ale acizilor dicarboxilici se descompun la încălzire cu formarea de cetone ciclice care, prin reducere energetică, se transformă în cicloalcani:



## 9.2. Proprietățile fizice și chimice

Primii patru termeni din seria omoloagă a alcanilor (metanul, etanul, propanul și butanul) sunt gazoși la temperatura obișnuită. Termenii mijlocii sunt lichizi, iar cei superiori solizi. Punctele de fierbere arată creșterea normală pentru o serie omoloagă. Punctele de fierbere ale izoalcanilor sunt fără excepție mai scăzute decât ale alcanilor normali cu același număr de atomi de carbon deoarece o catenă laterală provoacă o scădere a punctului de fierbere cu atât mai mare cu cât este mai apropiată de marginea catenei principale. Două catene laterale provoacă o scădere mai mare decât una singură; scăderea este și mai mare când cele două catene sunt legate de același atom de carbon al catenei principale. Ca exemple menționăm hexanii izomeri:

n-Hexan, 68,6°; 2-metilpentan, 60,3°; 3-metilpentan, 63,3°;

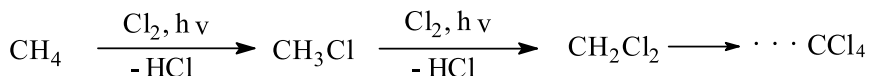
2,3-dimetilbutan, 58,0°; 2,2-dimetilbutan, 49,7°.

Denumirea veche de „parafină” (de la *parum affinis* = fără afinitate) exprimă reactivitatea redusă a acestor compuși. Cercetările recente au arătat că alcanii sunt inerti numai față de reactivii ionici, de ex. baze, acizi minerali nu prea tari și agenții oxidanți în soluție apoasă; în schimb relativ ușor intră în reacții cu atomi și radicali liberi și se supun unor transformări considerabile sub acțiunea catalizatorilor electrofili.

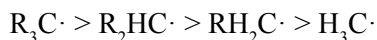
Principalele tipuri de reacții la care participă alcanii sunt: substituție, oxidare, descompunere termică și izomerizare.

#### • Reacții de substituție

**Halogenarea.** Halogenii pot înlocui atomii de hidrogen din alcani cu formarea de derivați halogenați. Reacția cu clorul sau bromul este declanșată termic (400 °C), fotochimic sau catalitic. Metanul, de exemplu, trece la clorurare la un amestec de clorometani:

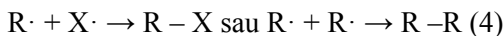
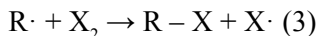
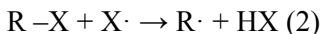
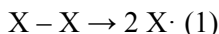


Alcanii cu molecule mai mari dau naștere unor amestecuri complexe de compuși halogenați, unii în relație de izomerie și poziție. Regioselectivitatea reacției este determinată de stabilitatea radicalilor liberi care apar ca intermediari:

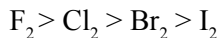


Această diferență de stabilitate a radicalilor liberi face ca reactivitatea atomilor de hidrogen din alcani să scadă de la hidrogenul terțiar la cel primar.

Mecanismul general al reacției de halogenare este cel al unei reacții de substituție radicalică înlănțuită, în care se disting etapele de inițiere (1), de propagare (2,3) și de întrerupere (4):

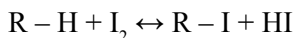


Reactivitatea halogenilor descrește în ordinea:

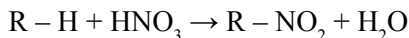


Fluorul reacționează cu alcanii foarte energic, fiind necesară diluția amestecului reactant cu gaze inerte. Ca produs de reacție se obține doar  $CF_4$ .

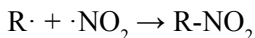
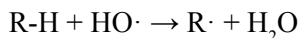
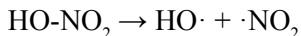
Reacția cu iodul este reversibilă; pentru deplasarea echilibrului spre dreapta e necesar să se oxideze iodura de hidrogen cu  $HIO_4$  până la iod liber:



**Nitrarea.** Acidul azotic reacționează cu alcanii la temperatură ridicată cu formarea de nitroalcani:



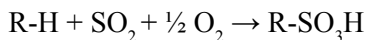
Nitrarea în asemenea condiții, ca și clorurarea, este o reacție de substituție radicalică:



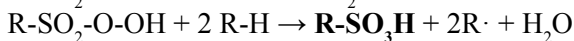
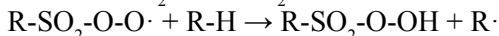
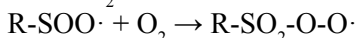
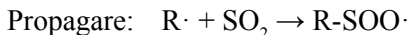
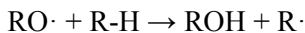
În industrie se folosește pe larg nitrarea în fază gazoasă la temperaturi ridicate. Deseori, reacția este însoțită de scindarea catenei C – C, cu formarea de nitroalcani cu molecule mai mici decât alcanul supus reacției.

**Sulfonarea.** Alcanii sunt inerti și nu reacționează cu acidul sulfuric concentrat în condiții obișnuite, dar se sulfonează ușor prin reacții de sulfoxidare sau sulfoclorurare.

*Reacția de sulfoxidare* constă în tratarea alcanilor cu oxid de sulf (IV) și oxigen în prezența luminii. Rezultă acizi alchilsulfonici:



Reacția are un mecanism radicalic înlănțuit:



*Acid alchilsulfonic*



*Sulfoclorurarea* alcanilor decurge după mecanismul radicalic cu participarea oxidului de sulf (IV) și a clorului:

Inițiere:  $\text{Cl} \cdot \text{Cl} \rightarrow 2 \text{Cl} \cdot$

Propagare:  $\text{R-H} + \text{Cl} \cdot \rightarrow \text{R} \cdot + \text{HCl}$

$\text{R} \cdot + \text{SO}_2 \rightarrow \text{R-SO}_2 \cdot$

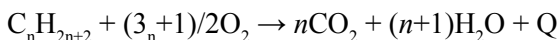
$\text{R-SO}_2 \cdot + \text{Cl} \cdot \text{Cl} \rightarrow \text{R-SO}_2\text{Cl} + \text{Cl} \cdot$

*Alchilsulfoclorură*

Înterupere:  $\text{R} \cdot + \text{Cl} \cdot \rightarrow \text{R-Cl}$

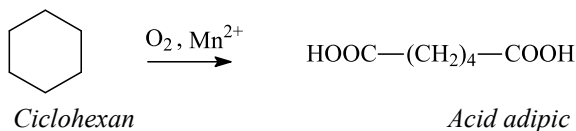
Acizii sulfonici și alchilsulfoclorurile se utilizează la producerea detergenților.

• **Reacții de oxidare.** Din oxidarea alcanilor la temperatură ridicată, cu aer sau oxigen, rezultă bioxid de carbon și apă (arderea). Este o reacție de mare importanță practică, pe care se bazează întrebuințarea combustibililor gazoși și lichizi ca izvor de energie:



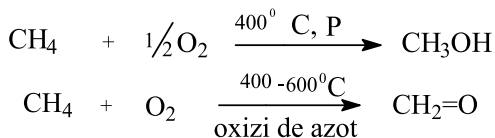
Reacția este un proces exotermic puternic, se desfășoară în instalațiile de producere a energiei termice, sau o ardere explozivă, de exemplu în motoarele cu ardere internă.

Oxidarea parțială a hidrocarburilor saturate cu oxigenul din aer în prezența catalizatorilor decurge prin intermediul radicalilor liberi cu formarea de hidroperoxizi. La încălzire aceștia scindează în aldehide și alcooli care se oxidează până la acizi carboxilici. Astfel, în industrie din ciclohexan se obține acid adipic:

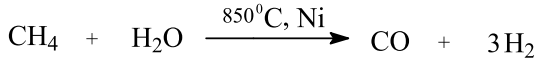


Reacțiile de oxidare incompletă a alcanilor, în special cele ale metanului, prin care se obțin compuși organici oxigenați sau compuși anorganici, sunt reacții importante pentru industria chimică.

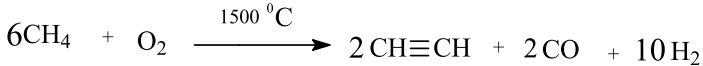
**Oxidarea catalitică** a metanului permite obținerea de metanol sau formaldehidă:



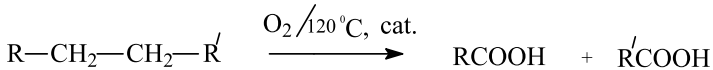
Oxidarea până la gazul de sinteză care este folosit la fabricarea metanolului, alcoolilor superiori, benzinelor sintetice.



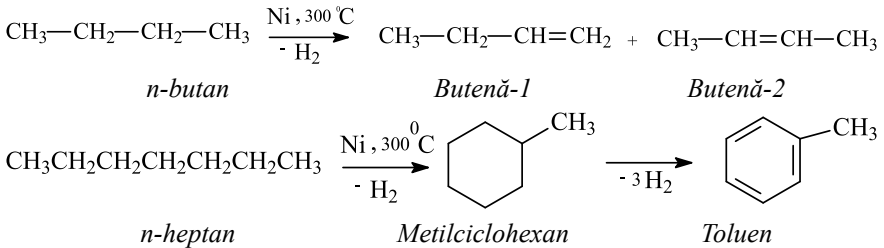
O altă reacție de importanță industrială este oxidarea parțială a metanului, în urma căreia se obține acetilenă, oxid de carbon (II) și hidrogen, utilizați pe larg în sinteza organică:



Oxidarea alcanilor superiori se face cu oxigenul din aer în prezența unor catalizatori (săruri de mangan). În urma reacției se scindează legăturile C – C și se formează acizi grași:

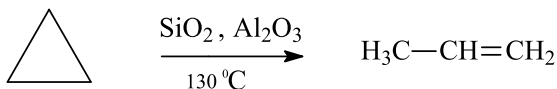


Dehidrogenarea catalitică a alcanilor  $\text{C}_2 - \text{C}_4$  duce la alchene, iar a hidrocarburilor  $\text{C}_6 - \text{C}_8$  la arene:

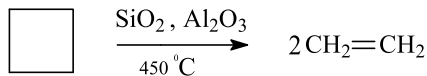


• **Reacții specifice ale cicloalcanilor inferiori.** Ciclopropanul și ciclobutanul sunt molecule mai puțin stabile, în special din cauza tensiunii angulare (unghiuri de valență diferite de valoarea normală, caracteristică atomului de carbon tetraedric). Această stabilitate redusă le conferă un caracter nesaturat. Ciclopropanul și ciclobutanul reacționează cu reactanți specifici ai alchenelor și dau reacții cu desfacere de ciclu. Caracterul nesaturat este mai pronunțat la ciclopropan, cum se poate observa și din condițiile reacției.

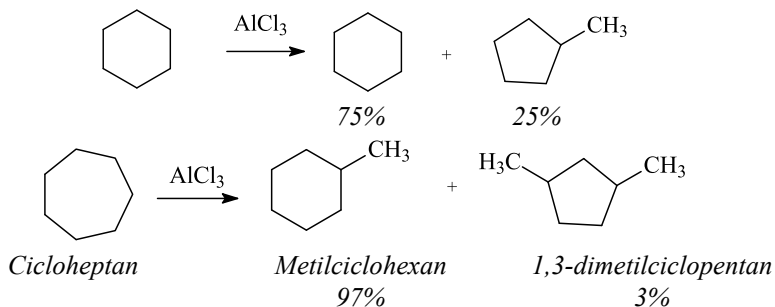
La încălzire, în prezența de catalizatori, la  $130^\circ\text{C}$ , ciclopropanul trece în izomerul său de constituție propenă:



Ciclobutanul necesită o temperatură mai ridicată (450°C) și se transformă în două molecule de etenă.

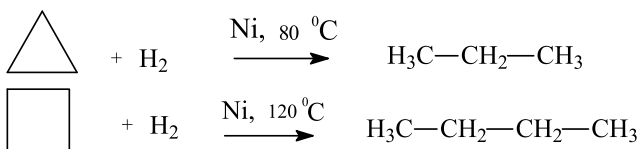


În condiții similare, cicloalcanii superiori se modifică, micșorându-și ciclul:



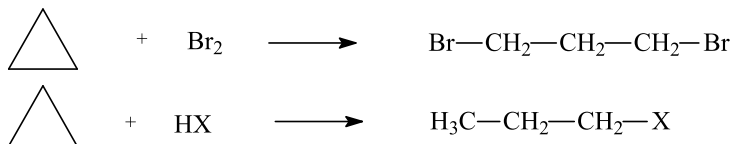
Aceste transformări demonstrează că ciclurile din 5 și 6 atomi de carbon sunt mai stabile.

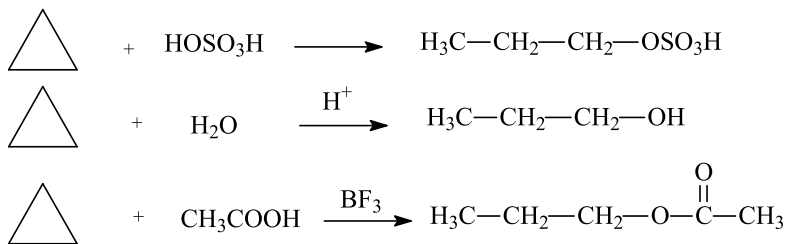
Hidrogenarea ciclopropanului și ciclobutanului se face cu hidrogen molecular, în prezența nichelului. În urma reacției se obțin alcanii corespunzători:



Transformarea are loc mai ușor la ciclopropan, deoarece molecula sa este mai puțin stabilă termodinamic, din cauza tensiunii angulare din ciclu.

Halogenii, hidracizii halogenilor, apa, acidul sulfuric, acizii carboxilici se adăunează la ciclopropan și la derivații substituiți ai acestuia în condiții de reacție apropiate de cele de la alchene:





Ciclobutanul este mai puțin reactiv decât ciclopropanul, nu reacționează prin desfacere de ciclu cu halogenii, nici cu hidracizii.

### 9.3. Importanța alcanilor și cicloalcanilor

Gazele naturale și alcanii din petrol se utilizează drept combustibili și ca materie primă în industria chimică pentru obținerea unor produse cu mare importanță practică: materiale plastice, textile, detergenți etc.

Parafina lichidă, un amestec de alcani lichizi cu temperaturi de fierbere de peste 350 °C, se utilizează pentru proprietățile laxative în tehnologia farmaceutică. Parafina solidă, un amestec de alcani solizi, este componentă a unor unguente pentru ale mări vâscozitate.

Vazelinele, amestecuri de alcani cu temperaturi de topire de 38-60 °C, se utilizează ca bază de unguent în tehnologia farmaceutică.

Eterul de petrol și ligroina, amestecuri de alcani lichizi, se utilizează ca solvenți în laboratoarele de chimie.

Cicloalcanii cu cicluri normale (ciclopentanul, ciclohexanul și derivații lor substituiți) sunt folosiți în sinteza chimică organică.

Mulți dintre compușii naturali cu schelet cicloalcanic, care conțin diverse grupe funcționale, sunt importanți din punct de vedere biochimic și farmacologic, și ca surse naturale de materii prime pentru diverse sinteze organice.

Cicloalcanii prezintă și importanță teoretică pentru aspectele de stereoisomerie și stereochimie pe care le prezintă.



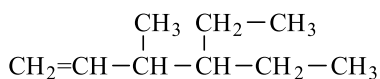
## 10. ALCHENE

Alchenele, hidrocarburi aciclice cu o legătură dublă C=C, au formula generală  $C_nH_{2n}$ , ca și cicloalcanii, izomerii lor de constituție. Mai sunt numite și olefine – formatoare de uleiuri (din limba latină *oleum faciens*), deoarece au proprietatea de a da prin halogenare compuși saturați cu aspect uleios.

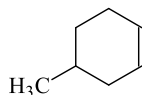
Alchenele se întâlnesc foarte rar în natură sub formă de derivați oxigenați ai compușilor nesaturați sau polinesaturați în regnul animal (de exemplu feromoni), mai frecvent în regnul vegetal (izoprenoide). Etena, un fitohormon care determină coacerea fructelor (tomate, banane), se biosintetizează în organismele vegetale din metionină,

Denumirea alchenelor se obține prin înlocuirea în denumirea alcanului corespunzător a sufixului *an* cu *enă*: etenă, propenă, butenă, ciclohexenă etc.

Substituenții, ca și la alcani, primesc numărul cel mai mic posibil din catenă și se enumeră în ordine alfabetică (fără a se ține cont de prefixele di-, tri- etc):

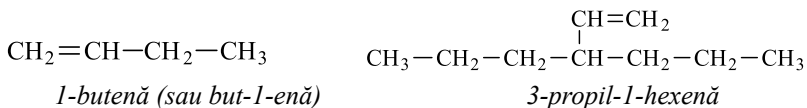


4-etil-3-metil-hexenă-1

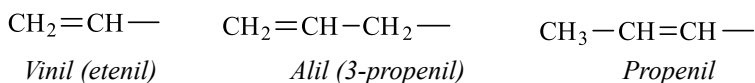


4-metilciclohexenă

Poziția legăturii duble în moleculă, conform sistemului IUPAC, se precizează prin indicarea atomului de carbon de pe lângă dubla legătură, numerotat cu cifra cea mai mică, și se alege catena cea mai lungă care conține legătura dublă:



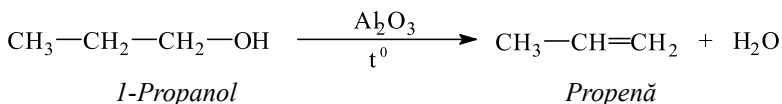
Radicalii derivați de la alchene:



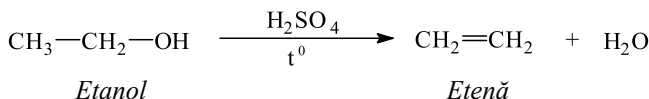
## 10.1. Metode de obținere

Cele mai răspândite metode de obținere a alchenelor se bazează pe reacții de eliminare.

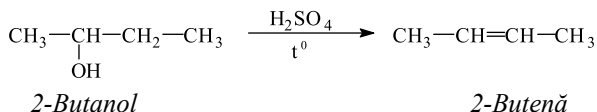
• **Deshidratarea intramoleculară a alcoolilor.** Se realizează prin încălzirea alcoolilor în prezența unor acizi tari (sulfuric, fosforic) sau a unor acizi Lewis (trioxidul de aluminiu). În ultimă variantă, reacția se realizează la temperaturi ridicate (300-400 °C), în fază gazoasă:



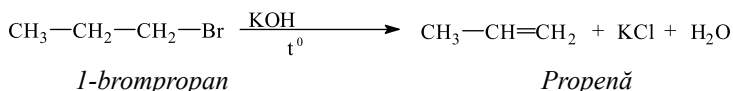
Deshidratarea în fază omogenă, prin încălzirea alcoolilor în prezența unor acizi tari, este o reacție de eliminare intramoleculară, care poate concura cu reacția de deshidratare intermoleculară cu formare de eteri. În general, reacțiile de eliminare intramoleculară au loc la temperaturi mai ridicate. De exemplu, etanolul se transformă în etenă prin încălzire cu acid sulfuric concentrat la 170-180 °C:



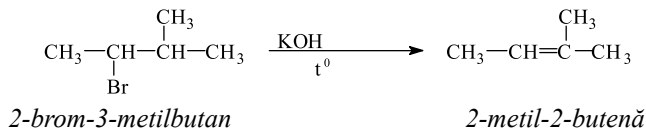
Reacția este regioselectivă, în cazul alcoolilor cu structură mai complicată produsul principal fiind alchena cea mai substituită (regula lui Zaițev):



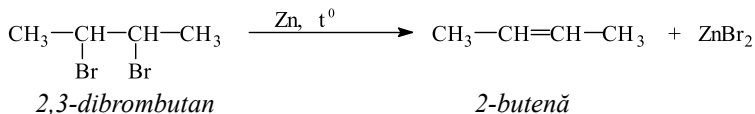
• **Dehidrohalogenarea monohalogenalkanilor.** Halogenurile de alchil, prin tratare la încălzire cu baze alcaline în mediu alcoolic, suferă o reacție de dehidrohalogenare cu formarea de alchene:



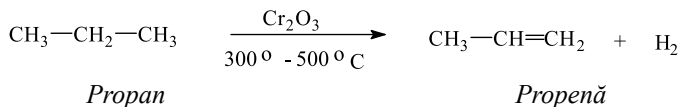
Modul de eliminare a hidracizilor de la halogenalkanii terțiari sau secundari este determinat de regula lui Zaițev:



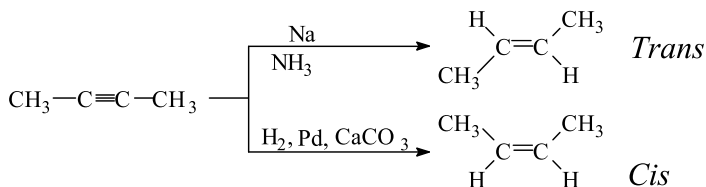
• **Dehalogenarea dihalogenalkanilor vicinali.** Reacția se realizează prin tratarea compușilor dihalogenați vicinali cu zinc în mediu alcoolic:



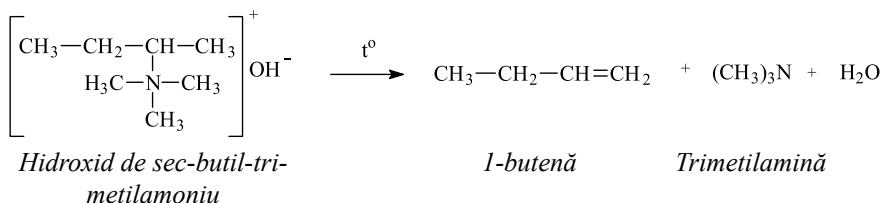
• **Dehidrogenarea alcanilor** (metoda industrială). Prin încălzire în absența aerului, alcanii suferă procese de cracare și dehidrogenare cu formarea de alchene. Aceste procese de descompunere termică sau catalitică a alcanilor sunt aplicate industrial pentru obținerea alchenelor:



• **Hydrogenarea parțială a alchinilor.** Adiția incompletă a hidrogenului la hidrocarburile acetilenice este stereospecifică și poate duce la *trans*- sau *cis*-alchene, în funcție de condițiile de reacție (reducere cu litium ori sodiu în amoniac lichid sau hidrogenare pe catalizatori):

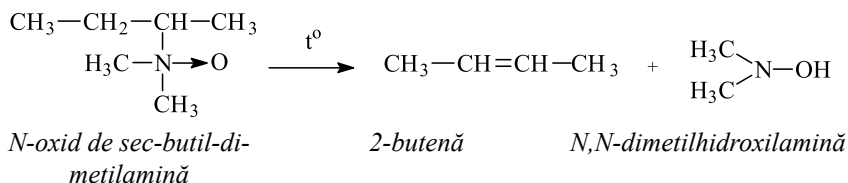


• **Degradarea hidroxizilor de amoniu cuaternar.** Prin încălzirea hidroxizilor de amoniu cuaternari are loc o reacție de descompunere termică, cu formarea unei alchene și eliminarea consecutivă de apă și de amină terțiară. Această reacție poartă numele savantului chimist german August Wilhelm von Hofmann (1818-1892), care a avut contribuții importante în domeniul chimiei organice de sinteză:

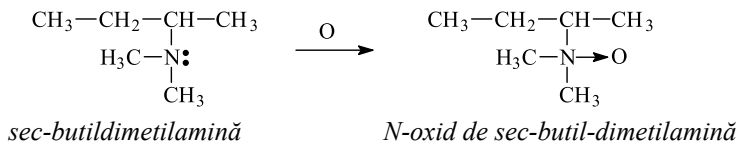


Reacția este regioselectivă, produsul principal fiind alchena cu cel mai mic număr de substituenți la legătura dublă (regula lui Hofmann). Mecanismul de reacție corespunde unei reacții de  $\alpha,\beta$ -eliminare bimoleculară, prin atacul bazei asupra protonului situat în poziția  $\beta$  față de azotul cuaternar.

• **Degradarea aminoxizilor.** Aminoxizii se descompun la încălzire, în condiții asemănătoare celor din degradarea Hofmann a hidroxizilor de amoniu cuaternar. Din punct de vedere stereochemic, eliminarea are loc de aceeași parte a catenei, obținându-se alchena *cis*:



Aminoxizii se obțin prin oxidarea aminelor terțiare cu peroxid de hidrogen în terțbutanol sau cu alți agenți de oxidare.



## 10.2. Proprietățile chimice

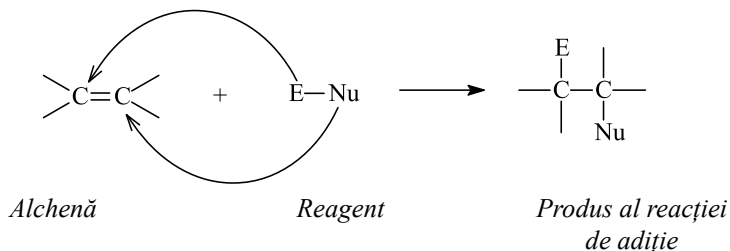
Principalele tipuri de reacții chimice la care participă alchenele sunt următoarele: adiție electrofilă, oxidare, polimerizare și ale poziției alilice.

### • Reacții de adiție electrofilă

Reacțiile de adiție electrofilă, caracteristice pentru alchene, implică ruperea legăturii  $\pi$  din alchene și a unei legături  $\sigma$  din reactant, precum și atașarea a două grupe noi cu formarea unui compus saturat.

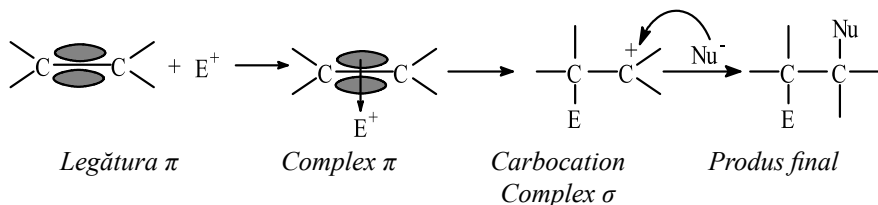
Dubla legătură  $\text{C}=\text{C}$  cu o energie de 145 kcal/mol este constituită dintr-o legătură  $\sigma$  de 83 kcal/mol și o legătură  $\pi$  de 62 kcal/mol. Din această cauză și datorită accesibilității mai ușoare a unui reactant electrofil la electronii  $\pi$  (nucleofil), în reacțiile de adiție la alchene sunt implicate în prima fază legăturile  $\pi$ . În urma adiției are loc rehibridizarea atomilor de carbon din  $sp^2$  în  $sp^3$ .

Schema generală a reacțiilor  $\text{A}_\text{E}$  poate fi reprezentată prin schema următoare:

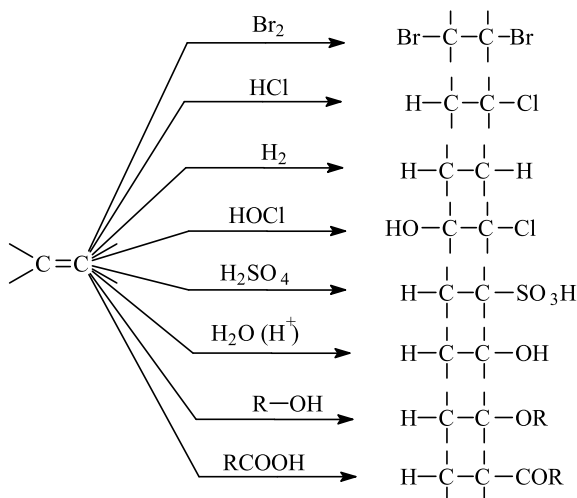


Mecanismul general al reacțiilor de adiție electrofilă ( $A_E$ -reacții) include trei etape:

1. *Atacul electrofil cu formarea complexului  $\pi$* ;
2. *Transformarea complexului  $\pi$  în complexul  $\sigma$* ;
3. *Stabilizarea complexului  $\sigma$  prin adiția unui nucleofil.*



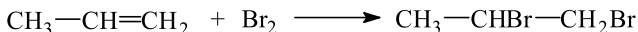
Reacțanții cum sunt halogenii ( $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ ), hidracizii ( $\text{HCl}$ ,  $\text{HBr}$ ,  $\text{HI}$ ), acizii hipocloros și hipobromos, acidul sulfuric, apa și hidrogenul se adăuonează la legătura dublă cu formarea de compuși saturați.



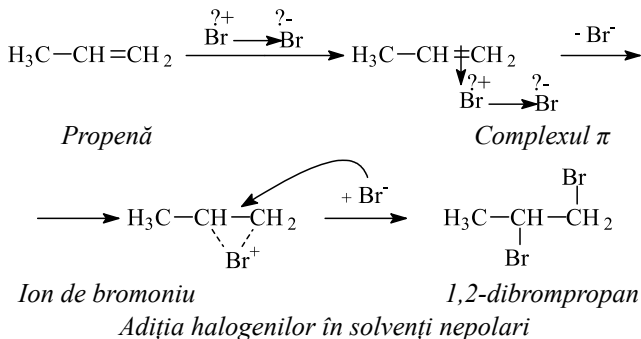
*Adiția reactanților la legătura dublă cu formarea de compuși saturați*

Cu excepția hidrogenului, reactanții menționați se adăunează după mecanismul de adăție electrofilă.

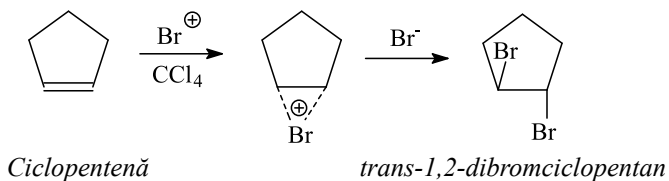
**Adăția halogenilor.** Este o reacție prin care se obțin compuși dihalogenați vicinali, de exemplu:



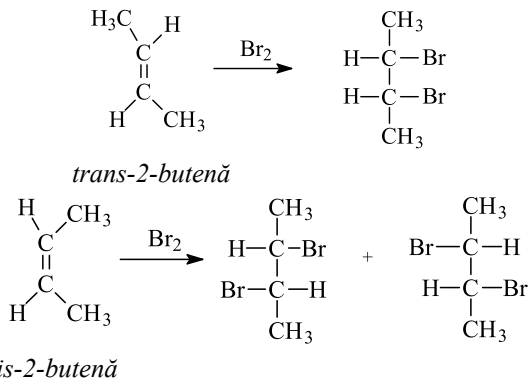
În solvenți nepolari, la temperatura camerei și în absența luminii, reacția se desfășoară după mecanismul de adăție electrofilă ( $A_E$ ), electrofilul formându-se prin polarizarea moleculei de halogen, ca urmare a interacțiunii acesteia cu electronii  $\pi$  ai alchenei (complexul  $\pi$ ) și formarea carbocationului (complexul  $\sigma$ ). Stabilizarea carbocationului format are loc prin atac electrofil asupra unor particule nucleofile (donatori de electroni) din mediul de reacție și obținerea produsului final:



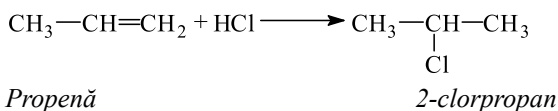
Adăția este stereospecifică, *trans*, întrucât atacul ionului de bromoniu de către anionul de brom se poate face numai din partea opusă (*trans*). De exemplu:



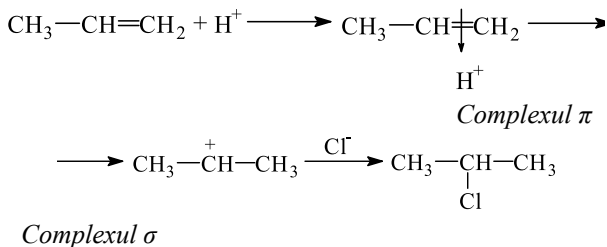
În același timp reacția este diastereospecifică, dintr-o alchenă *trans* formându-se produsul *mezo*, iar din alchena *cis* – amestecul echimolecular al celor doi enantiomeri:



**Adiția hidracizilor halogenilor (hidrohalogenarea).** Această reacție este o adiție electrofilă, regioselectivă, în care se formează compuși monohalogați. De exemplu, **hidroclorurarea**:



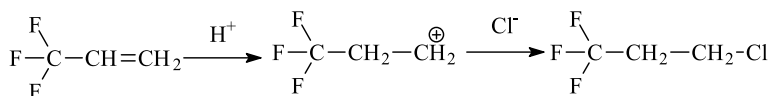
La alchenele cu structură nesimetrică, atomul de halogen se leagă la atomul de carbon cel mai sărac în hidrogen (regula lui Markovnikov, 1870), realizându-se mecanismul  $A_E$ :



Această regulă empirică se explică prin doi factori:

- Factorul static – efectul inductiv (+I) al grupelor alchil și polarizarea legăturii duble;
- Factorul dinamic – formarea carbocationului cel mai stabil.

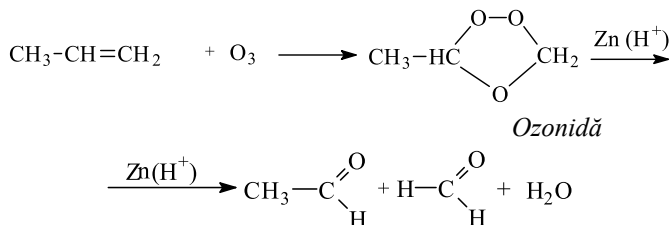
În prezența substituenților electronoacceptori, adiția are loc contrar regulii lui Markovnikov, de exemplu:





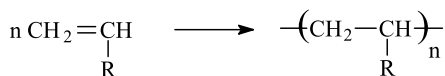






Reacția alchenelor cu ozonul este folosită, în special, pentru identificarea și caracterizarea lor, respectiv pentru stabilirea poziției legăturii duble în moleculă.

• **Polimerizarea alchenelor.** Datorită caracterului lor nesaturat, alchenele participă la reacții de polimerizare – reacții de poliadiție în care un număr mare de molecule de alchenă (*monomer*) se leagă și formează o macromoleculă (*polimer*). Numărul de unități de monomer (*n*), din care este constituit polimerul, reprezintă gradul de polimerizare:

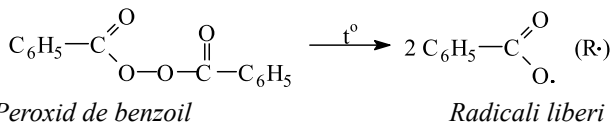


Reacțiile de polimerizare ale alchenelor sunt reacții înlănțuite, desfășurate după mecanismul radicalic, cationic sau anionic, în funcție de natura substituenților de la dubla legătură și de promotorul utilizat.

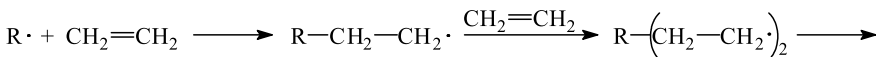
**a. Polimerizări prin mecanism radicalic.** Reacțiile de polimerizare de acest fel se pot iniția prin introducerea de radicali liberi, în masa de monomeri, sau de substanțe *inițiatori*, care se scindează ușor în radicali liberi, cum este peroxidul de benzoil.

Reacția de polimerizare are loc în următoarele etape:

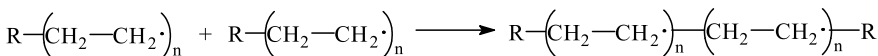
*Inițiere:*



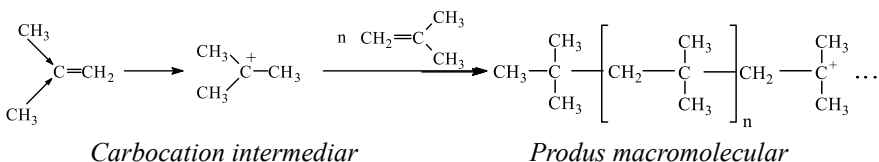
*Propagare:*



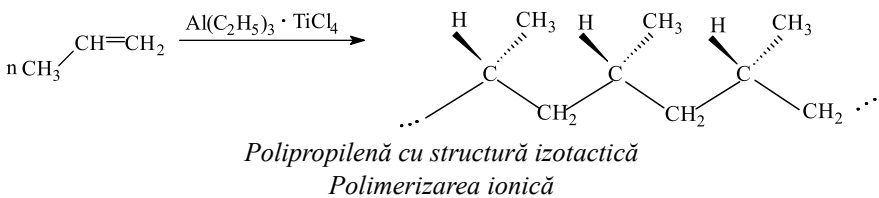
*Întrerupere (recombinarea radicalilor):*



**6. Polimerizări prin lanțuri cationice.** Polimerizarea cationică, inițiată de acizi, este similară cu adăția acizilor halogenați la alchene și decurge în următoarele etape:



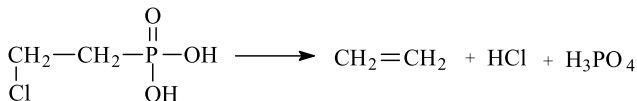
**c. Polimerizarea cu promotori organometalici (polimerizarea coordinativă).** Polimerizarea ionică se poate realiza și folosind ca inițiatori complecși (promotori) obținuți dintr-un compus organometalic ca trietilalumiul ( $\text{C}_2\text{H}_5$ )<sub>3</sub>Al și halogenura unui metal de tranziție ca  $\text{TiCl}_4$  (promotori Ziegler – Natta).



### 10.3. Importanța alchenelor și utilizarea

Alchenele, în special cele inferioare, au foarte multe utilizări industriale datorită reactivității și importanței produșilor de reacție: etanol, acid acetic, oxid de etenă, 1,2-etandiol, compuși halogenați, produși pentru industria polimerilor etc. Cele mai utilizate alchene sunt etena, propena și butenele.

Etena, datorită acțiunii anestezice a fost utilizată multă vreme ca anestezic rapid. În agricultură este folosită pentru grăbirea coacerii fructelor și legumelor în depozite (mere, tomate, banane ș.a.), pe terenuri deschise fiind utilizate predecesorii etilenei (acidul 2-clorfosfonic):



Cunoașterea comportării chimice a alchenelor este importantă pentru aplicarea reacțiilor chimice în sinteză, pentru identificarea și caracterizarea unor produși naturali cu structură alchenică și pentru evitarea reacțiilor de degradare a compușilor nesaturați.

Reactivitatea înaltă a grupei etilenice și a poziției alilice sunt exploatate în sinteza medicamentelor și a altor compuși cu utilizare farmaceutică.

## 11. DIENE ȘI POLIENE

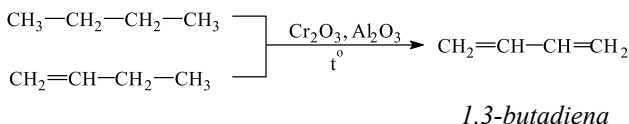
Hydrocarburile cu două legături C=C în moleculă se numesc alcadiene sau diene și au formula generală C<sub>n</sub>H<sub>2n-2</sub>. Sunt izomeri de constituție cu alchenele și cicloalchenele.

Dienele se clasifică, în funcție de poziția relativă a legăturilor duble în moleculă, astfel:

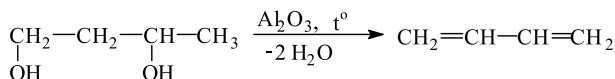
- Diene cu duble legături cumulate (alene), caracteristice sistemului C=C=C.
- Diene conjugate, cu alternanța legăturilor duble C=C-C=C.
- Diene cu duble legături izolate sau disfuncte C=C-C-C=C.

### 11.1. Metode de obținere

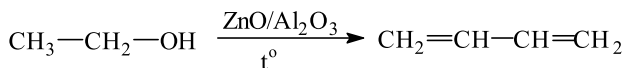
- **Dehidrogenarea catalitică a alcanilor și a alchenelor:**



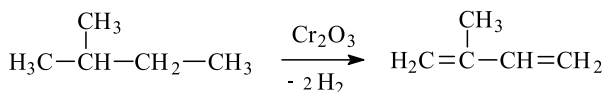
- **Dehidratarea 1,3 sau 1,4 diolilor:**



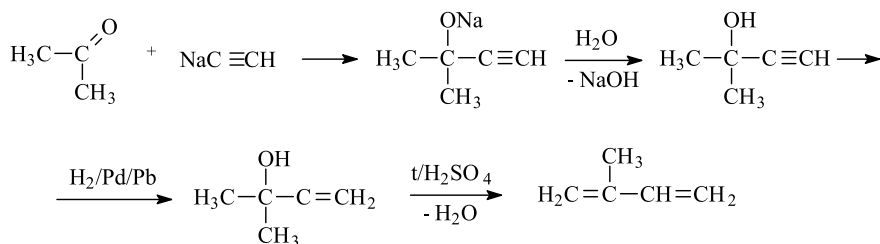
- **Procedeele Lebedev** de transformare a etanolului în butadienă prin încălzire în prezența oxidului de zinc:



- **2-metil-1,3-butadiena sau izoprenul se obține industrial** prin dehidrogenarea izopentanului la 550 °C, folosind în calitate de catalizator trioxidul de crom:



Cea mai convenabilă metodă de sinteză a izoprenului este reacția Favorsky dintre acetilura monosodică și acetonă, urmată de hidrogenare parțială și deshidratare:

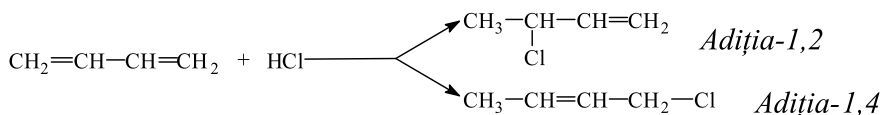


## 11.2. Particularitățile proprietăților chimice

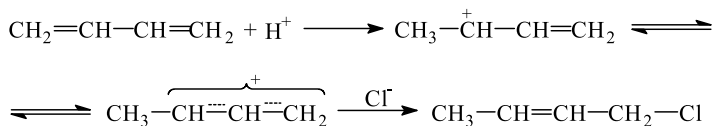
Influența reciprocă a legăturilor  $\pi$ , ca urmare a interacțiunii acestora prin conjugare, are consecințe atât asupra stabilității moleculelor de diene conjugate, cât și asupra geometriei acestora și reactivității. Delocalizarea electronilor  $\pi$  determină modificarea distanțelor interatomice, apariția conformerilor *cis* și *trans* precum și a unor reacții caracteristice, de exemplu, adățiile de tip 1-4, reacția Diels-Alder.

În continuare sunt prezentate principalele reacții chimice ale dienelor conjugate.

• **Adiția hidracizilor halogenilor.** Hidracizii halogenilor se adădonează la dienele conjugate și formează produși de adădite de tip 1-2 și 1-4. Produsul de adădite 1-4 este favorizat termodinamic (este produsul cu dubla legătură mai substituită) și se formează preponderent la temperaturi mai ridicate:

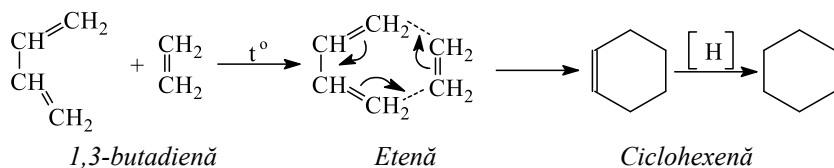


Reacția decurge printr-un mecanism de adădite electrofilă ( $A_E$ ), intermediar se formează un carbocation stabil de tip alilic cu sarcina delocalizată:

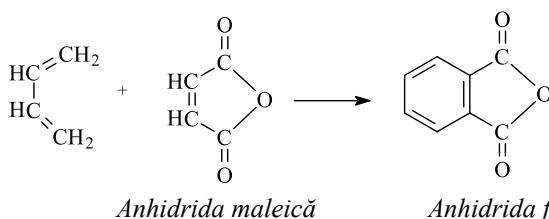


La un exces de hidracid se formează compuși dihalogenați saturați.

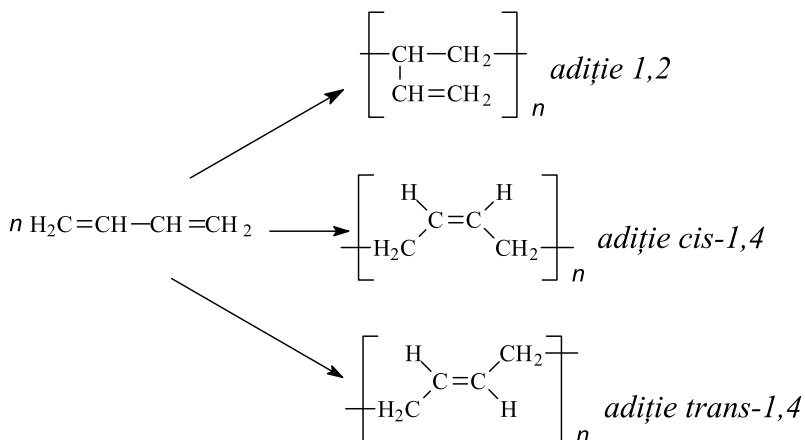
• **Sinteze dien (reacția Diels-Alder).** 1,3-dienele reacționează la încălzire cu filodienele (molecule cu o legătură dublă). Se produce o adădite în pozițiile 1,4 cu închiderea unui ciclu de șase atomi:



Adiția filodienei la dienă are loc mai ușor, dacă aceasta conține grupe atrăgătoare de electroni ( $-\text{NO}_2$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CN}$  etc). Produșii de reacție obținuți în sinteza dien sunt denumiți *aducți*. Sinteza dien este o metodă de sinteză deosebit de prețioasă în chimia organică. De exemplu, cu ajutorul sintezei dien se obține anhidrida ftalică:



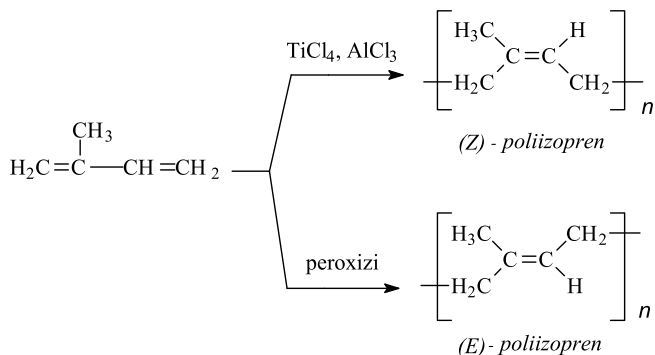
• **Reacții de polimerizare.** Reacțiile de polimerizare ale dienelelor conjugate pot avea loc prin adiție 1,2 sau 1,4. Polimerizarea în poziția 1,4 se realizează printr-o adiție *cis* sau *trans*:



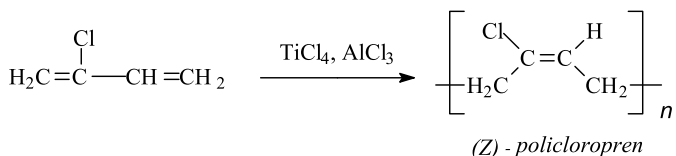
Prin polimerizarea butadienei în prezența de butil-litiu se obține *cis*-1,4-polibutadiena cu o rezistență net superioară cauciucului natural.

Izoprenul este monomerul cauciucului natural și al diferitor calități de cauciuc sintetic poliizoprenic. Din punct de vedere steric se disting două varietăți structurale: forma (*Z*)-1,4-poliizopren, care o conține și cauciucul

natural, și forma (E)-1,4-poliizopren, care apare în gutapercă. Se pot obține pe cale sintetică, fie prin polimerizarea stereospecifică a izoprenului în prezență de catalizatori Ziegler-Natta, configurația (Z), fie prin mecanism radicalic în prezență de promotori (peroxizi sau sisteme redox), când se obține configurația (E) (*trans*):



Cloroprenul, în prezența catalizatorilor Ziegler-Natta, formează polioropren (neopren), cauciuc termorezistent:



Plantele produc cauciucul natural folosind ca unitate de structură izopentilpirofosfatul, numit și *izopren activ*, punctul de plecare în biosinteza tuturor izoprenoidelor.

### 11.3. Importanța dienelor și polienelor. Utilizare

Dienele conjugate precum și polienele sunt importante din punct de vedere teoretic, deoarece prin studiile asupra acestora s-au adus contribuții esențiale la înțelegerea fenomenului de conjugare, a unor aspecte de stereozomerie și a relațiilor dintre structurile și proprietățile substanțelor.

Unii din reprezentanții din această clasă de compuși organici precum și o serie de reacții caracteristice acestora (reacția Diels-Alder) au aplicații importante în sinteza medicamentelor și în cercetarea farmaceutică.

Elastomerii obținuți prin polimerizarea dienelor conjugate au diferite utilizări în domeniul farmaceutic.

Importanță biologică prezintă compușii polienici cu duble legături conjugate (carotenoide), iar unitatea de izopren se regăsește într-o mare varietate de compuși naturali de natură vegetală și animală, cu proprietăți biologice sau cu importanță practică, numiți generic izoprenoide, care vor fi prezentați într-un capitol aparte.



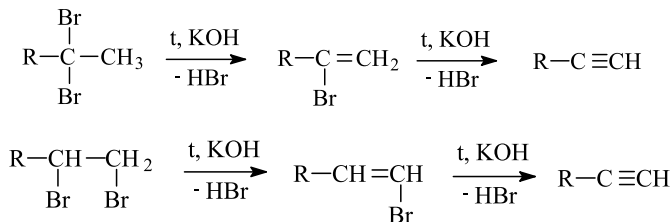
## 12. ALCHINE

Alchinele sunt hidrocarburi nesaturate care au ca element structural caracteristic legătura triplă carbon-carbon și corespund formulei moleculare  $C_n H_{2n-2}$ . Sunt numite și hidrocarburi acetilenice, după numele primului termen din această clasă – *acetilena*. După poziția triplei legături în moleculă se clasifică în alchine monosubstituie (alchine cu tripla legătură marginală) și disubstituie.

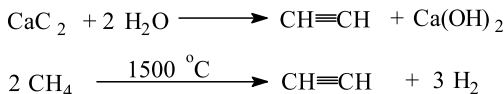
Denumirea alchinelor se obține prin înlocuirea sufixului *an* cu *ină* în denumirea alcanului corespunzător: etină, propină, butină, ciclohexină etc.

### 12.1. Metode de obținere

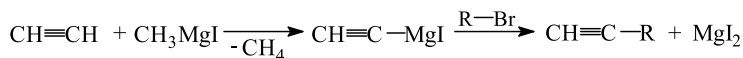
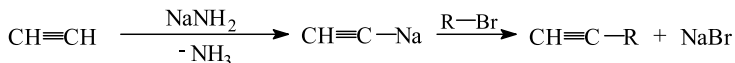
• **Dehidrohalogenarea compușilor dihalogenați.** Compușii dihalogenați geminali sau cei vicinali sunt supuși unei reacții de eliminare a hidracidului de halogen prin încălzire cu o bază alcalină în soluție etanolică. Reacția se realizează în două etape, cea de a doua necesitând condiții mai energice:



• **Obținerea acetilenei.** În condiții de laborator, acetilena se obține prin reacția carburii de calciu cu apa, iar pe cale industrială prin piroliza metalului sau din elemente:



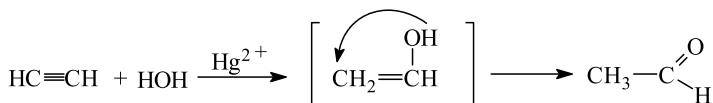
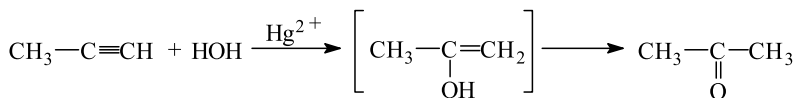
• **Obținerea omologilor acetilenei.** Acetilurile metalice, obținute prin acțiunea metalelor alcaline sau a amidurilor alcaline asupra acetilenei sau compușii organomagnezieni reacționează cu compușii halogenați și formează alchine superioare:



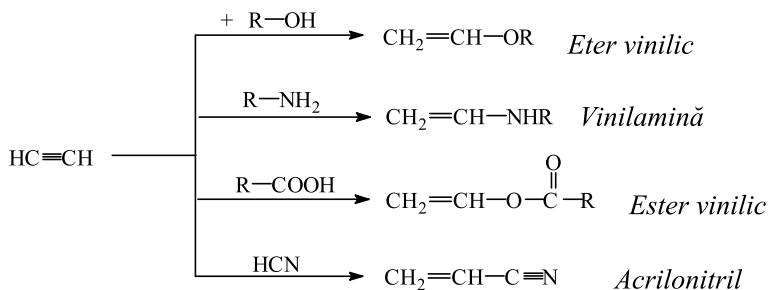
## 12.2. Proprietățile chimice

• **Reacții de adiție.** Alchinele, ca și alchenele, participă la reacții de adiție care se desfășoară, de cele mai multe ori, în două etape, în prima etapă rezultând derivați alchenici.

Adiția apei decurge specific, reacția este cunoscută sub numele de reacția Kucerov. Se formează intermediar un alchenol instabil, care trece în tautomerul oxo corespunzător, o cetonă. În cazul adiției apei la acetilenă se formează aldehida acetică:



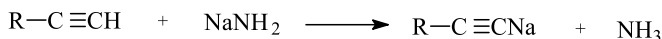
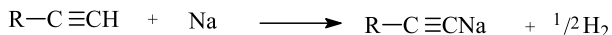
• **Reacții de vinilare.** Sunt reacții de adiție la alchine care se opresc la etapa de alchenă. Cele mai importante sunt reacțiile de adiție la acetilenă, rezultând compuși care conțin restul vinil. Aceștia sunt utilizați ca monomeri în obținerea unor compuși macromoleculari importanți din punct de vedere practic:



• **Reacții de substituție, formarea acetilurilor.** Alchinele marginale prezintă o serie de reacții caracteristice de substituție a hidrogenului

alchinic cu metale. Hidrogenul, legat la carbonul din legătura triplă, este mobil și poate fi cedat în reacția cu o serie de reactanți, cu formarea de săruri ale alchinelor respective, numite *acetiluri*. Mobilitatea hidrogenului se datorează polarității legăturii cu atomul de carbon hibridizat *sp*. Anionii de acetilură formați sunt baze tari și nucleofili foarte buni.

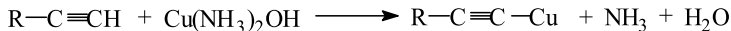
La încălzire cu sodiul metallic sau cu amidura sodică se formează acetiluri de sodiu:



Acetilurile metalelor tranziționale se obțin prin reacția acetilenei sau alchinelor marginale cu săruri ale metalelor respective, în prezența amoniacului. Astfel se obțin acetilurile cuproase și acetilurile de argint. Întrucât aceste reacții sunt colorate se folosesc pentru identificarea acetilenei sau a alchinelor marginale:

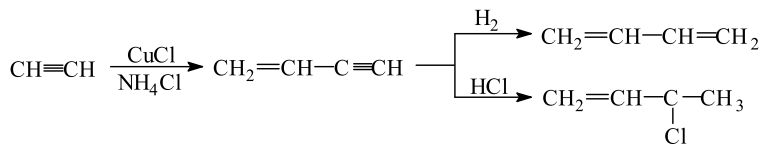


*Acetilură de argint (negru)*



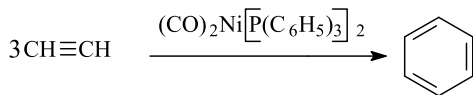
*Acetilură de cupru (I) (roșu)*

• **Reacții de oligomerizare și polimerizare.** Sub acțiunea soluției apoase de clorură cuproasă, acetilena se dimerizează formând vinilacetilena, un intermediar în industria cauciucului:

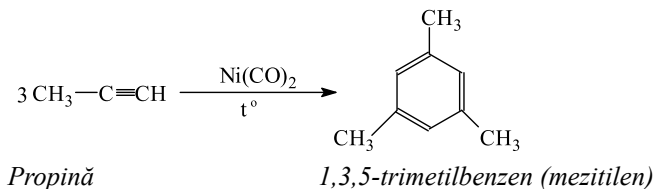


*Vinilacetilenă*

În prezență de tetracarbonil de nichel și trifenilfosfină, când se formează  $(\text{CO})_4\text{Ni}:\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ , trimerizarea are loc la 70 °C cu randament de 80%:



Omologii acetilenei polimerizează mai ușor, de exemplu propina trimerizează în prezența acidului sulfuric concentrat cu formare de mezitilen:



### 12.3. Importanța alchinelor și utilizare

Cel mai important dintre reprezentanții acestei clase este primul termen al seriei, acetilena, care se utilizează pentru obținerea următorilor compuși: acidul acrilic și esterii săi, acrilonitrilul, clorura de vinil, acetatul de vinil, tetrahidrofuranul, etanalul etc.

Alchinele superioare se utilizează în sinteza organică ca atare, în diverse reacții de adiție și de cicloadiție (reacția Diels-Alder), și sub formă de acetiluri.

Există compuși naturali care conțin mai multe legături  $\text{C}\equiv\text{C}$ , unii având proprietăți antifungice, antibiotice, antitumorale etc., altele sunt otrăvuri puternice.

În terapie se utilizează etinilestradiolul, un derivat estrogenic, precum și substanțe medicamentoase cu proprietăți stimulante asupra sistemului nervos central sau cu alte proprietăți farmacologice și care au legătura  $\text{C}\equiv\text{C}$  în moleculă.

## 13. ARENE

Arenele, numite și hidrocarburi aromatice, sunt hidrocarburi care conțin nucleul benzenic ca unitate structurală caracteristică. Numele de hidrocarburi aromatice este determinat de faptul că primele substanțe cunoscute cu nucleu benzenic în moleculă au fost compuși naturali cu caracteristici organoleptice plăcute (miros parfumat și/sau gust aromat). O altă caracteristică a arenelor, observată încă la primele arene descoperite, este raportul atomic hidrogen/carbon mult mai scăzut decât la celelalte clase de hidrocarburi.

Hidrocarburile aromatice se găsesc în unele zăcămintele petroliere. Nucleul benzenic este prezent în compuși naturali mononucleari sau polinucleari care conțin diferite grupe funcționale. De asemenea, mulți compuși organici funcționali de sinteză au în moleculă nucleul benzenic.

### 13.1. Arene mononucleare

Această grupă de hidrocarburi este reprezentată de benzen și de derivații săi substituiți cu resturi hidrocarbonate saturate și nesaturate. Este categoria de arene cel mai bine reprezentată și studiată, și cea mai importantă din punct de vedere practic.

#### 13.1.1. Metode de obținere

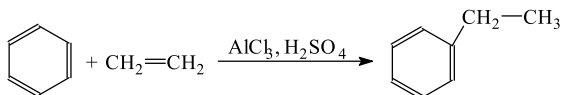
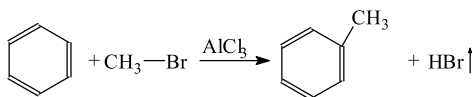
Arenele mononucleare se pot obține atât prin sinteză, cât și prin extracție. Primele trei metode prezentate în continuare se aplică pentru obținerea benzenului, toluenului și xilenilor, celelalte pentru obținerea derivaților benzenului cu structură mai complexă. Aceste metode sunt importante pentru că ilustrează comportarea chimică a nucleului aromatic și sunt reprezentative pentru posibilitățile de introducere a anumitor grupe de atomi, care nu sunt întotdeauna grupe funcționale, pe nucleul aromatic.

- **Distilarea uscată a cărbunilor de pământ.** Prin încălzirea cărbunilor de pământ, la temperaturi ridicate (1000 °C) și în absența aerului, se obțin benzenul, toluenul și alte arene cu moleculă mică, precum și gudroane. Gudroanele sunt amestecuri complexe de substanțe organice, inclusiv arene, din care, prin distilare, se obțin o serie de fracțiuni care conțin, alături de compuși organici funcționali, arene mononucleare (fracțiunile ușoare și cele medii) și arene polinucleare (fracțiunile grele).

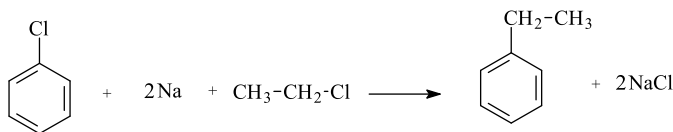
• **Separarea arenelor din petrol** este o metodă extractivă importantă pentru obținerea arenelor inferioare. Se aplică distilarea fracționată sau extracția cu solvenți. De exemplu, benzenul și alchilbenzenii se extrag din petrol cu dioxid de sulf lichid (la  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , procedeul Edeleanu), benzenul se extrage cu etilenglicol sau cu acetonă, toluenul cu butanonă.

• **Descompunerea termică a benzinelor.** Alcanii lichizi, care conțin cel puțin șase atomi de carbon în moleculă, se ciclizează prin încălzire în absența aerului și în prezența catalizatorilor de platină depusă pe oxizi de aluminiu. Concomitent au loc și reacții de dehidrogenare și de izomerizare. Procesul se numește reformare catalitică sau platformare. În acest fel se poate obține toluen din heptan și benzen din hexan.

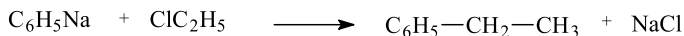
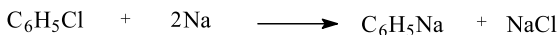
• **Alchilarea arenelor cu halogenuri de alchil sau alchene după reacția Friedel-Crafts.** Este o metodă care permite introducerea unei sau a mai multor grupe alchil în nucleul aromatic printr-o reacție de substituție electrofilă:



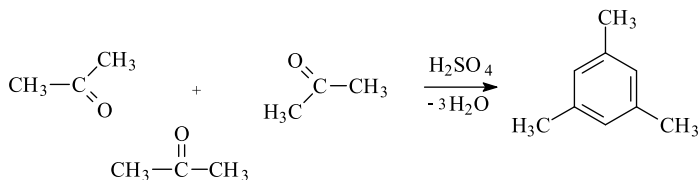
• **Metoda Vurtz-Fittig**, prin încălzirea cu sodiu metalic a unei halogenuri de alchil și a unui derivat halogenat aromatic:



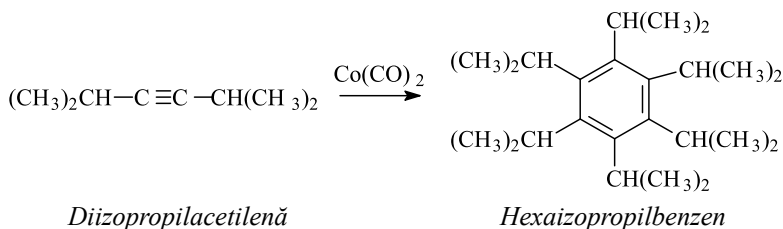
Se formează întâi compusul organometalic, în acest caz fenilsodiu, care reacționează apoi cu derivatul halogenat alifatic:



• **Sinteza inelului benzenic.** Unele hidrocarburi benzenice, cum este mezitilenul, se pot obține prin sinteza directă a inelului benzenic prin condensarea acetonei:



Prin trimerizarea diizopropilacetilenei, în prezența tetracarbonilului de nichel, s-a reușit obținerea unui compus nou – hexaizopropilbenzen:



### 13.1.2. Proprietăți fizice și chimice

Arenele mononucleare sunt substanțe lichide sau solide, insolubile în apă. Arenele lichide, substanțe nepolare sau cu polaritate redusă, sunt buni solvenți pentru foarte multe substanțe organice nepolare sau polare care au un rest hidrocarbonat suficient de mare.

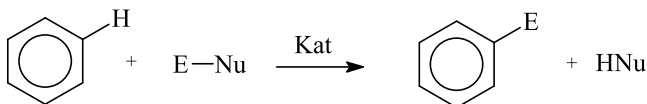
Au un miros intens, de multe ori dezagreabil, însă mulți compuși aromatici funcționali de origine naturală au caracteristici organoleptice plăcute (benzaldehydă, vanilină, timol etc.) care au dat acestor clase numele generic de compuși aromatici.

Arenele, în comparație cu combinațiile nesaturate, au tendința la reacțiile de substituție cu păstrarea ciclului aromatic, numite reacții de substituție electrofilă (reacții  $S_E$ ).

Reacțiile de adiție pentru arene sunt mai puțin caracteristice, deoarece duc la scindarea ciclului aromatic. Arenele participă greu și în reacțiile de oxidare.

#### • Reacții de substituție electrofilă (reacții $S_E$ )

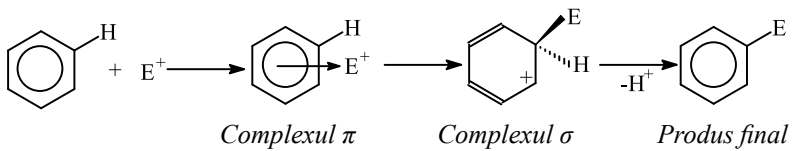
Reacțiile de substituție electrofilă sunt caracteristice compușilor aromatici și sunt favorizate de faptul că nu este afectat sextetul aromatic, astfel că produșii de reacție sunt tot compuși aromatici. Reacția generală de substituție electrofilă la arene poate fi prezentată în felul următor:



De cele mai multe ori, în reacțiile de substituție electrofilă ale arenelor este necesară prezența unui catalizator pentru formarea electrofilului.

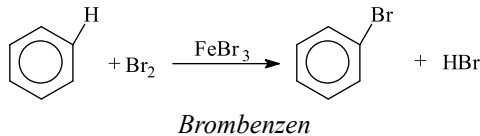
Mecanismul general al reacției de substituție electrofilă pe nucleul benzenic poate fi prezentat ca un proces care decurge în câteva etape:

- 1). Formarea complexului  $\pi$ ;
- 2). Formarea complexului  $\delta$ ;
- 3). Stabilizarea complexului  $\delta$  prin eliminarea protonului și restabilirea stării aromatice:

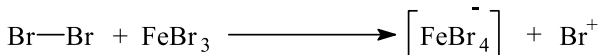


Cele mai importante reacții  $S_E$  pentru arene sunt: halogenarea, nitrarea, sulfonarea, alchilarea și acilarea.

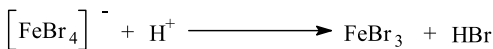
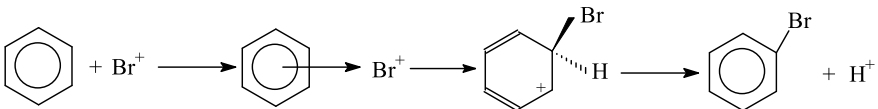
**Halogenarea** are loc la interacțiunea arenelor cu halogeni în prezența catalizatorului, de exemplu, bromurarea benzenului în prezența bromurii de fier:



Catalizatorul favorizează formarea electrofilului prin polarizarea moleculei de halogen. Baza conjugată, formată prin interacțiunea halogenului cu catalizatorul, are rolul de a fixa protonul eliminat din complexul  $\sigma$ :

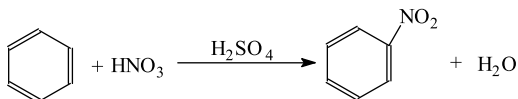


Mecanismul reacției  $S_E$ :

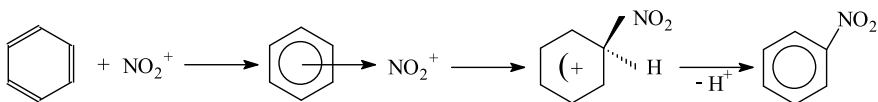
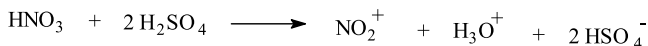


**Nitrarea** se face cu amestec nitrant, constituit din acid azotic concentrat și acid sulfuric concentrat:



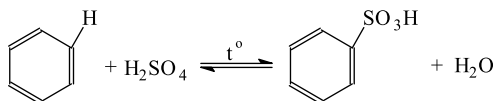


Rolul catalizatorului acid este de a favoriza formarea electrofilului – cationul de nitroniu  $\text{NO}_2^+$ :

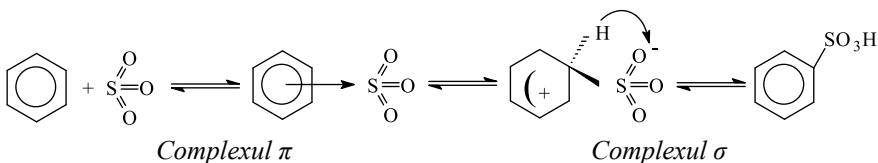


Reacția este exotermică și se efectuează la temperaturi joase.

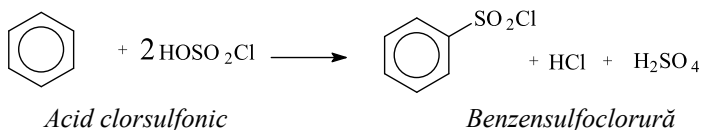
**Sulfonarea** este procesul de substituție a hidrogenului cu sulfogrupa  $\text{SO}_3\text{H}$ . Pentru sulfonarea arenelor se folosește acidul sulfuric concentrat (oleum):



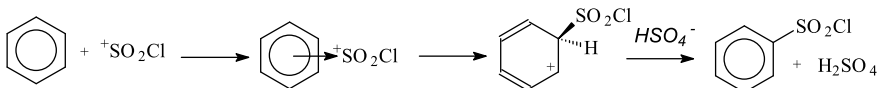
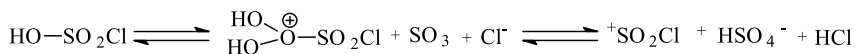
Particula electrofilă în această reacție este trioxidul de sulf care, deși este neutru, conține un atom de sulf puternic electrofil:



**Sulfoclorurarea** este o reacție de substituție a unui atom de hidrogen din sistemul aromatic cu grupa clorsulfonică ( $\text{SO}_2\text{Cl}$ ):



Reactantul electrofil este în acest caz  $^+\text{SO}_2\text{Cl}$  care se formează astfel:

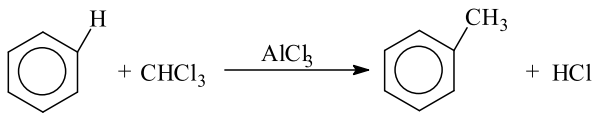


Reacția de sulfonare și sulfoclorurare are aplicații largi în industrie pentru sinteza detergenților, iar în industria farmaceutică în sinteza sulfanilamidelor.

**Alchilarea Friedel-Crafts** este o reacție importantă prin care se formează noi legături carbon-carbon. Prima reacție de alchilare a benzenului a fost realizată în anul 1877 de chimiștii Charls Friedel și James M. Crafts.

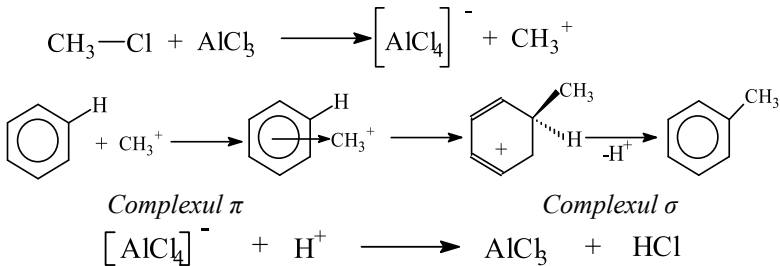
Una dintre variantele alchilării Friedel-Crafts constă în tratarea arenelor cu halogenuri de alchil în prezența clorurii de aluminiu anhidre.

De exemplu, metilarea benzenului se produce cu clorură de metil în prezența catalizatorului  $\text{AlCl}_3$ :

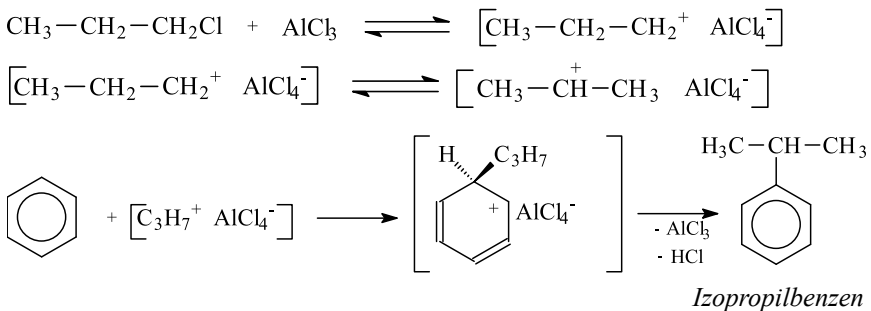


*Toluen*

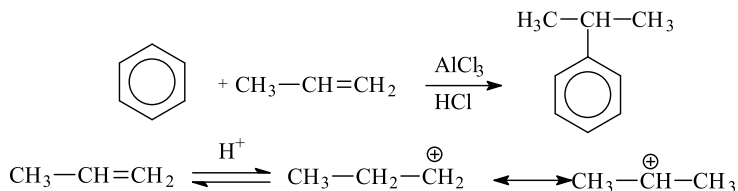
**Mecanismul reacției  $\text{S}_{\text{E}}$ .** Catalizatorul, acid Lewis, are rolul de a favoriza apariția electrofilului, un carbocation care atacă substratul aromatic:



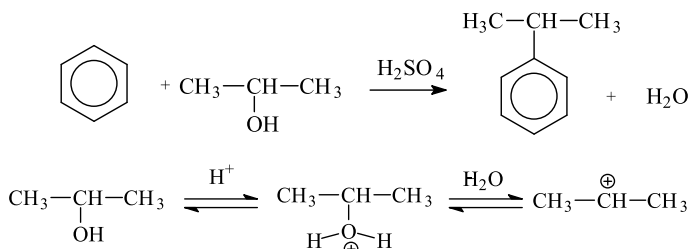
În cazul folosirii halogenalkanilor cu catene din trei atomi de carbon și mai mulți, formarea ionilor de carboniu poate fi urmată de transpoziția lor. Aceasta explică de ce la alchilarea benzenului cu 1-clorpropan rezultă izopropilbenzen:



Alchilarea Friedel-Crafts se poate face și cu alchene substituie, în prezență de acizi protici, care determină formarea carbocationului:



Agenți de alchilare în reacția Friedel-Crafts sunt și alcoolii secundari și terțiari în prezența acizilor protici tari (acid sulfuric, acid fosforic), deoarece acești alcooli formează ușor carbocationi:

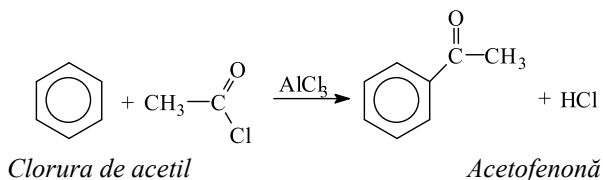


Este dificilă oprirea reacțiilor Friedel-Crafts la monoalchilare pentru că prima grupă alchil substituită activează nucleul benzenic.

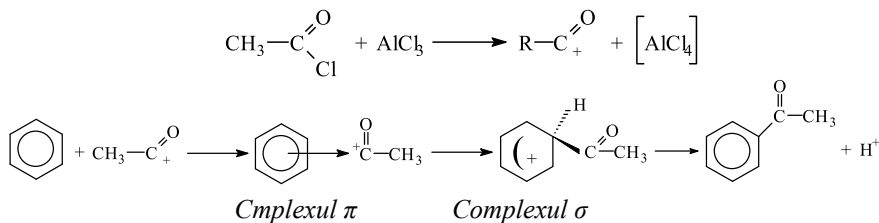
Prezența unor grupe dezactivatoare pe inelul benzenic face imposibilă alchilarea. Grupa amină împiedică, de asemenea, desfășurarea reacției, deoarece inactivează catalizatorul prin fixarea lui la perechea de electroni neparticipanți de la atomul de azot.

**Acilarea Friedel-Crafts** constă în substituirea unui atom de hidrogen din nucleul aromatic cu grupa acil R-CO. Acilarea permite sinteza cetonelor mixte și aromatice, și a fost realizată pentru prima dată de către chimiștii Charls Friedel și James M. Crafts.

Reacția de acilare se realizează prin tratarea arenelor cu cloruri de acizi sau cu anhidride de acizi, în prezența clorurii de aluminiu anhidre:



Mecanismul S<sub>E</sub>:



Spre deosebire de reacțiile de alchilare, monoacilarea este posibilă pentru că prima grupă acil substituită, fiind puternic electronoacceptoare, dezactivează nucleul aromatic pentru a doua substituție.

### • Sinteza regioselectivă a compușilor aromatici disubstituiți

Experimental s-a stabilit că natura substituentului din ciclul aromatic influențează regioselectivitatea și viteza substituției electrophile în funcție de caracterul activator sau dezactivator al substituentului.

Substituenții de pe nucleul aromatic se clasifică, în funcție de rolul lor în orientarea noului substituent, în substituenți de ordinul I și substituenți de ordinul II.

Substituenții de ordinul I, care orientează substituția electrophilă ulterioară în pozițiile *orto*- și *para*-, sunt:

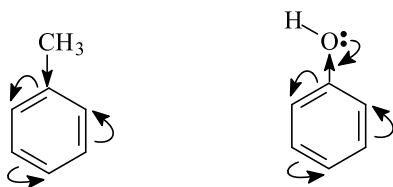
- Puternic activatori: -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -O<sup>-</sup>, NH<sup>+</sup> etc.;
- Moderat activatori: -NHCOR, -OR;
- Slab activatori: -R (CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> etc.), -Ar (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>);
- Slab dezactivatori: -F, -Cl, -Br, -I.

Substituenții de ordinul II, care orientează noul substituent în poziția *meta*-, sunt:

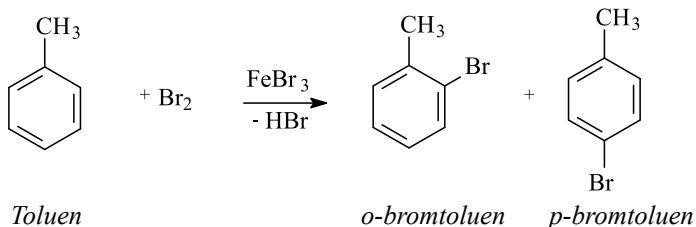
- Moderat dezactivatori: -SO<sub>3</sub>H, -COOH, -COOR, -CH=O, -COR, -CN;
- Puternic dezactivatori: -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CCl<sub>3</sub>, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, -NR<sub>3</sub><sup>+</sup> și alți cationi.

Influențele substituenților asupra regioselectivității și vitezei reacției de substituție electrophilă se datorează factorului electronic (efect inductiv și efect mezomer) și steric.

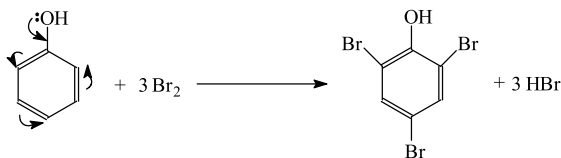
*Substituția în prezența substituenților de ordinul I.* Acești substituenți contribuie la o creștere relativă a densității de electroni în pozițiile *orto* și *para*, de exemplu:



De exemplu, reacția de bromurare a toluenului în condițiile substituției electrofile duce la formarea unui amestec de *orto*- și *para*- izomeri:

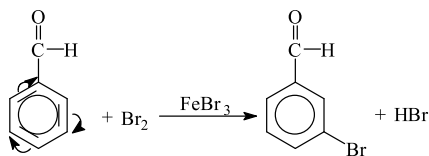


În cazul fenolului, care conține substituentul -OH puternic activator, bromurarea decurge foarte ușor cu formarea de 2,4,6-tribromfenol:



*Substituția în prezența substituenților de ordinul II.* Acești substituenți exercită un efect -M, dezactivează nucleul benzenic, pentru reacție fiind necesare condiții mai energice, și micșorează densitatea electronică în pozițiile *orto*- și *para*-. Substituția electrofilă este orientată în poziția *meta*-, deoarece dezactivarea acesteia este mai puțin intensă și astfel cea mai acceptabilă atacului electrofililor.

De exemplu, la bromurarea aldehidei benzoice, în condițiile substituției electrofile, se obține *meta*-brombenzaldehydă:



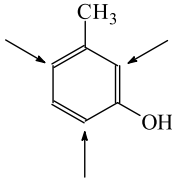
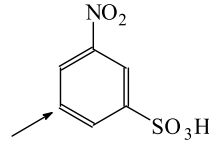
### • Efecte de orientare în derivații disubstituiți ai benzenului

Introducerea celui de-al treilea substituent într-un derivat disubstituit depinde de efectul substituenților preexistenți. În funcție de natura electronică a substituenților și aranjarea lor se disting orientări *ordonate* și *necoordonate*.

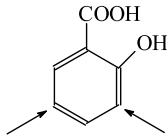
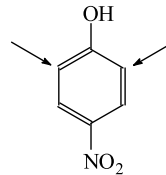
*Orientarea coordonată* are loc în 2 cazuri:

- Substituenții se află în pozițiile *meta*- și sunt de același ordin.

De exemplu:

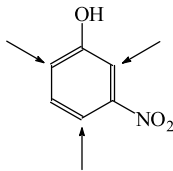
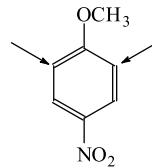

*m-metilfenol*

*Acid m-nitrobenzensulfonic*

2. Substituții se află în pozițiile *orto*- și *para*-, dar sunt de diferite ordine:


*Acid orto-hidroxibenzoic*

*p-nitrofenol*

În cazul *orientării necoordonate* putem remarca următoarele situații:

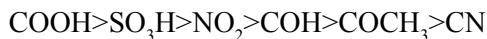
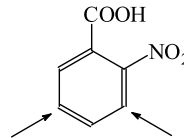
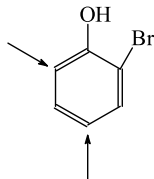
1) Dacă unul dintre substituenți este de ordinul I, acesta și determină direcția substituției:


*m-nitrofenol*

*p-nitrofenol*  
*(p-metoxinitrobenzen)*

2) Dacă ambii substituenți sunt de ordinul I, direcția de orientare o determină substituentul mai puternic:



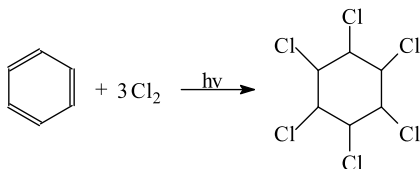
3) Dacă ambii substituenți sunt de I sau II, direcția orientării o determină substituentul mai puternic:



### • Reacții de adiție

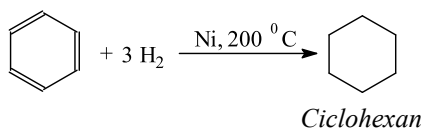
Nucleul aromatic participă la reacții de adiție doar în condiții speciale, deoarece aceste reacții sunt defavorizate din punct de vedere termodinamic, iar produșii de reacție sunt compuși nearomatici.

**Adiția halogenilor** este o reacție fotochimică, care se desfășoară prin mecanism radicalic. Clorul poate fi adăugat sub acțiunea luminii și fără catalizator. Se formează hexaclorciclohexan, folosit ca insecticid:

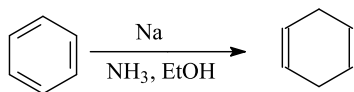


În funcție de poziția, axială sau ecuatorială, a atomilor de clor, există opt izomeri cu proprietăți diferite.

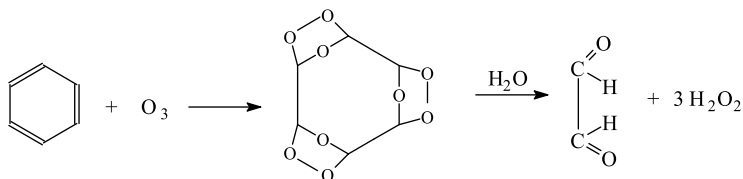
**Adiția hidrogenului.** Reducerea nucleului aromatic se poate face cu hidrogen molecular în prezența nichelului la temperaturi de 170-200 °C. Din benzen se obține ciclohexanul, deoarece produșii intermediari, ciclohexadienele și ciclohexena, nu pot fi izolați, hidrogenarea acestora producându-se cu viteză mai mare decât a benzenului:



Prin reducerea benzenului cu sodiu, litiu sau potasiu, într-un amestec de amoniac lichid și alcool, rezultă 1,4-ciclohexadiena:



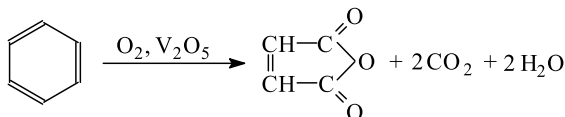
**Adiția ozonului.** Ozonul se adăunează la benzen formând triozonidă explozivă care, în prezența apei, se descompune în glioxal și peroxid de hidrogen:



### • Reacții de oxidare

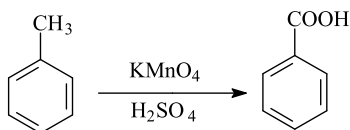
O caracteristică a nucleului aromatic este rezistența la acțiunea oxidanților în soluție.

**Oxidarea ciclului benzenic.** În condiții obișnuite benzenul nu se oxidează cu  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$ ,  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ , dar în condiții aspre ( $\text{V}_2\text{O}_5$ ,  $500\text{ }^\circ\text{C}$ ) este oxidat de oxigen din aer, cu formarea de anhidridă maleică:

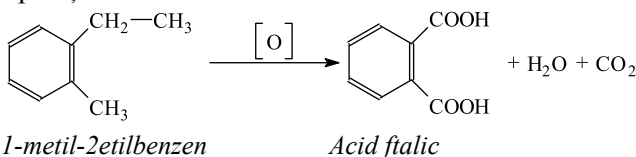


**Oxidarea omologilor benzenului.** Alchil-benzenii, în comparație cu benzenul, se oxidează cu mult mai ușor cu formarea de acizii carboxilici aromatici.

Cu permanganatul de potasiu în mediu de acid sulfuric, toluenul este oxidat până la acid benzoic:



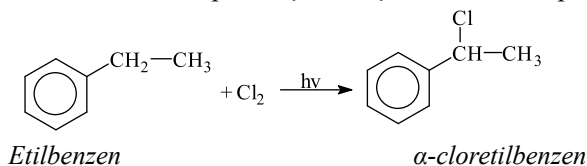
Oxidarea catenei laterale a nucleului aromatic are loc la atomul de carbon din poziția  $\alpha$ :



Aceste reacții pun în evidență stabilitatea ridicată a inelului aromatic la oxidare.

### • Reacții de substituție în catena laterală

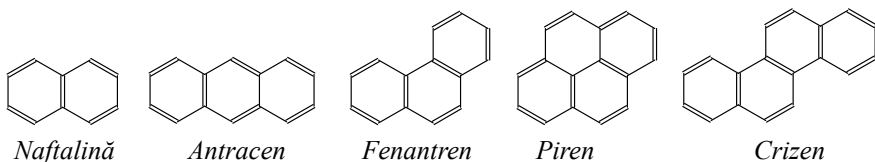
Catena laterală din alchilbenzeni participă relativ ușor nu numai la reacții de oxidare, dar și de substituție care au loc selectiv la atomul de carbon din poziția benzilică, dacă acesta are cel puțin un atom de hidrogen. Explicația este formarea intermediarilor de reacție de tip benzilic care se stabilizează prin conjugare cu sextetul aromatic. De exemplu, halogenarea se face cu clor sau cu brom, în prezența radiațiilor UV sau a peroxizilor:





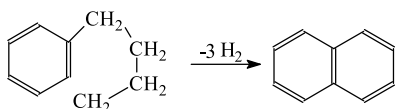
## 14. ARENE POLINUCLEARE CU CICLURI CONDENSATE

Hydrocarburile din această clasă au un caracter aromatic inferior celui al benzenului, fapt ce rezultă din valorile energiei de conjugare. Caracterul aromatic diminuat explică și reactivitatea chimică mai mare decât cea a benzenului, datorată unei distribuții neuniforme a electronilor  $\pi$ .

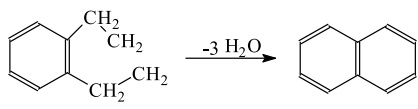


### 14.1. Naftalina

Pentru prima dată a fost obținută prin distilarea gudroanelor cărbunului de pământ. Sintetic poate fi obținută la dehidrogenarea catalitică a butilbenzenului sau deshidratarea *orto*-dietilbenzenului:

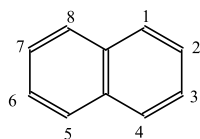


*Dehidrogenarea butilbenzenului*



*Deshidratarea orto-dietilbenzenului*

Sintezele indicate confirmă structura naftalinei. În molecula naftalinei atomii de carbon nu sunt identici:



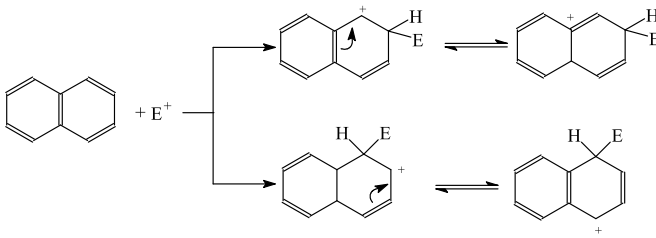
- Pozițiile 1, 4, 5, 8 sunt identice și se notează cu litera  $\alpha$
- Pozițiile 2, 3, 6, 7 la fel sunt identice și se notează cu litera  $\beta$

### Proprietăți fizice și chimice

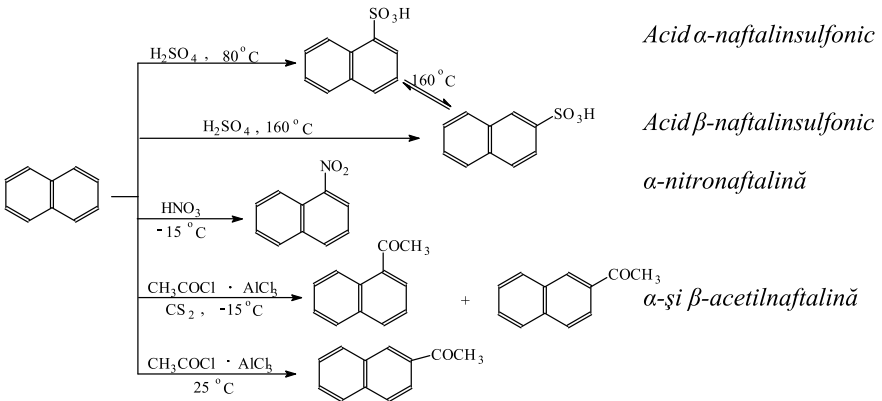
Naftalina este o substanță cristalină de culoare albă, sublimază ușor și se dizolvă în solvenți organici. Participă la reacții  $S_E$ , iar în anumite condiții de adădire, reducere și oxidare.

#### • Reacții de substituție electrofilă

Naftalina participă ușor în reacții  $S_E$  formând produse  $\alpha$ -substituite:

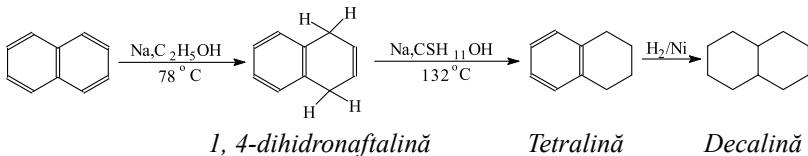


Substituția în poziția  $\alpha$  este condiționată de densitatea electronică mărită, în comparație cu poziția  $\beta$  (factorul static), și de stabilitatea mai mare a carbocationului format în poziția  $\alpha$ . În anumite condiții se pot forma și produse  $\beta$ -substituite. De exemplu:



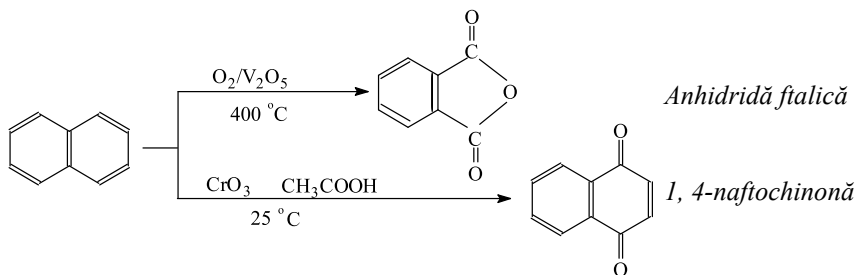
### • Reacții de adiție

Naftalina participă mai ușor ca benzenul în reacții de adiție. De exemplu:

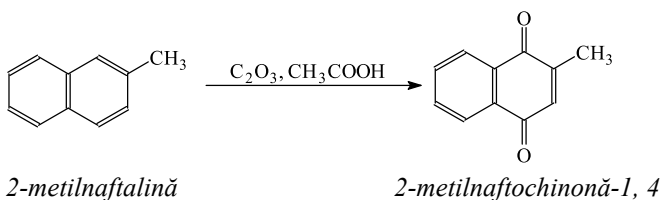


### • Reacții de oxidare

În comparație cu benzenul, naftalina se oxidează mai ușor. La oxidare cu  $O_2$  din aer în prezența de  $V_2O_5$  se formează anhidridă ftalică. Prin acțiunea cu oxid de crom (VI) în acid acetic naftalina se oxidează în 1, 4-naftoquinonă:



La oxidarea omologilor naftalinei, în comparație cu omologii benzenului, mai ușor se oxidează nucleul naftalinic:

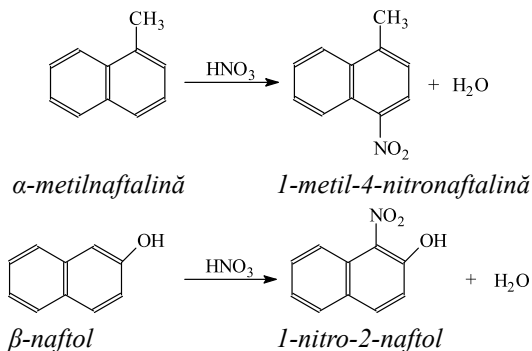


#### • **Orientarea substituției în ciclul naftalinic**

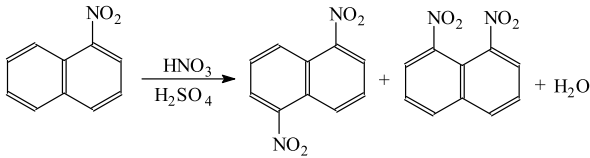
Direcția substituției electrophile în derivații monosubstituiți ai naftalinei se determină de 2 factori:

- 1) Natura electronică și poziția substituentului.
- 2) Capacitatea reactivă a poziției  $\alpha$ .

Substituenții donatori de electroni orientează substituția în pozițiile  $\alpha$ . Dacă substituentul donator de electroni se află în poziția  $\beta$ , noul substituent intră în poziția  $\alpha$ . De exemplu:



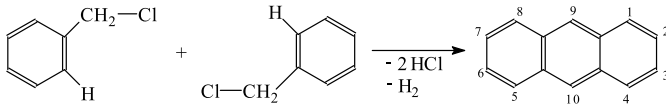
Substituenții AE dezactivează ciclul naftalinic, în primul rând inelul de care este legat substituentul. Din această cauză, substituentul ocupă pozițiile 5 și 8 din ciclul învecinat. De exemplu:



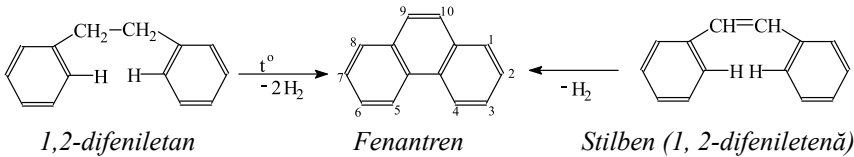
*$\alpha$ -nitronaftalină 1,5 -dinitronaftalină 1,8-dinitronaftalină*

## 14.2. Antracenu și fenantrenul

Se obțin din fracțiunea antracenică a gudronului carbunelui de pământ. Sintetic antracenu poate fi obținut din clorura de benzil:



Fenantrenul se obține la dehidrogenarea 1,2-difeniletanului sau stilbenului:

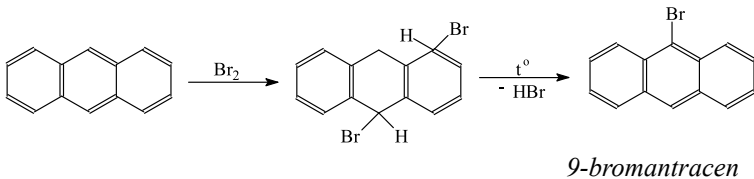


*1,2-difeniletan*

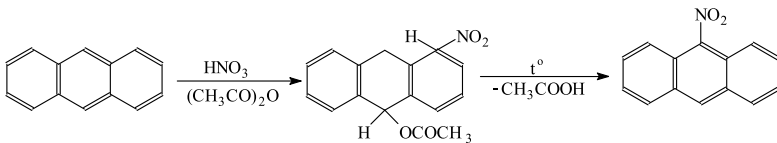
*Fenantren*

*Stilben (1, 2-difeniletenă)*

Pentru antracenu și fenantrenă sunt caracteristice reacțiile  $S_E$ , de adiție și de oxidare. Cele mai active sunt pozițiile 9 și 10. De exemplu, bromurarea și nitrarea decurg după următoarele scheme:

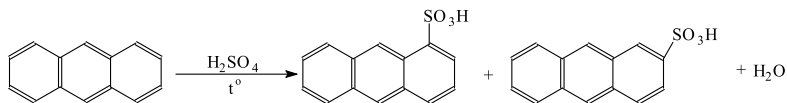


*9-bromantracenu*

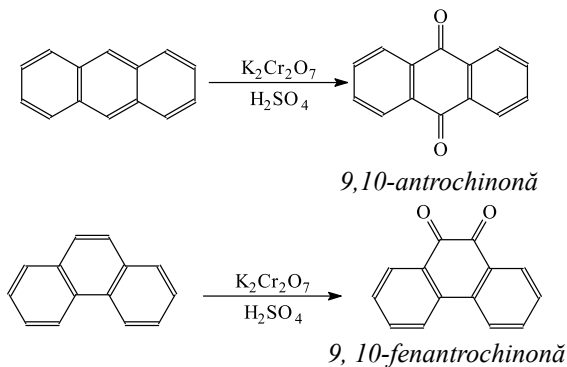


*9-nitrofenantren*

Reacțiile de sulfonare se efectuează la temperaturi mai înalte, iar produșii de reacție sunt acizii 1- și 2-antracensulfonici:



Antracenu și fenantrenul se oxidează mai ușor ca naftalina, formând chinonele corespunzătoare:



### 14.3. Importanța arenelor și utilizare

Arenele au foarte multe utilizări în chimia organică de sinteză, datorită numărului mare de reacții la care participă și importanței practice a produsilor de reacție.

Foarte multe substanțe medicamentoase conțin nuclee aromatice pe care sunt grefate grupe farmacofore (grupe funcționale care conferă proprietăți farmacologice) în diferite poziții. Cunoașterea chimiei arenelor este importantă pentru introducerea și eliminarea din moleculă a diverselor grupe funcționale în pozițiile potrivite, după necesități.

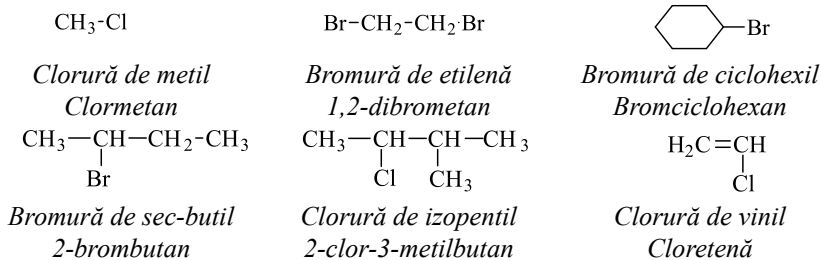
Arenele, în special benzenul și hidrocarburile aromatice polinucleare, sunt substanțe toxice, de aceea trebuie manipulate cu grijă în condiții care pun în pericol sănătatea celor care le utilizează.

## 15. DERIVAȚII HALOGENAȚI

Compușii halogenați pot fi priviți ca derivați halogenați ai hidrocarburilor și se formează prin substituția atomilor de hidrogen prin F, Cl, Br sau I. Din aceste motive sunt denumiți adesea *derivați halogenați*.

Atomii de hidrogen din molecula unei hidrocarburi se pot substitui succesiv cu halogeni, din care cauză numărul derivaților halogenați este foarte mare. Astfel, de la metan se obțin 4 derivați clorurați, de la etan 9, de la propan 29, de la hexan 666 etc. Numai un număr mic dintre derivații halogenați au fost preparați și au importanță practică.

Compușii halogenați sunt denumiți obișnuit fluorură, clorură, bromură, iodură utilizând nomenclatura rațională. După recomandările IUPAC, se ia ca bază numele hidrocarbunii și se menționează poziția halogenului prin cel mai mic număr posibil, de exemplu:



### 15.1. Compuși halogenați saturați (halogenalcani)

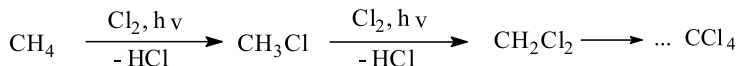
După natura atomului de carbon de care este legat halogenul, compușii halogenați pot fi *primari* ( $\text{RCH}_2\text{-X}$ ), *secundari* ( $\text{R}_2\text{CH-X}$ ) sau *terțiar* ( $\text{R}_3\text{C-X}$ ).

#### 15.1.1. Metode de obținere

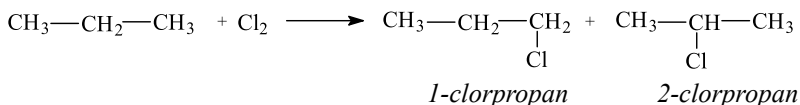
Compușii halogenați se obțin prin sinteză. Unele metode folosesc hidrocarburile ca precursori în sinteza compușilor halogenați, în altele o serie de grupe funcționale sunt înlocuite cu halogen.

##### • Obținerea compușilor halogenați din hidrocarburi

**Halogenarea directă a alcanilor și cicloalcanilor.** Alcanii și cicloalcanii reacționează direct cu clorul și bromul sub acțiunea luminii după un mecanism radicalic:

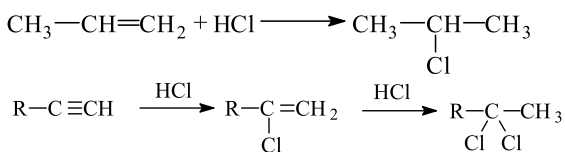


La halogenarea alcanilor cu mai mult de doi atomi de carbon se produc izomeri, de exemplu:

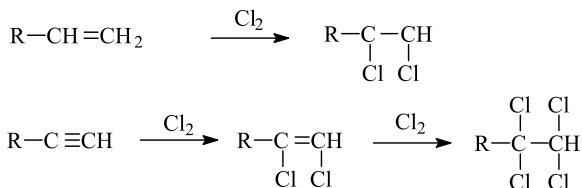


Viteza de substituție a atomilor de hidrogen crește în ordinea: *primar* < *secundar* < *terțiar*, în raportul 1,00: 3,25: 4,45. În aceste reacții de substituție a hidrocarburilor saturate, hidrogenul terțiar este cel mai reactiv, iar hidrogenul primar cel mai puțin reactiv.

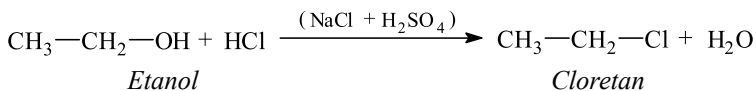
**Adiția halogenacizilor la hidrocarburi nesaturate.** Prin aceste reacții se obțin compuși monohalogenati și compuși dihalogenati geminali:



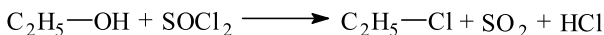
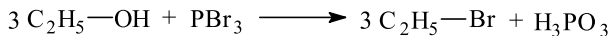
**Halogenarea hidrocarburilor nesaturate.** La temperatura camerei, halogenii se adionează la dubla legătură și dau combinații dihalogenate vicinale:



**Transformarea alcoolilor în compuși halogenati.** Alcoolii se pot transforma în compuși halogenati cu un hidracid, generat în mediul de reacție dintr-o sare a sa și acid sulfuric:

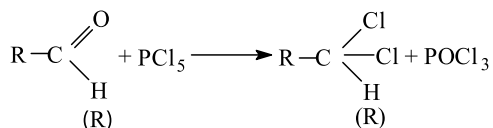


Randamente mari dau reacțiile cu halogenuri de fosfor(III) sau cu clorură de tionil:

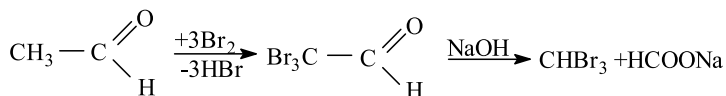


### ***Transformarea aldehydelor și cetonelor în compuși halogenați.***

Reacția are loc prin tratarea aldehydelor și cetonelor cu pentahalogenuri de fosfor:



Haloformii ( $\text{CHI}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CHBr}_3$ ) se obțin din aldehida acetică la interacțiunea cu halogen în mediu bazic:



### **15.1.2. Proprietățile fizice și chimice**

Primii termeni din seriile omoloage ale halogenalkanilor sunt gazeși, restul lichizi; derivații primari au temperaturi de fierbere superioare izomerilor.

Compușii halogenați sunt compuși polari, polaritatea moleculei fiind determinată de polarizarea legăturii carbon-halogen. Sunt insolubili în apă, deoarece volumul mare al atomului de halogen face dificilă interacțiunea cu moleculele de apă, dar sunt solubili în solvenți organici polari și nepolari, datorită restului de hidrocarbură lipofil. Compușii halogenați lichizi sunt buni solvenți pentru foarte mulți compuși organici și reagenți importanți în sinteze organice. Compușii halogenați lichizi, care sunt și volatili, au miros caracteristic.

Pentru compușii halogenați sunt caracteristice două tipuri de reacții principale:

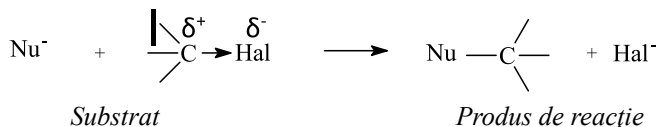
- Reacții de substituție nucleofilă a atomului de halogen cu alte elemente.
- Reacții de eliminare a unui hidracid cu formare de alchene.

#### **• Reacții de substituție nucleofilă**

În halogenoalcani, legătura C-Hal  $\begin{array}{c} \delta^+ \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \delta^- \end{array} \longrightarrow \text{Hal}$  este puternic polarizată din cauza efectului – I al halogenului.

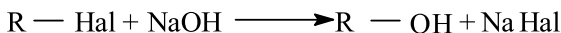


Ca rezultat, carbonul devine electrophil și poate reacționa cu un nucleofil. Astfel pot avea loc reacții de substituție nucleofilă după schema:

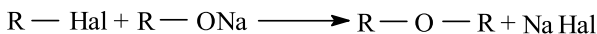


În continuare sunt prezentate principalele reacții de substituție nucleofilă a atomului de halogen prin alte elemente sau grupe de elemente care duc la transformarea compușilor halogenați în aproape toate clasele de compuși organici.

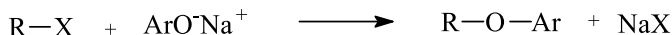
**Hidroliza halogenoderivaților** (nucleofil – anionul hidroxid HO<sup>-</sup>) cu formarea alcoolilor:



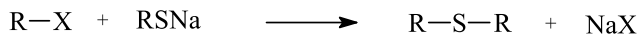
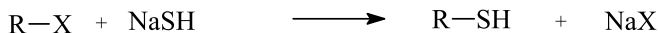
**Alchilarea alcoolilor** (nucleofil – alcoxid-ionul RO<sup>-</sup>); se obțin eteri:



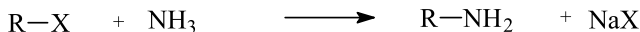
**Alchilarea fenolilor** (nucleofil – fenoxid-ionul ArO<sup>-</sup>); se obțin eteri aromatici:



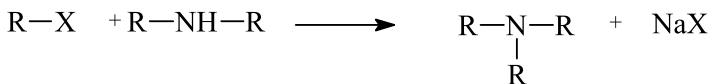
**Obținerea și alchilarea tiolilor** (nucleofil HS<sup>-</sup> și RS<sup>-</sup>):



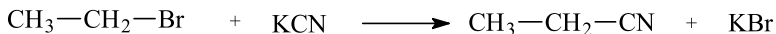
**Alchilarea amoniacului** (nucleofil NH<sub>3</sub>); se obțin amine primare:



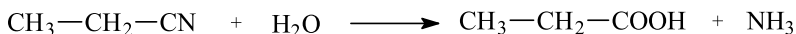
**Alchilarea aminelor** (nucleofil RNH<sub>2</sub> sau R<sub>2</sub>NH); se obțin amine secundare și terțiare:



**Obținerea și hidroliza nitrililor** (nucleofil CN<sup>-</sup>):

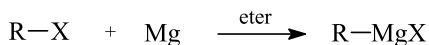


Nitrili se pot transforma în acizi carboxilici prin hidroliză:



### Obținerea compușilor organomagnezieni

Compușii halogenați reacționează cu litiul, magneziul și cu alte metale, în mediu anhidru, cu formarea de compuși organometalici:



Compușii organomagnezieni sunt utilizați în sinteza organică (*reactivi Grignard*) pentru obținerea *alcoolor, cetonelor și acizilor carboxilici*.

Reacțiile de substituție nucleofilă prezentate se desfășoară după două mecanisme diferite: *substituția nucleofilă monomoleculară* ( $S_N1$ ) și *substituția nucleofilă bimoleculară* ( $S_N2$ ).

Aceste mecanisme diferă prin modalitatea de desfășurare a celor două procese principale care au loc în reacție: ruperea legăturii C-X și formarea legăturii C-Nu.

#### • Substituția nucleofilă bimoleculară ( $S_N2$ )

Reacția de substituție nucleofilă bimoleculară se desfășoară într-o singură etapă, ruperea legăturii C-X și formarea legăturii C-Nu având loc sincron, printr-o stare de tranziție în care atât nucleofugul (halogenul), cât nucleofilul sunt legați parțial cu centrul de reacție prin legături perpendiculare pe planul în care se găsește acesta.

Să examinăm mecanismul  $S_N2$ , luând ca exemplu reacția de hidroliză a bromurii de etil la interacțiunea cu soluția apoasă de hidroxid de sodiu:

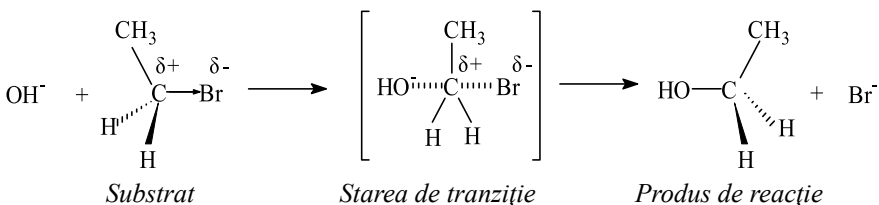


Cinetica este de ordinul al doilea, deoarece viteza de reacție depinde de concentrația atât a substratului, cât și a reagentului:

$$V = K \cdot C_{\text{OH}^-} \cdot C_{\text{R-Br}}$$

Nucleofilul  $\text{HO}^-$  atacă atomul de carbon electrophil din partea opusă față de atomul de brom. Formarea legăturii cu nucleofilul are loc concomitent cu ruperea legăturii dintre atomii de carbon și brom (nucleofug).

Mecanismul reacției ( $S_N2$ ):

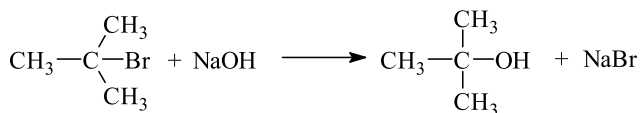


Din schema mecanismului se observă că substituția are loc cu inversarea configurației moleculei produsului de reacție în comparație cu configurația substratului. Viteza reacției este foarte sensibilă față de dimensiunile și numărul de grupe din jurul atomului de carbon electrofilic. Din acest motiv, reacțiile de substituție nucleofilă cu mecanismul  $S_N2$  sunt caracteristice pentru derivații halogenați primari, în unele cazuri și pentru cei secundari cu substituenți nevoluminoși.

### • **Substituția nucleofilă monomoleculară ( $S_N1$ )**

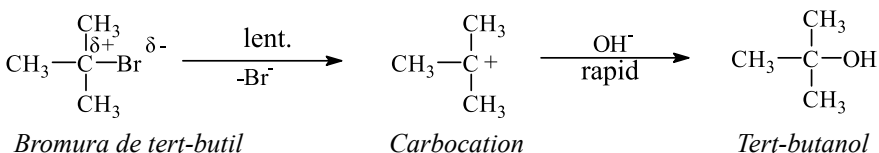
Conform mecanismului de substituție nucleofilă monomoleculară, reacția se desfășoară în două etape. La prima etapă a reacției, care este lentă și reversibilă, se rupe heterolitic legătura *C-Hal* și se formează un carbocation. În etapa a doua, care este rapidă și ireversibilă, carbocationul interacționează cu nucleofilul și se formează produsul de reacție.

Să urmărim mecanismul  $S_N1$ , luând ca exemplu hidroliza bazică a bromurii de butil terțiar, în urma căreia se obține alcoolul butilic terțiar:



Cinetica reacției este de ordinul întâi. Etapa determinată de viteză este etapă lentă, în care se formează carbocationul. În această etapă este implicat doar compusul halogenat, astfel că viteza reacției globale depinde doar de concentrația acestuia:  $V = K \cdot C_{R-Br}$

În cazul derivaților terțieri (și a celor secundari cu substituenți voluminoși) apar dificultăți sterice în calea particulei nucleofile de a se apropia de centrul electrofilic. De aceea, reacția de substituție decurge în două etape, cu formarea intermediară a unui carbocation:



Caracteristicile principale ale substituției nucleofile:

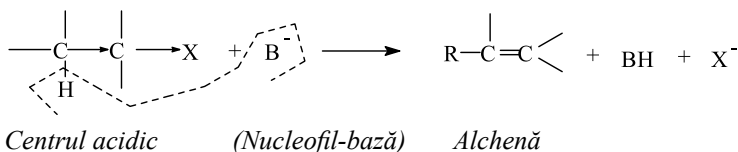
- compușii halogenați primari, într-un solvent aprotic polar reacționează după mecanismul  $S_N2$
- compușii halogenați terțieri (halogenurile de alil, halogenurile de benzil și alți compuși halogenați similari), care dau carbocationi stabili, într-un solvent protic polar, reacționează după mecanismul  $S_N1$

- reacțiile compușilor halogenați secundari, în funcție de dimensiunile substituenților, se desfășoară după ambele mecanisme de reacție
- nucleofilii buni, fiind baze slabe, favorizează reacțiile  $S_N2$
- nucleofilii baze tari la temperaturi ridicate favorizează reacțiile de eliminare
- un nucleofug bun favorizează mecanismul  $S_N1$

Mecanismele de reacție  $S_N1$  și  $S_N2$  precum și caracteristicile acestora sunt valabile nu numai pentru substituțiile nucleofile ale compușilor halogenați, dar și pentru cele ale alcoolilor sau ale altor compuși organici.

### • Reacții de eliminare (E-reacții)

Halogenurile de alchil, cu cel puțin un atom de hidrogen la carbonul adiacent legăturii *C-Hal* (în poziția  $\beta$ ), se supun dehidrohalogenării (eliminarea de Hhal) sub acțiunea unei baze tari într-un solvent neapós (alcool) la încălzire. Reacția se numește  $\beta$ -eliminarea și este regioselectivă, adică produsul este alchena cea mai substituită (regula Zaitsev):



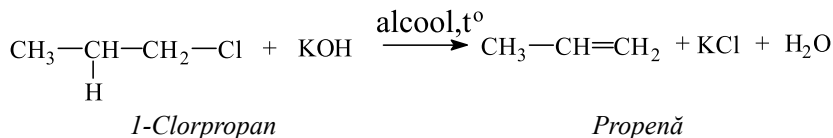
Atomul de halogen, polarizând legătura carbon-halogen (C-X), datorită efectului inductiv negativ, duce și la polarizarea legăturilor C-H la atomul de carbon vecin din catenă (atomul de carbon  $\beta$ ). În consecință, la atomul de carbon apare un centru CH- acidic de la care, sub acțiunea nucleofilului ca bază tare, se elimină un proton, concomitent cu eliminarea anionului de halogen (nucleofug).

Reacția de dehidrohalogenare, ca și alte reacții de eliminare, se poate desfășura prin două mecanisme: eliminare monomoleculară (E1) și eliminare bimoleculară (E2).

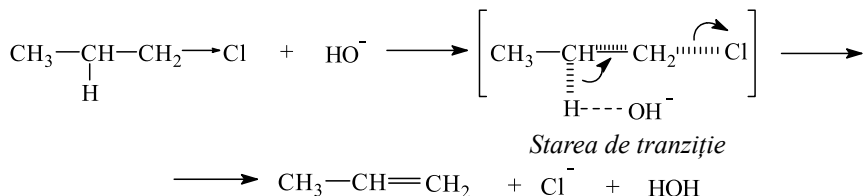
### • Eliminarea bimoleculară (E2)

Acest tip de reacție se desfășoară într-o singură etapă, în care are loc simultan ruperea legăturii C-X și  $\beta$ C-H. Atomul de halogen cu efect inductiv negativ polarizează și legăturile C-H de la atomul de carbon din poziția  $\beta$ . Hidrogenul din poziția  $\beta$  C-H reacționează cu baza, legătura C-H se polarizează și se rupe, polarizând în același timp și legătura C-X, ușurând astfel și ruperea acesteia.

Să examinăm mecanismul E2 pe exemplul dehidrohalogenării 1-clorpropanului sub acțiunea hidroxidului de potasiu în mediu alcoolic:



Schema mecanismului E2:



Cinetica este de ordinul al doilea, deoarece viteza de reacție depinde de concentrația atât a substratului, cât și a bazei conform relației:  $V = k \cdot C_{\text{OH}^-} \cdot C_{\text{R-Br}}$ .

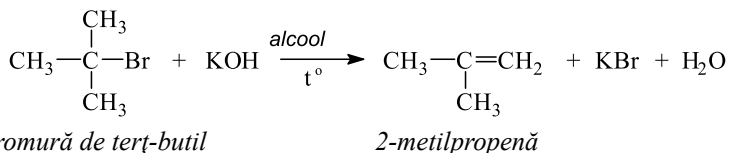
Mecanismul de eliminare bimoleculară este favorizat de un rest organic primar.

### • Eliminarea monomoleculară (E1)

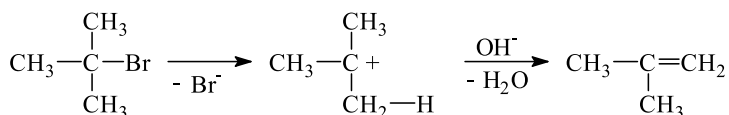
Acest tip de reacție se desfășoară în două etape. Prima etapă, lentă și reversibilă, în care se formează un carbocation, este identică cu prima etapă din reacția de substituție nucleofilă monomoleculară. Cinetica acestor reacții este de ordinul I, în prima etapă, care determină viteza generală a procesului, intervine doar substratul (compusul halogenat), astfel că viteza de reacție depinde doar de concentrația acestuia:  $V = k \cdot C_{\text{R-Br}}$ .

Mecanismul E1 este caracteristic pentru compușii halogenați terțiari, care dau naștere cel mai ușor carbocationului.

Ca exemplu poate servi dehidrohalogenarea bromurii de terț-butil:

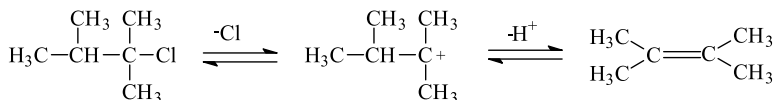


Mecanismul E1:



Când există mai multe posibilități de eliminare a hidracidului, prefe-

rențial se elimină hidrogenul de la atomul de carbon din poziția β, cel mai sărac în hidrogen (regula lui Zaițev, 1875. De exemplu:

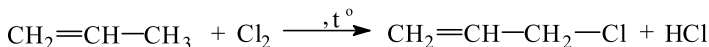


## 15.2. Compuși halogenați nesaturați

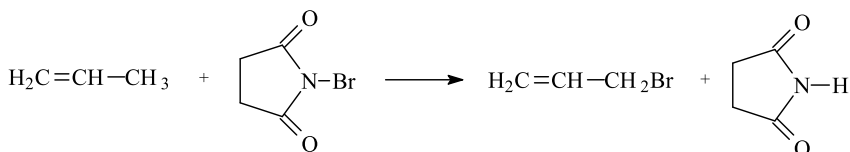
### • Compuși halogenați alilici

Compușii halogenați cu formula generală  $-\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}$ , numiți *alilici*, în care atomii de halogen au o reactivitate mărită, se obțin prin următoarele reacții de substituție:

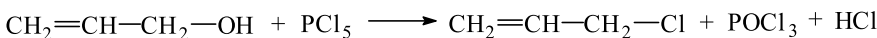
• **Substituția alchenelor cu clor**, în poziția alilică, la temperaturi ridicate (peste 300 °C), după un mecanism radicalic:



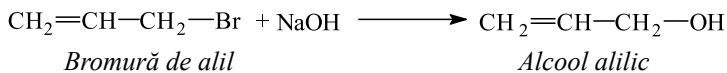
Un reactiv frecvent folosit pentru bromurări alilice este N-bromsuccinimida, de exemplu:



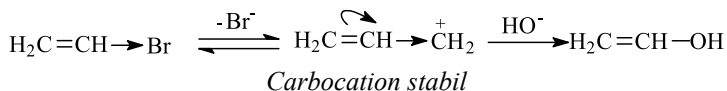
• **Substituția grupelor hidroxil cu halogen**. Din reacția alcoolului alilic cu penta- sau trihalogenurile de fosfor rezultă compuși halogenați corespunzători:



Reactivitatea mărită a atomilor de halogen din compușii alilici, în comparație cu cea din compușii saturați, care se manifestă, de exemplu, prin ușoara substituție a atomului de halogen cu grupa hidroxil, se explică prin ușurința cu care atomul de halogen se ionizează, favorizând reacțiile de tip  $\text{S}_{\text{N}}1$ :



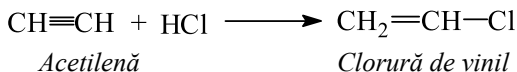
Mecanismul  $\text{S}_{\text{N}}1$ :



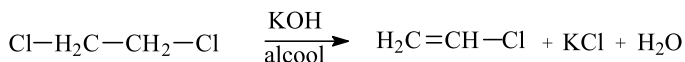
### • Compuși halogenați vinilici

Compuși halogenați vinilici se pot obține prin reacții cunoscute de adădire sau eliminare.

**Adădirea de hidracizi la legătura triplă acetilenică** are loc în prezența catalizatorului  $\text{HgCl}_2$ .

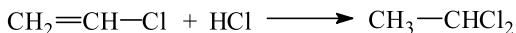


**Eliminarea de hidracizi din derivați halogenați** printr-o reacție clasică de dehidrohalogenare:

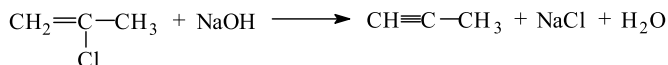


Clorura de vinil se caracterizează prin inerție în reacțiile  $\text{S}_{\text{N}}1$  și  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Astfel, nu reacționează cu o serie de reactanți nucleofili cu care reacționează halogenalkanii și nu poate fi folosită în sinteze Friedel-Crafts. Reactivitatea redusă a atomului de clor se datorează interacțiunii legăturii duble (electronilor  $\pi$ ) cu electronii  $p$  ai atomului de clor (conjugarea  $p, \pi$ ). În schimb, legătura dublă  $\text{C}=\text{C}$  este suficient de activă, participând la reacții de adădire și de polimerizare.

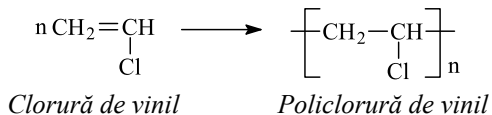
Reacțiile de adădire decurg conform regulii lui Markovnikov, dar mai greu în comparație cu alchenele:



Reacțiile de eliminare decurg în condiții obișnuite de dehidrohalogenare a compuşilor halogenați cu formarea de alchine:



Halogenurile de vinil se polimerizează ușor:



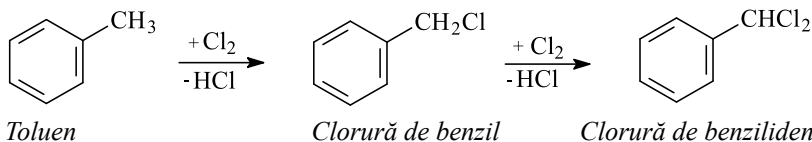
Policlorura de vinil este un polymer prețios și întrebunțat pe larg în multe domenii, inclusiv în practica farmaceutică pentru ambalarea comprimatelor.

### 15.3. Compuși halogenați cu inele aromatice

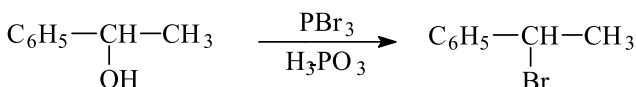
#### 15.3.1. Compușii halogenați benzilici (arilalchilhalogenuri)

Compușii halogenați cu formula generală  $-\text{CH}_2-\text{X}$ , numiți *benzilici*, în care atomii de halogen au o reactivitate mărită, se obțin prin următoarele metode:

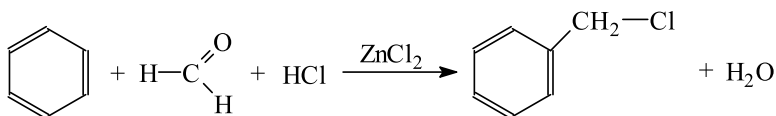
• **Halogenarea arenelor în catena laterală** cu clor sau brom la lumină, în absența catalizatorilor:



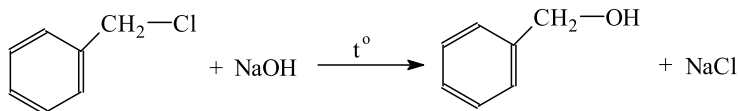
• **Substituția grupelor hidroxil din alcooli benzilici folosind trihalogenuri de fosfor:**



• **Reacții de clormetilare.** Compușii aromatici pot reacționa cu aldehida formică și acidul clorhidric în prezența clorurii de zinc. Se produce substituția unui atom de hidrogen cu grupa clormetilen, de exemplu:



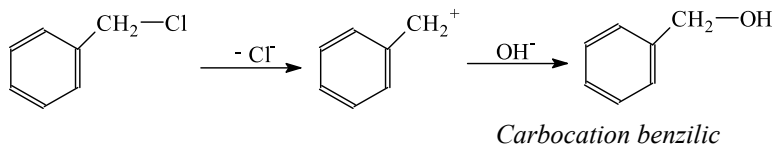
Halogenurile de benzil au în reacțiile  $\text{S}_{\text{N}}1$  o reactivitate ridicată comparabilă cu halogenurile de alil, datorită stabilizării de rezonanță a cationului benzilic. De exemplu, hidroliza clorurii de benzil:



Clorură de benzil

Alcool benzilic

Mecanismul reacției  $\text{S}_{\text{N}}1$ :



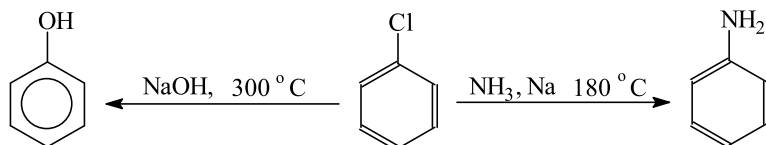
Carbocatiionul benzilic este stabil din cauza delocalizării sarcinii pozitive.



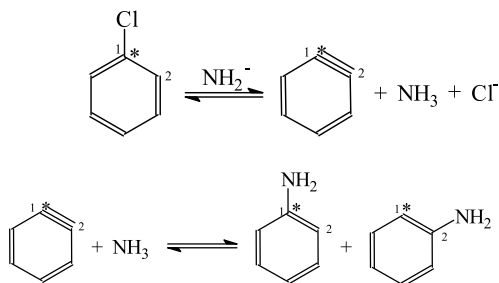
### 15.3.2. Compușii halogenați aromatici (halogenarene)

Compușii halogenați cu halogenul legat de nucleul aromatic fac parte din categoria compușilor halogenați cu reactivitate scăzută. Participă la reacții chimice diferite în condiții diferite și, adesea, prin mecanisme de reacție diferite de cele prezentate la compușii halogenați saturați și nesaturați.

Compușii halogenați aromatici cu halogenul neactivat participă la reacțiile de substituție nucleofilă numai în condiții energice. De exemplu, pentru a obține fenol prin hidroliza clorbenzenului se lucrează cu o soluție de hidroxid alcalin, la temperaturi de 350-400 °C și presiune ridicată. Reacția acestor compuși cu amoniacul este, de asemenea, dificilă și necesită temperaturi ridicate:

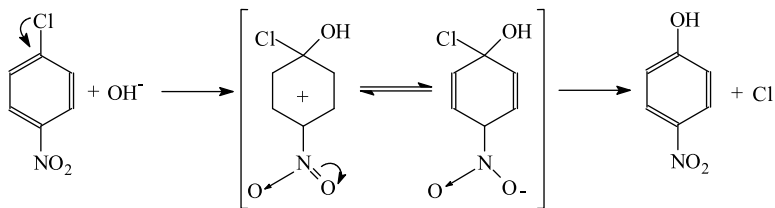


Reacțiile de substituție nucleofilă de acest fel au loc în două etape, printr-un mecanism de eliminare-adăiere (SN=E→AN). În prima etapă se elimină halogenul sub formă de hidracid și se formează un intermediar, numit *dehidrobenzen*. În etapa a doua, nucleofilul se adăionează la intermediarul format la prima etapă, rezultând produsul reacției:

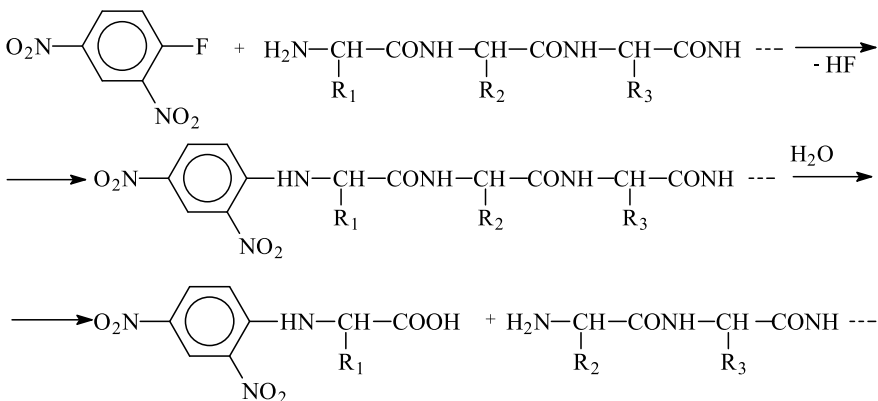


Folosind atom de carbon marcat se obțin cantități egale de anilină marcată în pozițiile 1 și 2.

La compușii halogenați aromatici cu grupe electronoaccepoare, în special grupe nitro situate în pozițiile *orto*- sau *para*- față de halogen, are loc o activare a halogenului, astfel că substituția acestuia are loc printr-o reacție de iposubstituție nucleofilă care se desfășoară printr-o adăiere nucleofilă, urmată de o eliminare (SN=AN→E). Intermediar se formează un complex anionic, stabilizat prin conjugare:



Cu cât numărul grupelor electronoacceptoare este mai mare, cu atât reacția are loc mai ușor. În același mod, mai multe grupe nitro ușurează și reacțiile cu alți nucleofili. De exemplu, 2,4-dinitrofluorbenzenul este utilizat în metoda Sanger pentru stabilirea aminoacidului N-terminal dintr-o structură peptidică:



#### 15.4. Importanța compușilor halogenați

Reactivitatea înaltă a compușilor halogenați explică importanța acestora pentru sinteza organică, fiind intermediari de reacție foarte importanți.

Există compuși halogenați utilizați ca agenți alchilanți, cu aplicații în chimioterapia cancerului.

Unii dintre compușii halogenați cu moleculă mică sunt utilizați ca solvenți în laboratoarele de sinteză, de analize și în industrie: cloroformul, clorura de metilen, tricloretena etc. Unii compuși halogenați prezintă importanță pentru industria polimerilor. De exemplu, clorura de vinil este utilizată pentru obținerea policlorurii de vinil, un polimer cu foarte bună rezistență mecanică și chimică, 2-clorobutadiena este utilizată pentru obținerea cauciucului artificial, tetrafluoretena a teflonului etc.

Freonii, compuși micști clorurați și fluorurați ai metanului, se utilizează ca fluide propulsoare pentru substanțe condiționate sub formă de aerosoli și ca fluide frigorifice.

Unii compuși polihalogenați cu moleculă mare se utilizează ca lubrifi-anți sau ca agenți izolatori (decaclorobifenilul).

Există compuși halogenați utilizați ca pesticide (insecticide, erbicide, fungicide). Utilizarea compușilor halogenați, mai ales a pesticidelor, ridică probleme de poluare a mediului ca urmare a stabilității mari, ceea ce deter-mină acumularea și remanența lor în factorii de mediu, în organismele vegetale și animale, iar freonii au efecte negative prin distrugerea stratului de ozon.

### Reprezentanții mai importanți ai compușilor halogenați

**Clorura de metil**  $\text{CH}_3\text{Cl}$  rezultă la clorurarea metanului sau la tratarea metanolului cu acid clorhidric sub presiune. Este utilizată ca agent frigo-rific și de metilare (în sinteza organică).

**Clorura de metilen**  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obține la clorurarea metanului. Este un lichid neinflamabil, folosit ca dizolvant pentru grăsimi și uleiuri, decapant pentru piese metalice, agent frigorific și la deparafinarea uleiurilor mine-rale (ca solvent selectiv). Are acțiune narcotică slabă.

**Cloroformul**  $\text{CHCl}_3$  este unul dintre produsele clorurării metanului. Lichid cu miros caracteristic, primul compus organic folosit ca narcotic (1848). Sub influența luminii și a umezelii se oxidează dând naștere fosge-nului ( $\text{COCl}_2$ ), gaz foarte toxic. Pentru evitarea oxidării, cloroformul se stabilizează cu alcool etilic absolut. Se folosește ca dizolvant pentru grăsimi și rășini, la fabricarea freonilor etc.

**Iodoformul**  $\text{CHI}_3$  rezultă la tratarea etanolului sau acetonei cu o soluție de iod în hidroxid de sodiu. Reacția servește la identificarea prezenței grupelor  $\text{CH}_3\text{COO}^-$  sau  $\text{CH}_3\text{-CHOH}$ . Este folosit ca antiseptic al tegumen-telor.

**Tetraclorura de carbon**  $\text{CCl}_4$ , lichid neinflamabil, obținut prin cloru-rarea metanului. Se folosește ca solvent (pentru uleiuri, grăsimi, gudroane) și ca agent de stingere a incendiilor.

**Clorura de etil**  $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$  se obține din alcool etilic și acid clorhidric în prezența clorurii de zinc sau prin adiția acidului clorhidric la etenă, în prezența acizilor Lewis. Este folosită ca narcotic și ca agent de etilare.

**Clorura de vinil**  $\text{CH}_2=\text{CHCl}$  se obține industrial prin adiția acidului clorhidric la acetilenă la 120-170 °C, în prezența clorurii mercurice depuse pe cărbune activ (catalizator). Este monomerul folosit la obținerea policlorurii de vinil, polimerul utilizat în cantitatea cea mai mare.

**Hexaclorciclohexanul, hexacloranul**, obținut prin adiția clorului la benzen, este un amestec de cinci stereoizomeri ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ) din cei opt posibili, care se pot separa prin cristalizare fracționată sau prin metoda cromatografică.

Din cauza mirosului pătrunzător al produsului brut, conținând amestecul de izomeri (care face imposibilă utilizarea lui în apropierea alimentelor), se extrage din amestec izomerul  $\gamma$ , care are cea mai ridicată activitate și este lipsit de miros. De asemenea, izomerul  $\gamma$  este cel mai volatil, fapt care face ca pe legumele și fructele, tratate cu doua săptămâni înainte de recoltare, să nu rămână depozit de insecticid.

Hexaclorciclohexanul se folosește ca insecticid sub formă de concentrat de izomer  $\gamma$ , pur sau în amestec cu diclordifeniltriclorețanul (DDT), cu care produce efect sinergetic.

**Difluordiclorometanul**  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$  este un gaz neinflamabil și netoxic obținut prin acțiunea acidului fluorhidric asupra tetraclorurii de carbon. Este folosit în instalațiile frigorifice sub numele de freon sau frigen, și în spray-uri ca agent de dispersie.

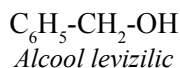
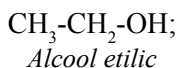
## 16. COMPUȘI HIDROXILICI

Înlocuirea unui sau mai multor atomi de hidrogen cu grupe hidroxil, OH, duce, în funcție de natura hidrocarbunii, la *alcooli*, *enoli* sau *fenoli*. În alcooli, hidroxilul este legat de o catenă saturată a unui alcan sau cicloalcan. În raport cu numărul de grupe hidroxil din moleculă, alcoolii se împart în monohidroxilici și polihidroxilici (dioli, trioli).

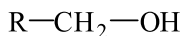
*Fenolii* sau *arenolii* au grupa hidroxil legată de un atom de carbon hibridizat  $sp^2$  care aparține unui nucleu aromatic. *Enolii* sunt derivații hidroxilici ai alchenelor cu grupa hidroxil legată de unul din atomii legăturii duble.

### 16.1. Alcooli monohidroxilici

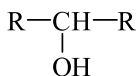
În funcție de natura radicalului de care este legată grupa hidroxil, alcoolii monohidroxilici pot fi saturați, nesaturați și aromatici:



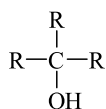
Alcoolii nesaturați sunt diferiți de enoli, iar alcoolii aromatici diferiți de fenoli. În funcție de natura atomului, de carbon de care se leagă grupa hidroxil, alcoolii pot fi *primari* (1), *secundari* (2) și *terțieri* (3):



(1)

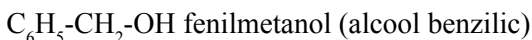
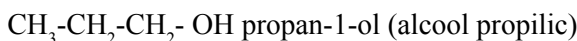
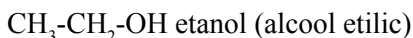
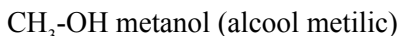


(2)



(3)

Denumirea sistematică a alcoolilor se formează prin adăugarea terminației *ol*, *diol* la numele hidrocarbunii corespunzătoare. Pentru alcoolii cu molecula relativ simplă se utilizează denumiri formate din cuvântul *alcool* la care se adaugă numele hidrocarbunii corespunzătoare și sufixul *ic*. Se utilizează adesea și denumiri triviale, mai ales pentru alcoolii naturali:



### 16.1.1. Metode de obținere

Majoritatea alcoolilor se obțin pe cale sintetică, chiar și cei naturali. Metodele de sinteză utilizate pentru obținerea alcoolilor sunt reacții de oxidare a hidrocarburilor sau reacții de transformare a unor grupe funcționale.

#### • Hidroliza compușilor halogenați

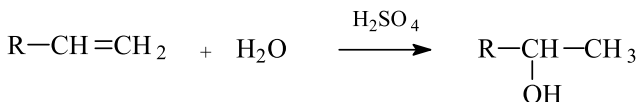
Hidroliza compușilor halogenați se realizează în mediu bazic și decurge după un mecanism de substituție nucleofilă. Hidroliza halogenurilor de alchil primare și a majorității celor secundare decurge după o cinetică de ordinul doi, ceea ce indică un mecanism  $S_N2$ . Reacția este stereospecifică și implică o schimbare a configurației la centrul de reacție.

În cazul halogenurilor terțiare sau secundare, cu substituenți voluminoși, hidroliza se realizează conform mecanismului  $S_N1$ . (Vezi tema Derivații halogenați):

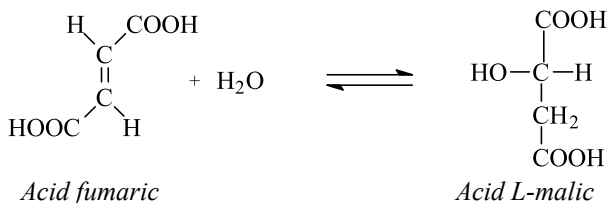


#### • Hidratarea alchenelor

Adiția apei la alchene are loc în prezența acidului sulfuric și este o adiție electrofilă regioselectivă (regula lui Markovnikov) prin care se obțin alcooli secundari sau terțiari. Numai din etenă se obține un alcool primar – etanolul. Intermediar se formează un carbocation care se poate izomeriza:

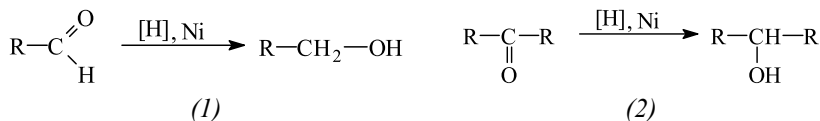


Adiția apei la acidul fumaric, ca o etapă din ciclul Krebs, este o adiție stereospecifică catalizată de enzima fumaraza care duce la formarea exclusivă a acidului L-malic:

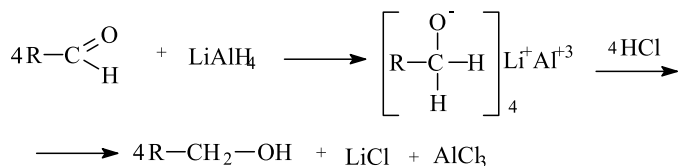


#### • Reducerea compușilor carbonilici

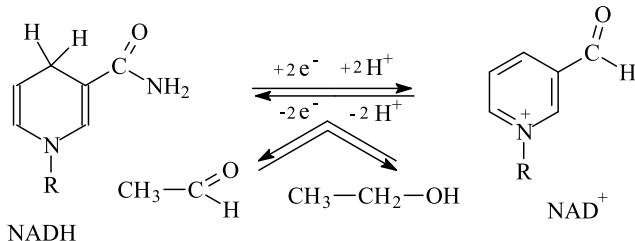
Reducerea aldehydelor și cetonelor constă în adiția hidrogenului la grupa carbonil, soldată cu formarea de alcooli primari (1) și secundari (2):



Reducerea se poate realiza cu hidrogen molecular, folosind un catalizator metalic (Ni, Pt, Pd), sau cu hidrogen provenit din sodiu metallic în mediu alcoolic. În sinteze de laborator se poate folosi un reducător selectiv, *hidrura de litiu și aluminiu*  $\text{LiAlH}_4$ , sub formă de soluții sau suspensii în eter etilic sau tetrahidrofuran:

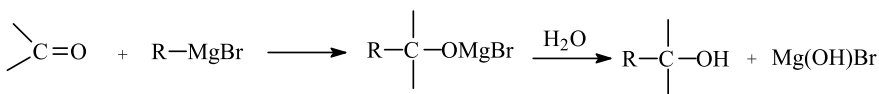


Reducerea enzimatică a grupeii carbonil, catalizată de alcooldehidrogenaze, are loc în organismele vii, de exemplu la transformarea acetaldehidei în alcool etilic. Partenerul de reacție, furnizorul de ion de hidruură, este nicotinadeninucleotidul redus (NADH):



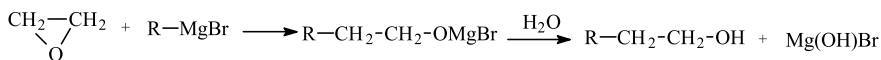
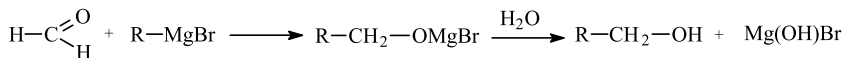
### • Sinteze Grignard

Halogenurile organomagneziene se adăugază la dubla legătură carbonilică cu randamente mari și este o metodă importantă de obținere a alcoolilor. În prima etapă se formează săruri mixte (halogenuri alcoxizi de magneziu) care se descompun prin hidroliză:

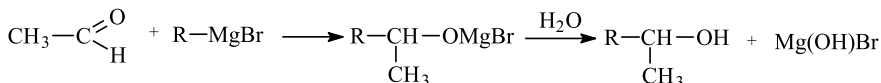


Tipul de alcool format (primar, secundar sau terțiar) depinde de natura compusului carbonilic:

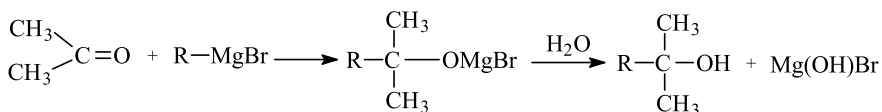
a. **Alcooli primari** se obțin din formaldehidă sau oxid de etilenă:



b. **Alcooli secundari** se obțin din aldehide (cu excepția formaldehidei):



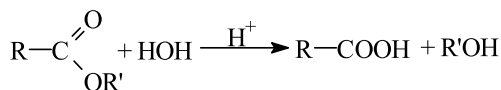
c. **Alcooli terțiari** se obțin din cetone:



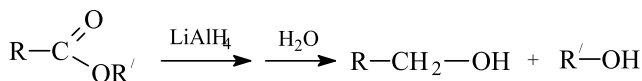
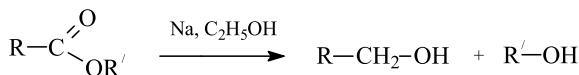
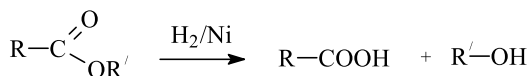
### • Transformarea esterilor carboxilici în alcooli

Se pot obține alcooli din esterii carboxilici prin:

a. Hidroliza esterilor carboxilici cu cataliză acidă sau bazică. Se formează un acid carboxilic și un alcool:

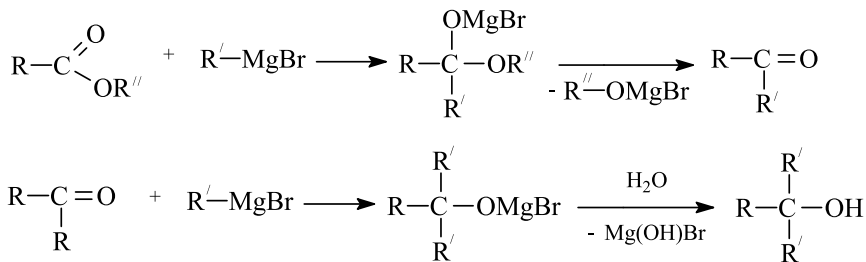


b. Reducere. Se realizează mai ușor decât în cazul acizilor carboxilici, astfel că se pot utiliza mai multe variante de reacție: reducerea catalitică, reducerea cu sodiu în etanol (metoda Bouveau-Blanc) sau reducerea cu hidruri metalice:



c. Reacția cu compușii organomagnezieni printr-o succesiune de etape (adiție, eliminare, adiție, hidroliză), rezultând alcooli terțiari:





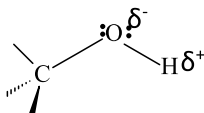
### • Fermentația monozaharidelor

Este o reacție de oxidare anaerobă a ozelor, catalizată de un complex enzimatic din drojdia de bere. Polizaharidele din cereal, și oligozaharidele din fructe sunt, în prealabil, hidrolizate pentru a forma monozaharide. Acest proces fermentativ are loc la obținerea băuturilor distilate, berei și vinului:



### 16.1.2. Structura și reactivitatea. Proprietățile chimice

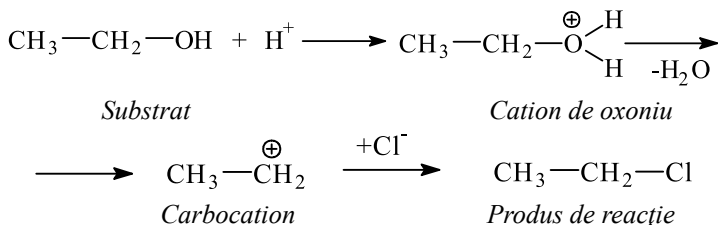
Proprietățile chimice ale alcoolilor pot fi prognozate ținând cont de distribuția electronică în grupa funcțională. Atomul de oxigen polarizează atât legătura C—O, cât și legătura O—H:



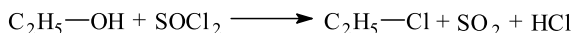
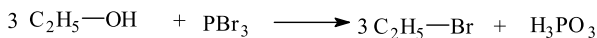
- Polaritatea și polarizabilitatea legăturii O-H sunt responsabile de caracterul acid al alcoolilor.
- Perechile de electroni neparticipanți de la oxigen sunt responsabile de proprietățile bazice ale alcoolilor.
- Polaritatea legăturii C=O și polarizarea acesteia prin protonare explică participarea alcoolilor la reacții de substituție nucleofilă și de eliminare.
- Prezența cel puțin a unui atom de hidrogen la carbonul legat de grupa hidroxil determină capacitatea de oxidare a alcoolilor.
- Natura radicalului legat de grupa O-H, prin efectele sale electronice, influențează toate aceste proprietăți.



nismul monomolecular ( $S_N1$ ) în două etape – de protonizare și de eliminare în formă de apă a grupei hidroxil (greu deplasabilă):

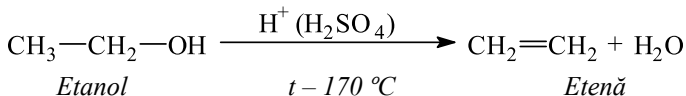


În scopuri preparative, substituția grupei hidroxil decurge mai ușor cu halogenuri de fosfor sau sulf:



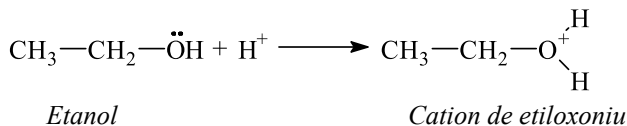
• **Reacții de eliminare intramoleculară a apei (deshidratare)**

Reacția se poate realiza prin încălzirea alcoolului cu un acid tare ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), rezultând alchene. De exemplu, deshidratarea etanolului:

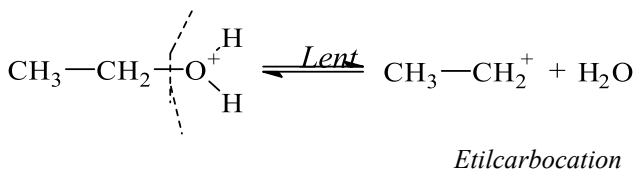


*Mecanismul reacției.* Ionul de hidroxid ( $\text{OH}^-$ ) prezintă o grupă greu deplasabilă și eliminarea lui necesită catalizator acid, pentru a-l transforma în moleculă de apă (grupă ușor deplasabilă), și temperaturi ridicate. De aceea, reacția decurge în trei etape conform mecanismului de eliminare monomoleculară:

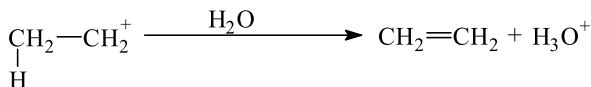
1) Protonizarea alcoolului (decurge rapid):



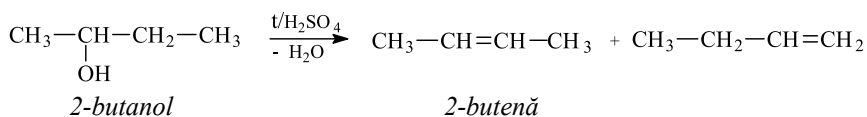
2) Formarea carbocationului (etapa lentă):



3) Regenerarea protonului (decurge rapid):

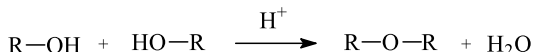


Eliminarea apei se realizează mai ușor de la alcoolii terțiari și mai greu de la cei primari, față de alcoolii secundari. În funcție de natura alcoolului, conform **regulii Zaitsev** (1875), se formează în cantitate mai mare alchena care conține cel mai mare număr posibil de substituenți la legătura dublă. De exemplu, la deshidratarea 2-butanolului în calitate de produs principal rezultă 2-butena:

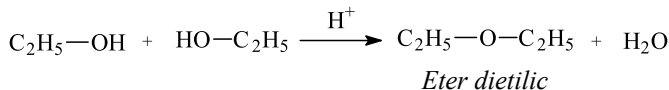


• **Reacții de eliminare intermoleculară a apei (formarea de eteri)**

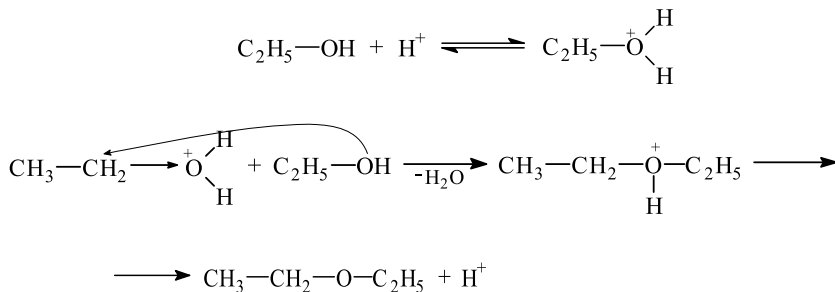
Eliminarea de apă intermolecular se realizează prin încălzirea alcoolilor la temperaturi de 100-140 °C, în prezența acidului sulfuric. Este o metodă utilă pentru obținerea eterilor simetrici:



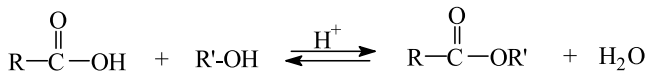
Reacția se aplică mai ales în cazul alcoolilor primari și are loc după un mecanism S<sub>N</sub>2. De exemplu, formarea eterului dietilic:



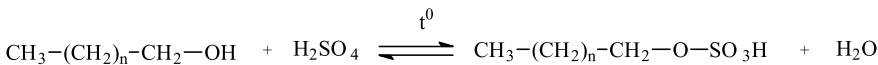
Mecanismul S<sub>N</sub>2:



• **Reacții de esterificare.** Eliminarea apei dintre molecula unui alcool și molecula unui acid carboxilic duce la formarea esterilor conform reacției:



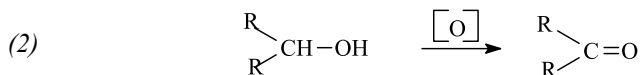
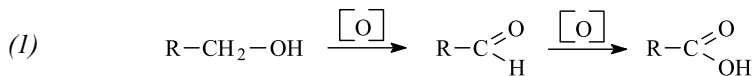
Esteri rezultă și din reacția dintre un alcool și un acid anorganic, de exemplu:



Practic sunt importanți hidrogensulfatii de alchil deoarece sunt transformați în esteri, săruri, utilizați ca detergenți anionici biodegradabili.

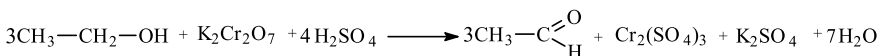
### • Oxidarea alcoolilor

Prin **oxidare** sau **dehidrogenare**, alcoolii primari se transformă în aldehide care ulterior trec în acizi carboxilici (1), iar alcoolii secundari (2) se transformă în cetone:

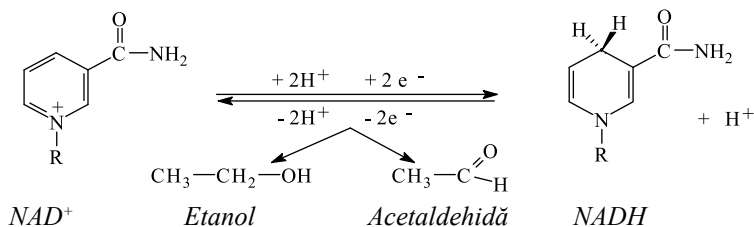


Esentială pentru reacția de oxidare a alcoolilor este prezența cel puțin a unui atom de hidrogen la carbonul legat de grupa hidroxil. De aceea, alcoolii terțiari în condiții obișnuite nu se oxidează.

În laborator, alcoolii se oxidează cu bicromat de potasiu și acid sulfuric, de exemplu:



În procesele biochimice, oxidarea alcoolilor este catalizată de enzime și coenzime. De exemplu, oxidarea etanolului are loc cu participarea coenzimei  $\text{NAD}^+$ :



### 16.1.3. Reprezentanții mai importanți

**Metanolul (alcoolul metilic)**,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , rezultă în cantități mici la distilarea uscată a lemnului, gudroanelor. În prezent se obține prin sinteză din oxid de carbon și hidrogen.

Este un lichid incolor, toxic, provocând orbirea și chiar moartea la un consum de 30 ml. Se consideră că toxicitatea este determinată de oxidarea până la  $\text{CH}_2\text{O}$  care, aparent, intervine în procesul chimiei vederii. Oxidarea puternică până la  $\text{HCOOH}$  provoacă acidoză, o reducere anormală a pH-ului sangvin care duce la perturbarea transportului de oxigen de către sânge și, în final, la comă. Pentru evitarea confundării alcoolului etilic cu cel metilic este indicată folosirea denumirii de *metanol* și nu alcool metilic. Se utilizează ca solvent și în sinteze organice (mai ales la obținerea de esteri); cea mai mare cantitate este folosită la fabricarea aldehidei formice.

**Etanolul (alcoolul etilic)**,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ , se obține industrial prin fermentația glucidelor, proces cunoscut încă din antichitate. Este un lichid incolor, cu gust arzător, miscibil cu apa în orice proporție. Solvent pentru iod, fosfor, hidroxizi alcalini, compuși organici, unii compuși macromoleculari. Precipită albumina, gelatina și alte proteine.

Etanolul diluat cu apă aromatizată este o băutură alcoolică. Farmacologic este un selectiv general care induce o depresie neselectivă la nivelul SNC.

Aproximativ 95% din etanolul ingerat este metabolizat în ficat până la  $\text{CO}_2$  și  $\text{H}_2\text{O}$ . Este toxic, concentrația letală sangvină este de 0,4 %. Dilată vasele, provocând un bufeu de căldură, în realitate scăzând temperatura corporală. În cantități mici este stupefiant, iar în cantități mari toxic: provoacă euforie progresivă, dezinhibare, apoi anestezie generală, comă și moarte.

Se folosește la prepararea băuturilor alcoolice (spirtoase), ca dizolvant pentru lacuri și coloranți, la fabricarea explozivilor, la prepararea unor medicamente, la fabricarea eterului etilic, la conservarea preparatelor anatomice, ca dezinfectant, în parfumerie, în calitate de combustibil etc.

Pentru scopuri industriale se prepară *alcool denaturat*, scutit de taxele mari aplicate alcoolului destinat băuturilor alcoolice. Denaturarea se produce prin adăugare de metanol, benzen, piridină, ulei de ricin și benzină.

**1-propanolul**,  $\text{CH}_3\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--OH}$ , lichid incolor cu miros plăcut. Se extrage din fuzel (amestec de alcooli rezultat la fermentația alcoolică a glucidelor). Se folosește ca solvent.

**2-propanolul** este toxic, dar nu se resoarbe prin piele, de aceea se folosește la sintezele organice.

**1-butanolul, alcoolul butilic normal**,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$ . Lichid incolor, izomerul cel mai important din cei patru ai alcoolului butilic. Se obține prin fermentație din amidonul de porumb sau de orez, alături de etanol și acetonă, și prin hidrogenarea butiraldehidei (rezultată prin oxosinteză). Este utilizat ca solvent pentru lacuri, la fabricarea unor esențe de fructe și în parfumerie.

**3-metil-1-butanolul, alcoolul izoamilic**,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{OH}$ , unul dintre cei opt alcooli amilici izomeri; se găsește în mușețel și se izolează din fuzel împreună cu izomerul său *2-metil-1-butanolul*, amestecul lor folosindu-se ca solvent și la obținerea unor esențe de fructe.

**1-hexadecanolul, alcoolul cetilic**,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{OH}$ , produs solid, obținut prin hidrogenarea catalitică a acidului palmitic. Se folosește ca excipient la prepararea unguentelor.

**2-propen-1-olul**, alcoolul alilic,  $\text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{OH}$ , lichid incolor, miscibil cu apa în orice proporție. Se obține prin hidroliza clorurii de alil, rezultată la clorurarea propenei. Esterii alcoolului alilic sunt folosiți ca monomeri la obținerea de compuși macromoleculari.

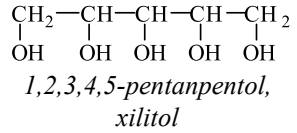
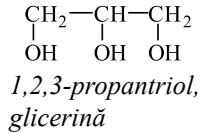
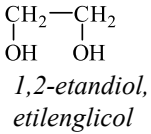
**Fenilmetanolul, alcoolul benzilic**,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{OH}$ , lichid mai greu decât apa, cu miros aromat, insolubil în apă. Se obține prin hidroliza clorurii de benzil în mediu bazic. Este utilizat în parfumerie.

**2-feniletanolul, alcoolul β-feniletilic**, se conține în uleiul de trandafir. Se poate obține prin acțiunea oxidului de etenă asupra bromurii de fenil magneziu (reactiv Grignard). Este folosit în tehnica farmaceutică la conservarea soluțiilor oftalmice și în parfumerie pentru mirosul său de trandafiri.

## 16.2. Alcooli di- și polihidroxicili

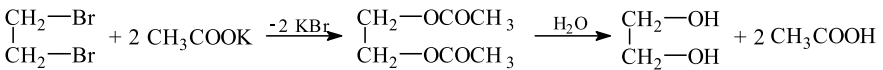
Alcoolii polihidroxicili sunt **compuși polifuncționali**. Datorită interacțiunilor reciproce dintre grupele funcționale, au proprietăți noi diferite de ale compușilor monofuncționali cu aceeași grupă funcțională.

**Nomenclatura.** Denumirea alcoolilor polihidroxicili, conform regulilor IUPAC, se formează prin introducerea particulei *di-*, *tri-*, *tetra-* etc. între denumirea hidrocarbunii și sufixul *ol*. Deseori sunt utilizate și de numiri triviale:

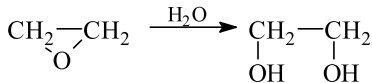
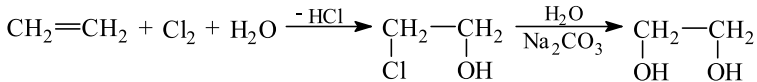


### 16.2.1. Metode de preparare

**Hidroliza în mediu alcalin a derivaților polihalogenati vicinali.** Viteza de reacție fiind mică, mai întâi are loc transformarea derivatului dihalogenat într-un diacetat și apoi hidroliza acestuia într-un mediu alcalin:

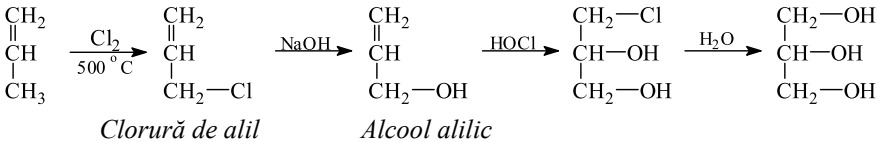


#### Hidroliza halogenhidrinelor sau epoxizilor:

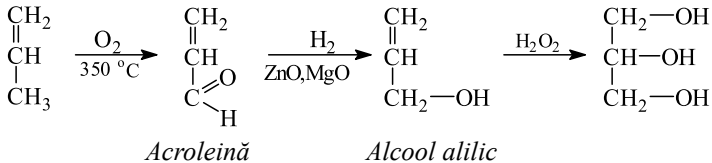


#### Sinteze industriale ale glicerolului, pornind de la propenă:

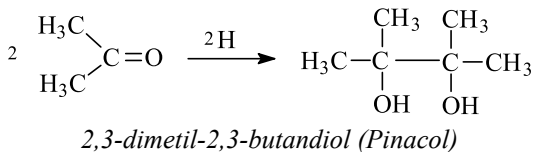
a) Prin clorurare:



b) Prin oxidarea propenei la acroleină (fără clor):



Glicolii terțiari se obțin prin reducerea incompletă a cetonelor:

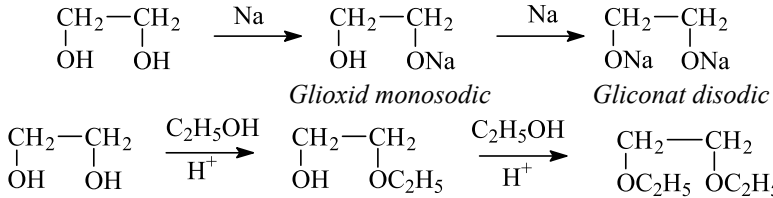




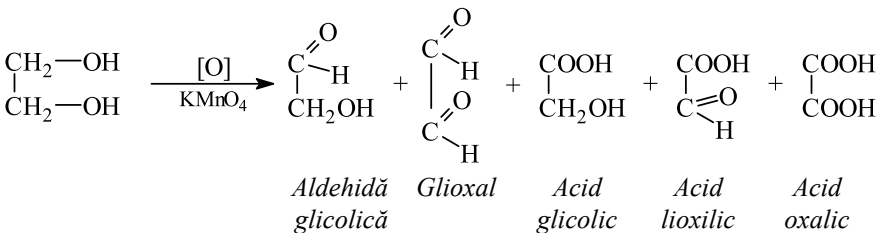
### 16.2.2. Proprietăți chimice

Diolii și polioliile dau reacții caracteristice alcoolilor monohidroxicili, dar și unele reacții specifice.

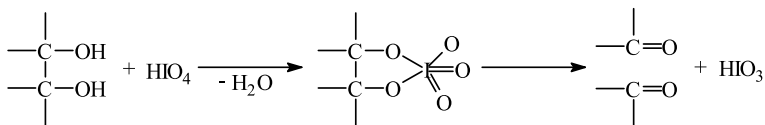
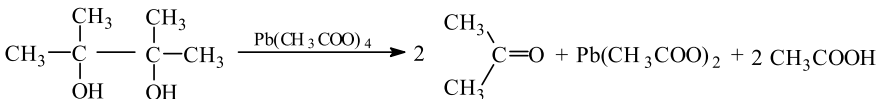
**Interacțiunea cu metalele** sau cu alcoolii duce la formarea derivaților mono-, di- sau polisubstituiți:



**Reacții de oxidare.** La oxidarea etilenglicolului cu  $\text{KMnO}_4$  sau  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  se obțin următorii produși:

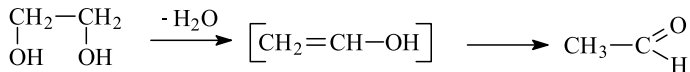


Prin oxidarea cu tetraacetat de plumb sau cu acid periodic prin ruperea legăturii C—C se formează aldehyde sau cetone. De exemplu:

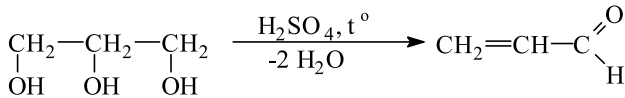


Ambele reacții sunt utilizate pentru stabilirea poziției și numărului grupelor hidroxil în compuşii polihidroxicili.

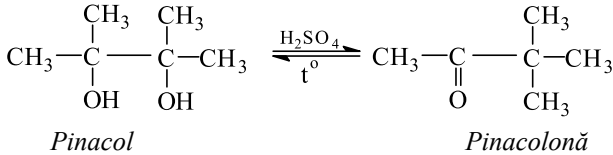
**Reacții de deshidratare.** Prin eliminarea apei din  $\alpha$ -dioli, în locul alcoolilor nesaturați rezultă aldehyde și cetone. Din etilenglicol, în locul alcoolului vinilic instabil, se obține acetaldehidă:



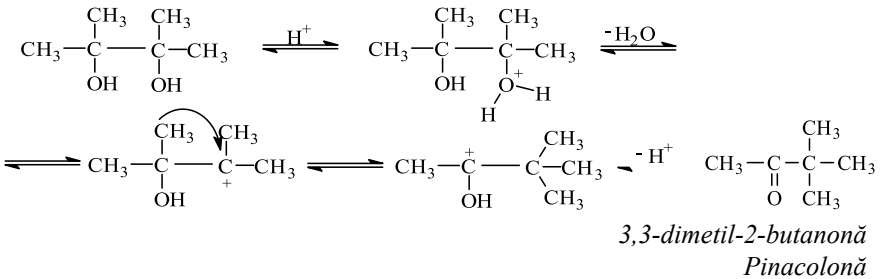
Prin deshidratarea glicerolului se obține acroleina, o aldehydă nesaturată cu miros neplăcut:



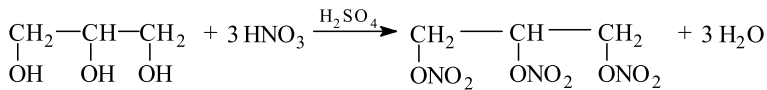
În cazul glicolilor terțiari se produce o transpoziție intramoleculară – **transpoziția pinacolică**:



Mecanismul reacției include formarea unui carbocation în care are loc deplasarea grupei  $\text{CH}_3$ :

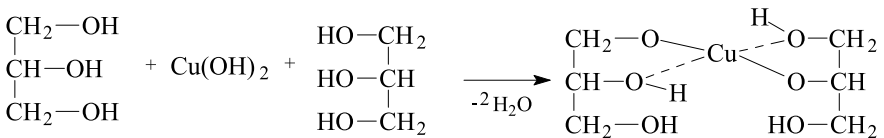


**Reacții de esterificare.** Prin interacțiunea glicerinei cu acidul azotic concentrat în prezența de acid sulfuric se obține trinitratul de glicerină (trinitroglicerina):



Cu acizii organici glicerina formează triacilgliceroli (vezi Grăsimile).

**Interacțiunea cu ionii metalelor grele.** Glicolii formează cu ionii de  $\text{Cu}^{2+}$  compuși complecși de culoare albastră solubili în apă:



Reacția este calitativă pentru identificarea glicolilor.

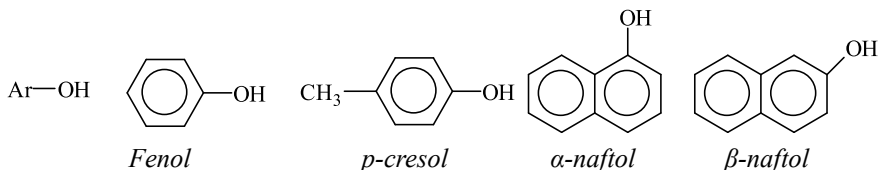
### 16.2.3. Reprezentanții mai importanți

**Etilenglicolul**, lichid incolor, vâcos, cu gust dulceag, miscibil cu apa și solvenți organici, toxic, se obține industrial pornind de la etenă, prin intermediul oxidului de etenă (la Brazi). Este folosit ca antigel în radiatoarele automobilelor (40%) și la sinteza polietilenglicoltereftalatului (35%) din care se obțin fibre sintetice.

**Glicerolul**, numit și glicerină, este un lichid cu gust dulce, incolor și inodor, vâcos, cristalizează foarte greu (T.t.=20°C), higroscopic, total solubil în apa, etanol, ușor solubil în eter etilic, acetat de etil și dioxan, dar insolubil în hidrocarburi. Se obține prin saponificarea grăsimilor. Prin sinteză se obține pornind de la propenă care prin clorurare, este trecută în clorură de alil, iar aceasta, prin hidroliză, trece în alcoolul alilic de la care, prin adădire de acid hipocloros, se obține monohalohidrina glicerolului, iar la hidroliza acesteia rezultă glicerolul.

## 16.3. Fenoli monohidroxicili

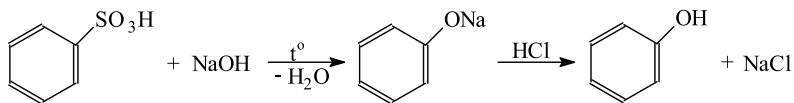
Sunt compuși hidroxicili care au grupa funcțională legată de un nucleu aromatic. Sunt denumiți după cel mai simplu reprezentant al clasei – fenolul. Metil-fenolii sunt denumiți crezoli.



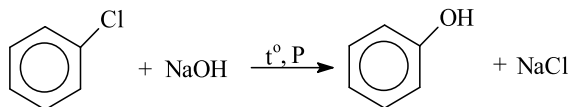
### 16.3.1. Metode de obținere

**Eliminarea din surse naturale** (gudroanele cărbunilor de pământ, petrol).

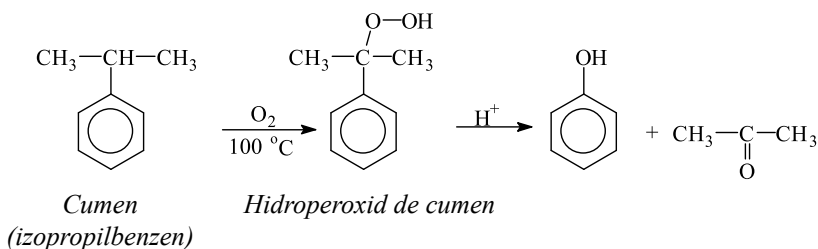
**Topirea acizilor sulfonici aromatici** cu hidroxid de sodiu:



**Substituția nucleofilă** a clorbenzenului cu grupa hidroxil în condiții energice:

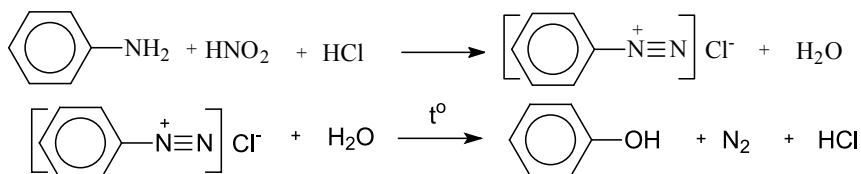


**Oxidarea alchilbenzenilor.** Fenolul se obține industrial prin oxidarea cumenului (izopropilbenzen), sintetizat prin alchilarea benzenului. Cumenul este oxidat cu oxigenul din aer (la 120 °C și 4 at), cu formarea hidroxiperoxidului de cumen care este descompus în fenol și acetonă în prezența acidului sulfuric:



Metoda este foarte valoroasă deoarece ambii produși sunt utili.

**Hidroliza sărurilor de arildiazoniu.** Aminele aromatice primare reacționează cu acidul azotos în soluție acidă (la 0°C) cu formarea sărurilor de diazoniu. Prin încălzirea soluțiilor apoase, ce conțin săruri de diazoniu, are loc hidroliza acestora cu eliberare de azot molecular și cu formarea fenolilor corespunzători:

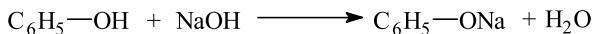


### 16.3.2. Proprietăți fizice și chimice

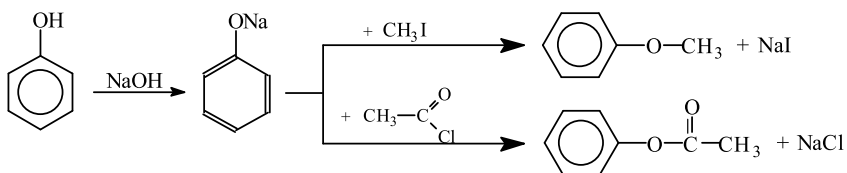
Fenolii monohidroxilici sunt (cu excepția *m*-crezolului) substanțe solide, cu miros caracteristic, puțin solubile în apă, ușor solubile în alcool și eteri. Au caracter mai polar decât alcoolii.

Având aceeași grupă funcțională, fenolii au proprietăți asemănătoare cu cele ale alcoolilor. Influența reciprocă dintre grupa funcțională și inelul aromatic, datorită conjugării p-π, care se manifestă în moleculele fenolilor, modifică atât reactivitatea grupei hidroxil, în raport cu cea a alcoolilor, cât și cea a nucleului aromatic, în raport cu cea a arenelor.

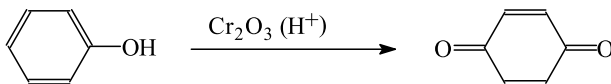
• **Aciditatea fenolilor.** Caracterul acid al fenolilor este determinat de polaritatea legăturii O-H. Conjugarea p- $\pi$  din moleculele fenolilor determină o polarizare suplimentară a legăturii O-H, o stabilitate mărită a anionului fenoxid. Astfel fenolii sunt acizi mai tari decât alcoolii și se dizolvă în soluție apoasă de bază alcalină cu formarea de fenoxizi:



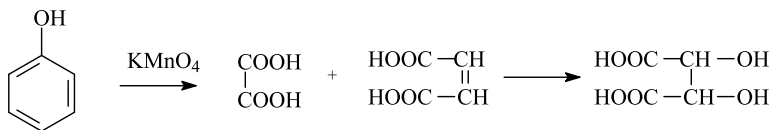
• **Reacții de eterificare și esterificare.** Fenolii nu sunt suficient de nucleofili pentru a participa la reacțiile de eterificare sau esterificare directă. De aceea, reacțiile cu agenții de alchilare și acilare decurg în mediu bazic:



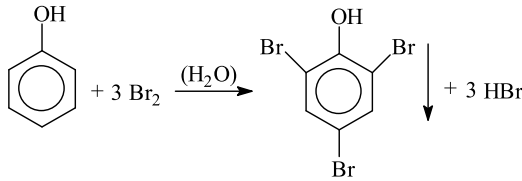
• **Reacții de oxidare.** Nucleul aromatic din fenoli este mai sensibil la oxidare decât cel din arene, din cauza grupelor hidroxil electronodona-toare. Oxidarea energetică cu trioxid de crom sau bicromat de potasiu în mediul acid duce la formarea p-benzochinonei:



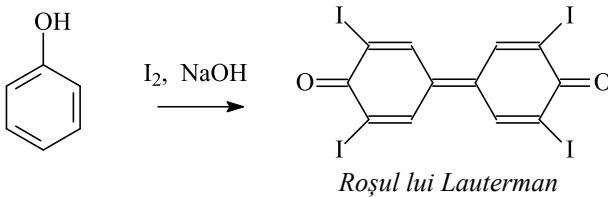
La tratare cu permanganat de potasiu, fenolul se transformă în acid oxalic și aici maleic care trec în acid mezotartaric:



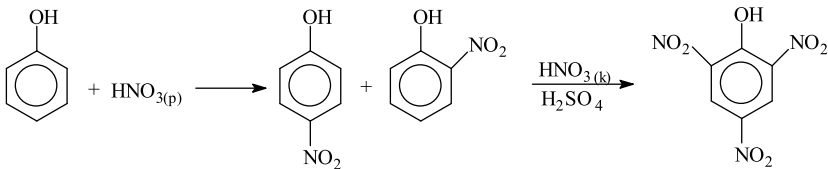
• **Reacții ale inelului aromatic.** Datorită grupei hidroxil, substituent de ordinul I, sunt favorizate reacțiile de substituție electrofilă în pozițiile *orto* și *para*-. Reacțiile de halogenare, sulfonare, nitrare se produc în condiții mai blânde decât în cazul hidrocarburilor aromatice. Astfel, fenolul se bromurează chiar la tratarea cu apă de brom, formând 2,4,6-tribromfenol, fără a fi necesar încălzirea și catalizatori:



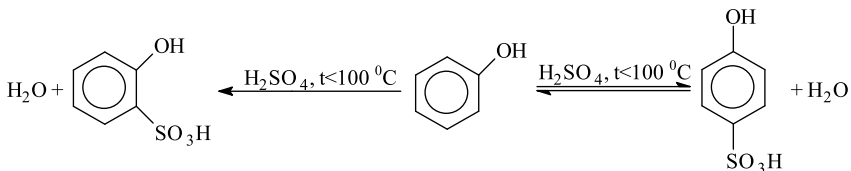
Clorurarea decurge la fel, iar prin tratare cu iod în mediu alcalin se formează, în urma unor reacții de oxidare și substituție, **tetraiodofenilen-chinona**, numită **roșul lui Lauterman**, produs insolubil în apă:



Prin **nitrarea fenolului** se obține un amestec de *orto*- și *para*-nitrofenol care, prin continuarea nitrării, trec în 2,4,6-trinitrofenol (acid picric) – substanță explozivă:

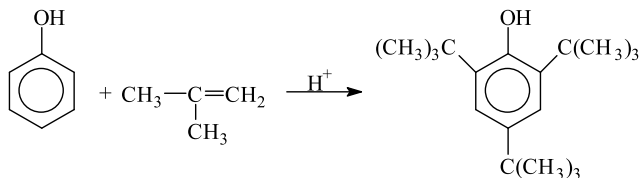


**Sulfonarea fenolului** cu acid sulfuric concentrat duce la acid *o*- sau *p*-fenolsulfonic, în funcție de temperatură:



**Alchilarea fenolilor** în condițiile reacției **Friedel-Crafts** cu R-X practic nu decurge deoarece catalizatorul AlCl<sub>3</sub> este neutralizat prin formarea unui complex cu perechea de electroni ai oxigenului.

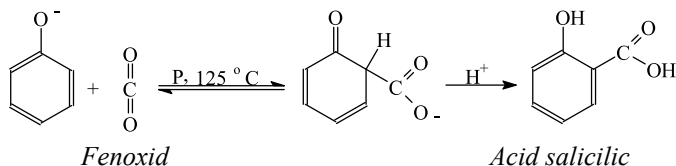
Nucleul fenolic poate fi alchilat cu alchene în prezență de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:



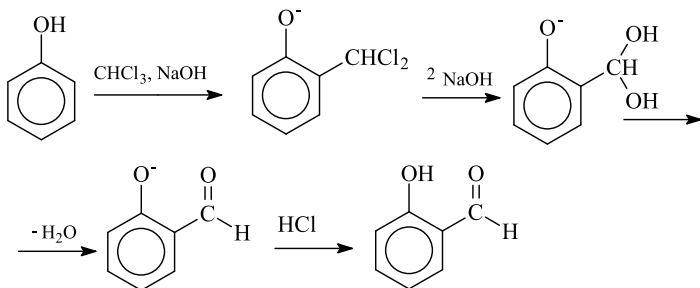
2, 4, 6-triterțbutilfenol

2,4 6-triterțbutilfenolul servește ca antioxidant pentru benzina de cracare.

**Reacția de carboxilare (reacția Kolbe-Schmitt)** este o reacție de substituție electrofilă în care dioxidul de carbon reacționează cu fenoxidul de sodiu, formând acidul *o*-hidroxibenzoic (acidul salicilic).



**Reacția de formilare** este, de asemenea, o reacție de substituție electrofilă care constă în introducerea unei grupe carbonil -CHO pe inelul aromatic prin tratarea fenolilor cu cloroform în mediul apos de hidroxizi alcalini. Reacția poartă denumirea **Reimer-Tiemann**, este regioselectivă și se formează preponderent izomerul orto-(aldehida salicilică):

*Aldehida salicilică*

### 16.3.3. Reprezentanți mai importanți

**Fenolul (benzenolul)** a fost izolat în 1837 din gudroanele rezultate la distilarea cărbunilor de către Runge. Astăzi se mai obține din gudroane și prin sinteză. Este un produs solid, cristalizat sub formă de ace, cu miros specific, incolor, în contact cu aerul devine roșietic datorită oxidării. Este toxic, în contact cu pielea produce arsuri, în stare de vapori irită ochii și pielea. Se folosește în cantități mari la obținerea fenoplastelor (prin condensare cu aldehida formică), policaprolactamei, unor coloranți și medicamente (acid acetilsalicilic).

**Crezoli (o-, m- și p-metilfenolii)** se prepară tot din gudroane. Au acțiune bactericidă mai puternică decât fenolul, de aceea se folosesc ca antiseptici, mai ales, sub formă de emulsie cu o soluție de săpun în apă. Acțiunea bactericidă crește la alchilfenoli cu creșterea lungimii catenei, atingând un maxim pentru C<sub>5</sub>, după care scade din nou cu creșterea numărului de atomi în catenă.

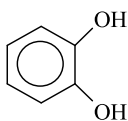
**Timolul (3-metil-6-izopropilfenolul)** se găsește în uleiul de cimbru sau lămâioară (*Thymus vulgaris*). Se obține prin alchilarea m-crezolului cu alcool izopropilic. Este un dezinfectant slab. Prin hidrogenare catalitică trece în metol.

**Carvacrolul (2-metil-5-izopropilfenolul)**, izomer cu timolul, se conține în uleiul de chimion și de cimbru-de-grădină (*Satureja hortensis*).

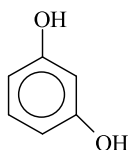
**$\alpha$ -naftolul și  $\beta$ -naftolul** sunt prezenți, de asemenea, în gudroanele rezultate la carbonizarea cărbunilor. Sunt foarte puțin solubili în apă, dar se dizolvă în alcool și eter etilic. Naftolii sunt folosiți ca intermediari în sinteza coloranților și, de aceea, se obțin prin sinteză.

### 16.4. Fenoli di- și polihidroxilici

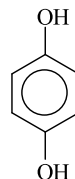
Un număr mare de fenoli di- și trihidroxilici derivă de la benzen și au denumiri speciale:



*Pirocatechină*  
1,2-dihidroxibenzen

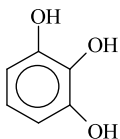


*Rezorcină*  
1,3-dihidroxibenzen

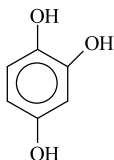


*Hidrochinonă*  
1,4-dihidroxibenzen

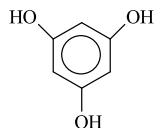




*Pirogalol*  
1,2,4-trihidroxibenzen



*Hidroxihidrochinonă*  
1,2,4-trihidroxibenzen

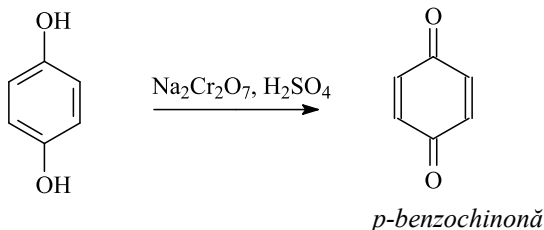
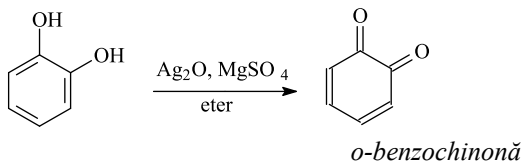


*Floroglucină*  
1,3,5-trihidroxibenzen

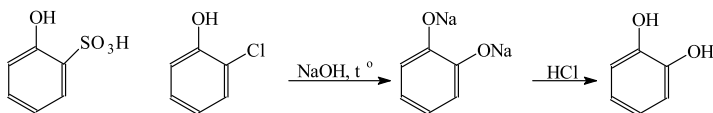
Fenolii polihidroxilici nu se găsesc în natură, se întâlnesc ca derivați în regnul vegetal, substituiți pe nucleu sau la grupele hidroxil. Se obțin pe cale de sinteză, prin metodele generale de obținere a fenolilor.

Sunt compuși solizi, solubili în apă și alcoolii, cu o reactivitate mai mare decât fenolii monohidroxilici.

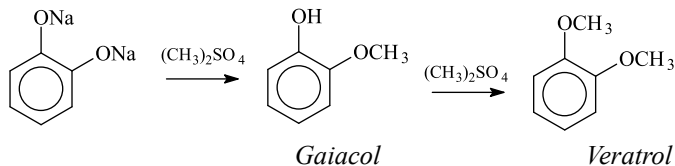
*Orto-* și *para-* dihidroxibenzenul se oxidează ușor formând chinone:



***Pirocatechina*** se obține prin topirea alcalină a *o*-clorfenolului sau a acidului fenol-*o*-sulfonic:

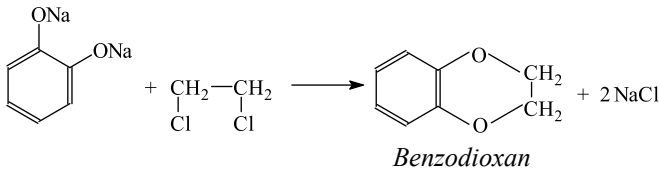
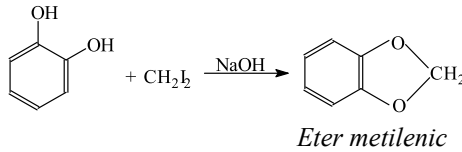


Prin metilare se pot forma eteri:

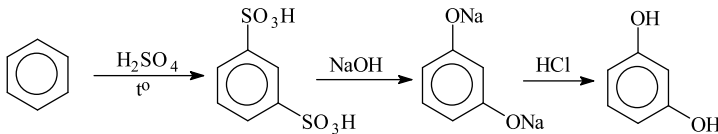


Gaiacolul este un antiseptic slab, iar veratrolul un lichid cu miros plăcut format la sinteza unor medicamente (papaverina).

O proprietate caracteristică a pirocatechinei este formarea eterilor ciclici prin tratare cu compuși dihalogați:

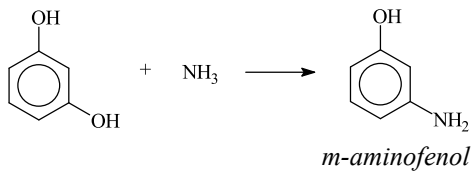


**Rezorcina** se obține numai pe cale sintetică prin topirea alcalină a *m*-bezendisulfonatului de sodiu pornind de la benzen:



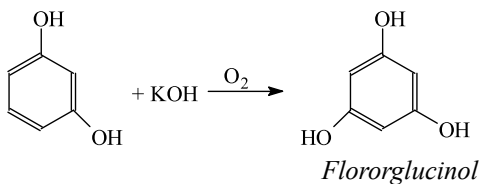
Rezorcina este un compus cristalin, incolor, solubil în apă.

Prin tratarea rezorcinei cu amoniac are loc substituția unei grupe OH cu o grupă NH<sub>2</sub>:

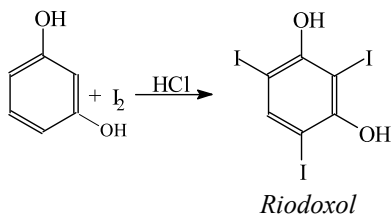


***m*-aminofenolul** este utilizat pentru fabricarea acidului *p*-aminosalicilic (PAS), folosit în terapia tuberculozei.

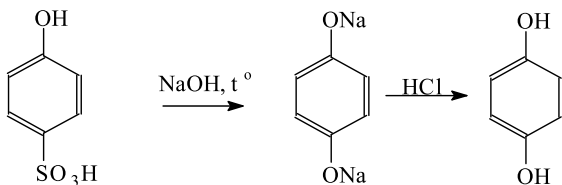
Sub acțiunea hidroxidului de potasiu și a aerului, suferă o reacție de substituție nucleofilă, trecând în floroglucinol:



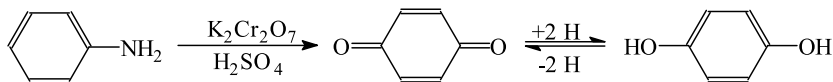
**Rezorcina** este un dezinfectant ușor folosit în dermatologie. La tratarea cu monoclorură de iod și acid clorhidric în soluție apoasă se formează triiodrezorcinolul, numit riodoxol, cu acțiune antivirală și antimicotică:



**Hydrochinona** se găsește în natură sub formă de glicozid. Se obține prin topirea alcalină a acidului *p*-hidroxibenzensulfonic:

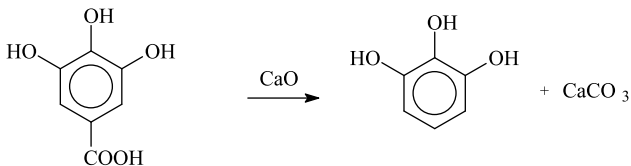


Se obține industrial prin reducerea benzochinonei, pornind de la anilină:



Hydrochinona este folosită ca antioxidant, revelator fotografic, anti-septic și conservant în dermatologie și cosmetologie.

**Piragalolul** se conține în diferite produse vegetale sub formă de eteri. Se poate obține prin decarboxilarea acidului galic rezultat la hidroliza galotaninurilor:

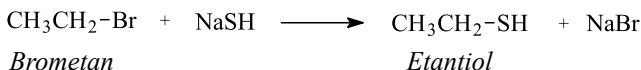


Soluțiile alcaline de piragalol, absorbind cantitativ oxigenul gazos, sunt folosite la dozarea volumetrică a oxigenului.

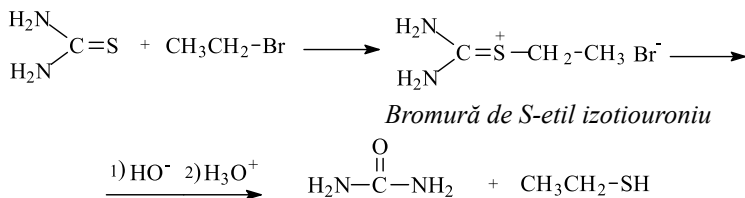
## 16.5. Tioalcooli (Tioli)

Tioli sau mercaptanii pot fi priviți ca derivați monosubstituiți ai hidrogenului sulfurat, în molecula căruia un atom de hidrogen este substituit prin radical de hidrocarbură; conțin în moleculă grupa caracteristică -SH.

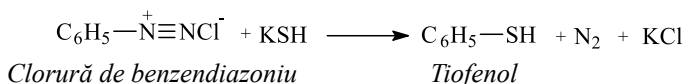
Alcantiolii se obțin printr-o reacție de substituție bimoleculară din compuși halogenați cu hidrogenosulfuri de sodiu sau de potasiu:



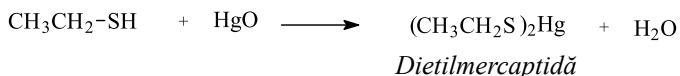
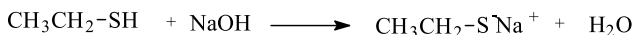
În laborator, alcantiolii se obțin mai frecvent prin alchilarea tioureei cu halogenoalcani și scindarea cu baze alcaline a sărurilor obținute:



Tiofenolii se pot obține din reacția sărurilor de diazoniu și hidrogenosulfură de potasiu:

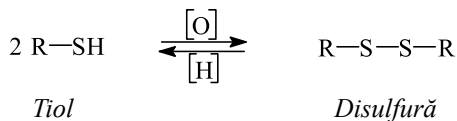


Tioli, având caracter acid mai pronunțat decât alcoolii, formează săruri (tiolați, mercaptide) cu oxizii unor metale și cu hidroxizii alcalini:



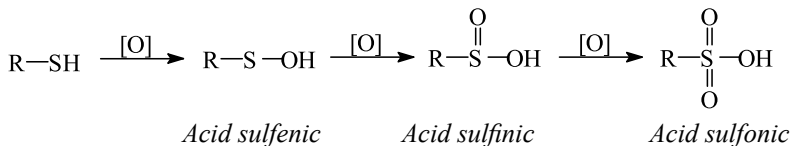
De la acest compus derivă denumirea veche de mercaptan (*mercurium captans*).

Oxidarea tiolilor decurge diferit, în funcție de condiții și de natura oxidanților. Folosind oxigen molecular, acid sulfuric sau alți oxidanți, tiolii trec în disulfuri:

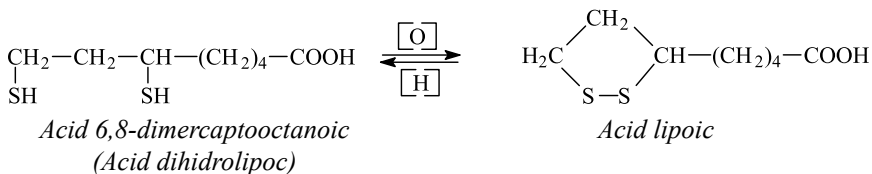


Reacția este reversibilă, disulfurile se pot reduce cu hidrogen până la mercaptani.

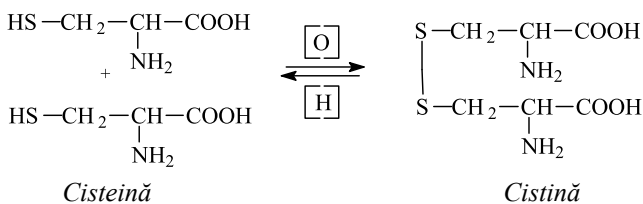
Prin oxidare mai energetică cu acid azotic, permanganat sau apă oxigenată, mercaptanii sunt oxidați până la acizi sulfonici:



Din ditioli, prin oxidare, se obțin disulfuri ca rezultat al formării legăturii S-S intramoleculare. De exemplu, acidul lipoic, disulfură ciclică cu proprietăți de coenzimă, se obține prin oxidarea, catalizată de  $\text{Fe}^{+3}$ , a acidului 6,8-dimercaptooctanoic:

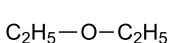


Legăturile disulfurice se mai găsesc de exemplu în proteine prin participarea unor aminoacizi ce conțin sulf cum este cisteina, care prin oxidare trece în cistină:

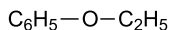


## 16.6. Eteri

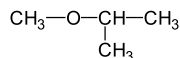
Eterii sunt compuși rezultați prin substituția hidrogenului din grupa hidroxil a alcoolilor sau fenolilor cu un radical hidrocarbonat cu formula R-O-R, Ar-O-R sau Ar-O-Ar. Denumirea lor se obține adăugând cuvântul *eter* la numele radicalilor, iar după IUPAC sunt considerați ca hidrocarburi substituie cu grupe alcoxil:



*Eter dietilic;*  
*etoxietan*



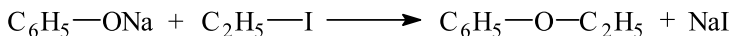
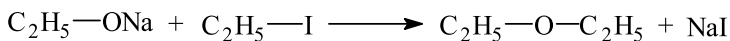
*Eter feniletilic;*  
*etoxibenzen*



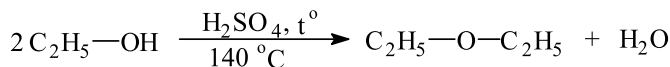
*Eter metilizopropilic;*  
*2-metoxipropan*

### 16.6.1. Metode de obținere

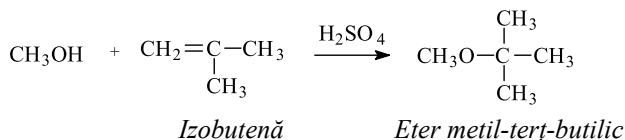
O metodă generală (A. Williamson, 1850) de preparare a eterilor, inclusiv a celor mici, constă în tratarea alcoxizilor sau fenoxizilor de sodiu cu compuși halogenați:



Eterii se obțin și prin reacția directă, prin deshidratarea intermoleculară a alcoolilor cu catalizatori acizi:



În industrie eterii se obțin și prin alchilarea alcoolilor cu alchene. De exemplu, izobutena adăunează metanol cu formarea eterului metil-terț-butilic, aditiv pentru mărirea cifrei octanice la benzine:

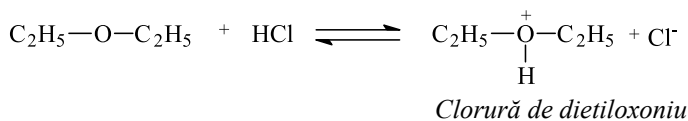


### 16.6.2. Proprietăți fizice și chimice

Eterii inferiori au puncte de fierbere mai scăzute decât alcoolii sau fenolii, deoarece atomii de hidrogen sunt legați numai de atomi de carbon, fiind imposibile legături de hidrogen și moleculele nu pot fi asociate.

În linii generale, eterii sunt stabili față de majoritatea reactivilor, au o stabilitate chimică ridicată, din care cauză sunt folosiți ca solvenți la realizarea unor reacții chimice.

Eterii se comportă ca baze slabe, formând cu acizii puternici săruri de oxoniu instabile:



Sub acțiunea hidracizilor puternici, precum acizii bromhidric sau iodhidric, are loc scindarea legăturii C-O. Reacția nu este o hidroliză propriu-zisă, dar o acidoliză:



## 17. COMPUȘI CARBONILICI

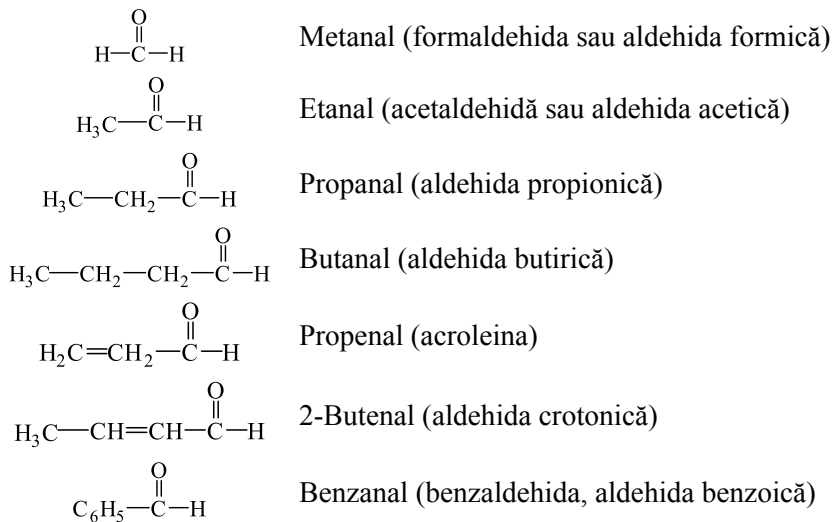
Compușii carbonilici se caracterizează prin prezența în molecula lor a grupei carbonil  $>C=O$ . Se împart în *aldehide* – grupa carbonil este legată de un atom de hidrogen și un radical organic, și în *cetone* în care aceasta este legată de doi radicali organici:



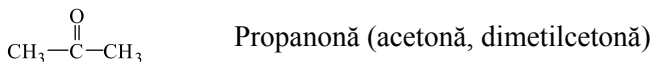
Aldehidele și cetonele constituie o importantă clasă de compuși organici datorită spectrului larg de transformări în sinteza organică și în procesele metabolice.

Conform nomenclaturii sistematice (IUPAC), prin adăugarea la numele hidrocarbunii, de la care derivă, a sufixului *al* rezultă denumirea aldehidelor, iar a sufixului *on(ă)* – a cetonelor. În unele cazuri se aplică nomenclatura trivială sau cea rațională.

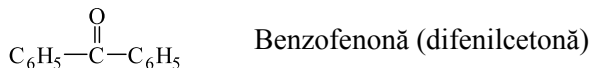
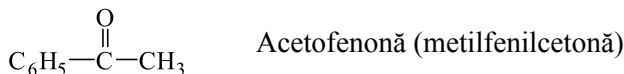
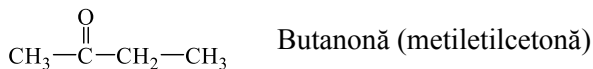
Aldehidele mai importante:



Cetonele mai importante:





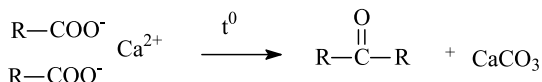


## 17.1. Compuși monocarbonilici saturați

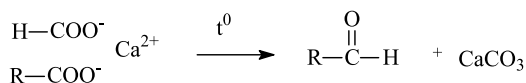
### 17.1.1. Metode de obținere

În capitolele precedente au fost descrise unele reacții ce pot servi ca metode de obținere a aldehydelor și cetonelor: oxidarea alcoolilor primari sau secundari (tema Alcoolii), hidratarea alchinelor (tema Alchinele), hidroliza compușilor dihalogenați geminali (tema Compușii halogenați), oxidarea și ozonoliza alchenelor (tema Alchenele). În continuare prezentăm unele metode de obținere a compușilor carbonilici ce nu au fost expuse, dar care prezintă interes practic.

#### • *Calcinarea sărurilor de calciu ale acizilor carboxilici:*

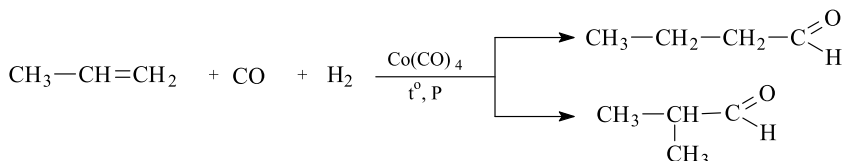


Pentru obținerea aldehydelor se folosește un amestec de formiat de calciu și sarea de calciu a unui alt acid:



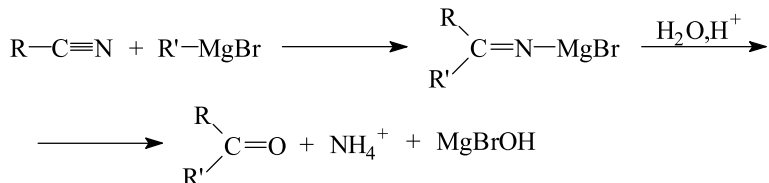
#### • *Sinteza „oxo” – hidroformilarea alchenelor*

Este o metodă industrială de obținere a aldehydelor care constă în tratarea alchenelor cu amestec de hidrogen și oxid de carbon (II) în prezență de cobalttetracarbonil. Astfel, din etenă se obține propanal, iar din propenă un amestec de butanal și 2-metilpropanal:



• **Reacția nitrililor cu compușii organomagnezieni**

Din nitrili și reactivi Grignard se obțin cetone cu randament înalt:

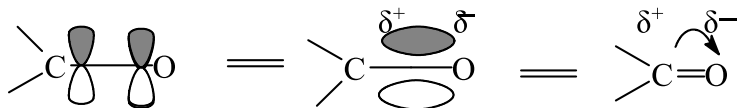


**17.1.2. Proprietățile fizice și chimice**

Aldehidele și cetonele inferioare sunt lichide incolore, solubile în apă, cu miros specific. Termenii superiori din ambele serii sunt substanțe solide, solubile în solvenți nepolari.

Reactivitatea grupei carbonil este determinată de electronegativitatea considerabilă a atomului de carbon și a celui de oxigen.

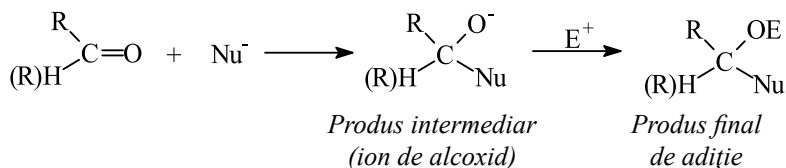
Structura electronică a legăturii duble carbonilice  $>\text{C}=\text{O}$  diferă de legătura dublă din alchene  $\text{C}=\text{C}$ , prima fiind puternic polarizată, deoarece se formează între atomi cu electronegativitate diferită:



Prezența legăturii  $\pi$  puternic polarizată în componența aldehydelor și cetonele este principala cauză a reactivității chimice sporite a acestor substanțe. Ca urmare, legătura  $\pi$  ușor se desface heterolitic, de aceea aldehidele și cetonele pot intra într-o serie foarte vastă de reacții de adiție nucleofilă.

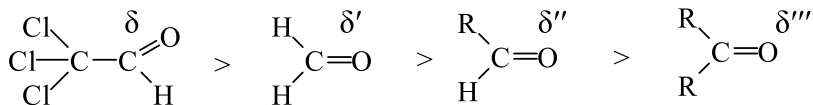
Atomul de carbon carbonilic permanent posedă o sarcină parțial pozitivă, ceea ce îl face electrophil și capabil să fie ușor atacat de reagenți nucleofili.

Schema generală a reacției de adiție nucleofilă poate fi prezentată în felul următor:



Ușurința atacului nucleofilic depinde de mai mulți factori:

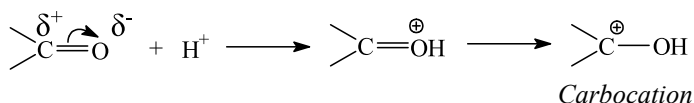
1) de mărimea sarcinii parțial pozitive a atomului de carbon carbonilic:



Se micșorează reactivitatea chimică  
(scade mărimea sarcinii pozitive efective  
pe atomul de carbon carbonilic)

Din această cauză, aldehydele au o reactivitate chimică mai mare decât cetonele.

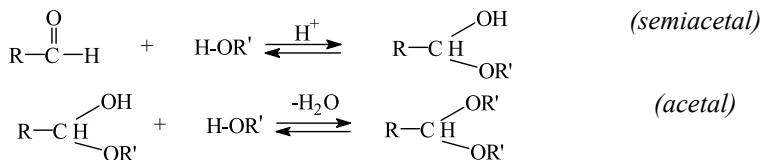
2) Reactivitatea chimică a grupei carbonilice depinde de proprietățile acido-bazice ale mediului de reacție; în mediul acid grupa carbonilică este mai activă, deoarece are loc protonizarea ei cu formarea carbocationului:



Majoritatea reacțiilor de adiție la grupa carbonil decurg după un mecanism de adiție nucleofilă.

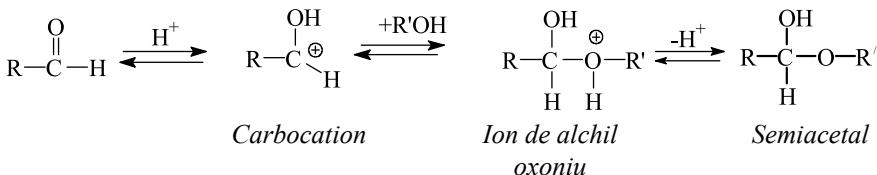
• **Adiția alcoolilor (reacția de acetalizare)**

În condiții de cataliză acidă, aldehydele ușor interacționează cu alcoolii, formând semiacetali. Încălziți cu un exces de alcool, într-un mediu puternic acid, semiacetalii se eterifică cu încă o moleculă, formând acetali:

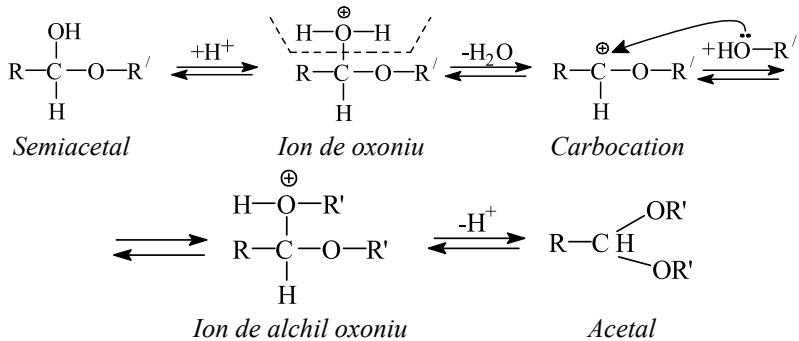


în care: R = H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ș.a.

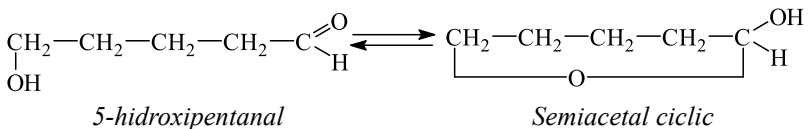
Mecanismul reacției de adiție nucleofilă a alcoolilor (A<sub>N</sub>-reacții), catalizat de acizi, are loc prin formarea de carbocazioni intermediari:



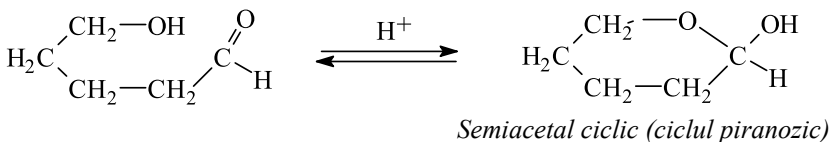
Semiactalul format trece în acetal prin carbocationul intermediar:



În cazul în care ambele grupe funcționale (aldehidică și alcoolică) se află în aceeași substanță, în condiții de cataliză acidă se obțin semiactalici ciclici, mai stabili fiind cei cu ciclurile de cinci sau șase atomi. De exemplu, 5-hidroxi-pentanalul dă semiactal ciclic:

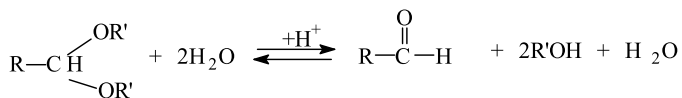


Ținând cont de conformația compușilor organici, reacția poate fi prezentată astfel:



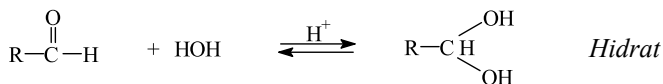
Acetalii sunt compuși stabili. Prin acetalizare se poate proteja grupa carbonil de acțiunea reactanților folosiți pentru alte grupe din moleculă. Sub formă de acetali se elimină din organism substanțele nocive (fenolii).

Acetalii și semiactalii (semiactal ciclic, ciclul piranozic) sunt stabili în mediul bazic, dar ușor hidrolizează în mediul acid:



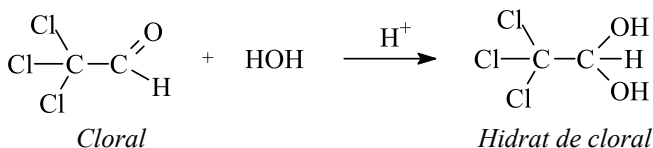
Mecanismul reacției de hidroliză este invers formării și decurge prin aceleași etape intermediare.

În reacțiile cu apa aldehidele formează hidrați. Reacția este reversibilă:



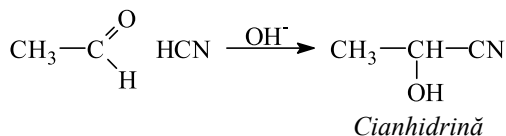
Echilibrul este influențat de factori sterici și electricsi. De exemplu, la reacția formaldehidei, echilibrul este deplasat complet spre dreapta. La introducerea substituenților electronoacceptori crește stabilitatea hidraților formați.

De exemplu, cloralul formează un hidrat foarte stabil, reacția devine ireversibilă:

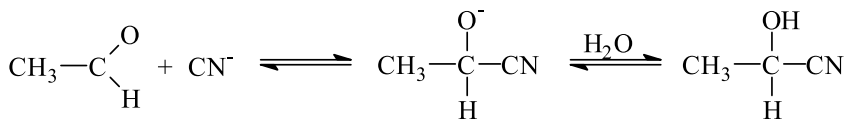
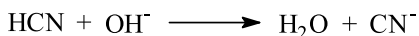


Hidratul de cloral se utilizează în medicină ca somnifer (calmant).

• **Adiția acidului cianhidric.** Acidul cianhidric se adăunează la multe aldehide și cetone cu formare de ***α*-hidroxinitrili**, numiți frecvent ***cianhidrine***:

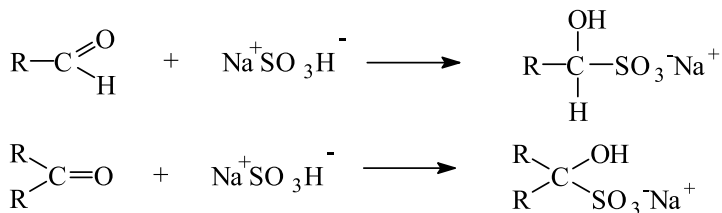


Adiția nucleofilă este catalizată de baze al căror ion de hidroxil transformă HCN în ion de cianură nucleofil:



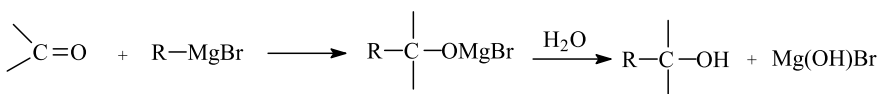
În ultima etapă a reacției se regenerează catalizatorul bazic. Cianhidri-  
nele sunt intermediari importanți în sinteza hidroxiacizilor.

• **Adiția bisulfidului de sodiu.** Bisulfidul de sodiu în soluție concentrată se adăunează la aldehide și metilalchilcetone, formând săruri ale acizilor *α*-hidroxisulfonici (*combinații bisulfite*):

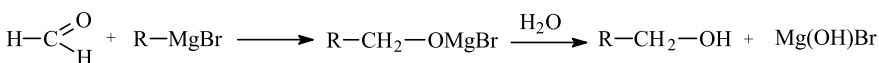


Compușii bisulfiteci se cristalizează și se eliberează ușor de impurități, se pot folosi pentru izolarea aldehydelor sau cetonele din amestecuri cu alți compuși. Descompunându-se la o încălzire ușoară într-o soluție slab bazică generează compușii carbonolici inițiali și deseori se utilizează la purificarea acestora.

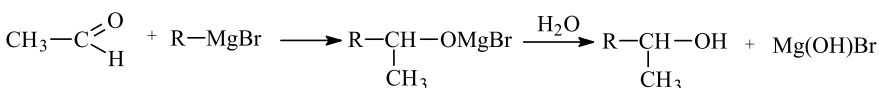
• **Adiția compușilor organomagnezieni.** Aldehydele și cetonele adăunează compuși organomagnezieni, iar produsul de adăune este apoi descompus cu apa pentru a obține alcoolii primari, secundari sau terțieri, în funcție de natura compusului carbonilic:



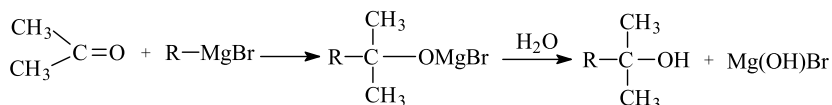
a) din formaldehidă se obțin *alcooli primari*:



b) din alte aldehyde se obțin *alcooli secundari*:

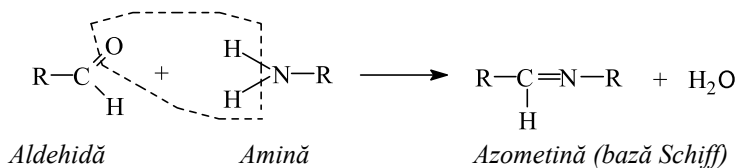


c) din cetone se obțin *alcooli terțieri*:



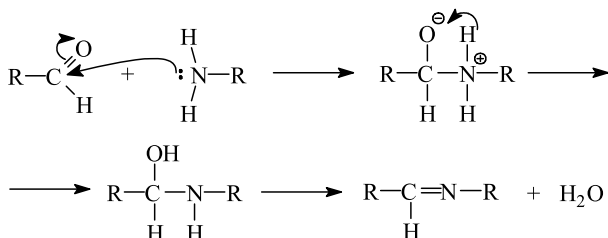
• **Adiția aminelor primare. Formarea iminelor (reacția de adăune și eliminare)**

Aldehydele și cetonele interacționează cu amoniacul sau aminele primare, formând compuși organici, care conțin grupa C=N în loc de C=O, numite azometine (baze Schiff), și eliminând o moleculă de apă:



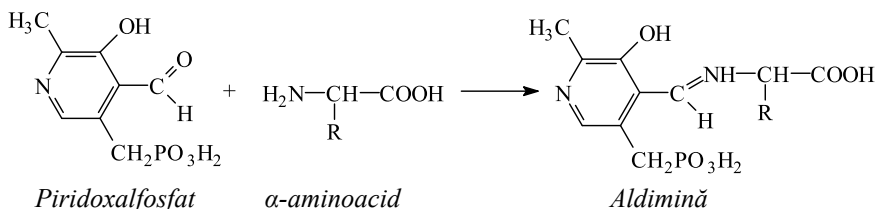
Azometinele, ce conțin grupa  $>\text{C}=\text{NH}$ , se mai numesc *imine*.

Mecanismul reacției este de adiție nucleofilă urmat de eliminarea apei:

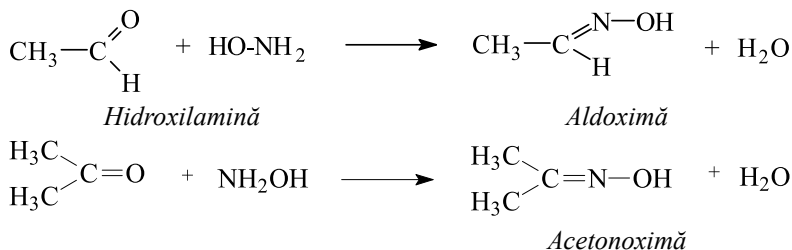


Formarea și hidroliza iminelor are importanță în reacțiile de transaminare a  $\alpha$ -aminoacizilor, care decurg cu participarea coenzimei *piridoxalfosfat*.

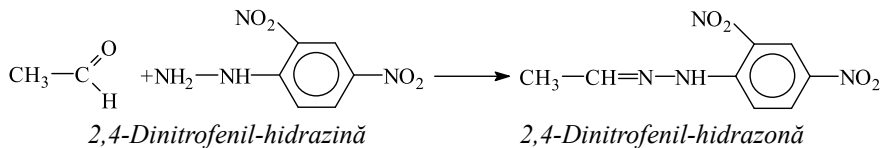
Piridoxalfosfatul cu  $\alpha$ -aminoacidul formează aldimină în urma interacțiunii grupei aldehydice a coenzimei cu grupa amină a  $\alpha$ -aminoacidului:



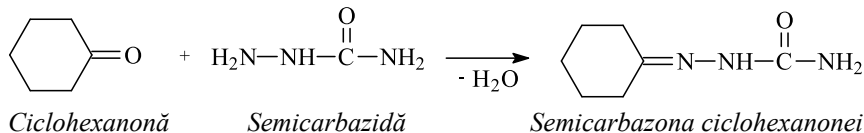
În mod analog vor interacționa cu aldehidele și alți derivați ce conțin azot. Prin condensare cu hidroxilamina rezultă *oxime*; produșii de condensare cu aldehidele se numesc *aldoxime*, iar cu cetonelne – *cetoxime*:



Din condensarea aldehidelor și cetonelor cu hidrazinele rezultă *hidrazone*:



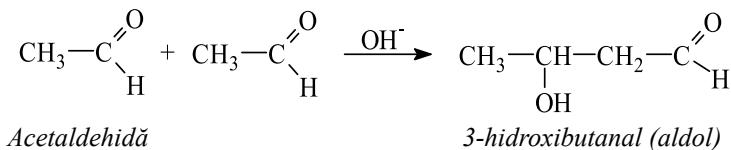
Similar, cu semicarbazida se formează **semicarbazone**:



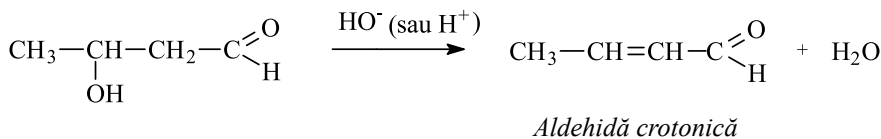
**Oximele și hidrazonele**, fiind compuși cristalini, servesc la identificarea aldehydelor și cetonelor. Prin încălzire cu acizi minerali hidrolizează, cu refacerea compușilor carbonilici.

#### • Reacții de condensare

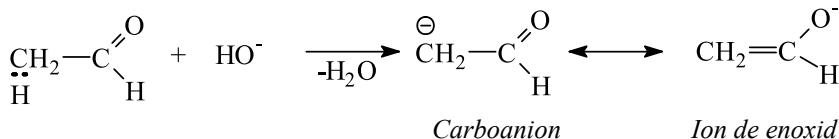
În condiții de cataliză bazică are loc condensarea a două molecule de aldehydă cu formarea unui **aldol**. Această reacție este caracteristică pentru aldehydele și cetonelile care conțin în poziția  $\alpha$ -atomi de hidrogen (care au CH-aciditate):



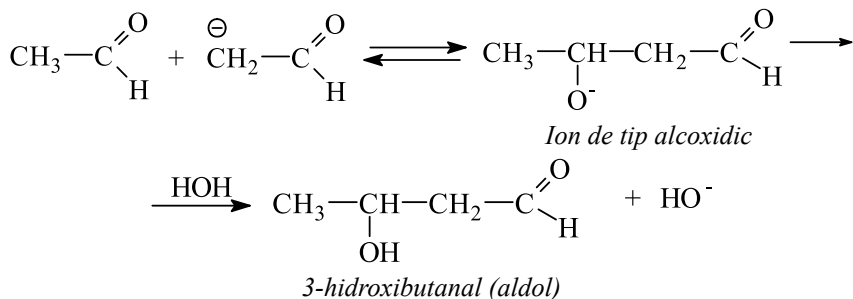
Dacă amestecul de reacție este încălzit, aldolul se deshidratează. Reacția este numită **condensare crotonică** sau crotonizare, de la aldehyda crotonică:



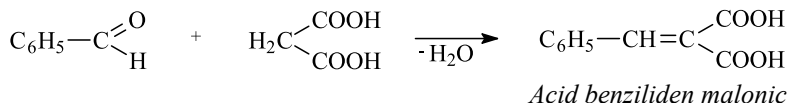
Primul stadiu în condensarea aldolică este formarea carbanionului, care apoi este adăugat rapid la o moleculă de compus carbonilic, prin atac nucleofil:



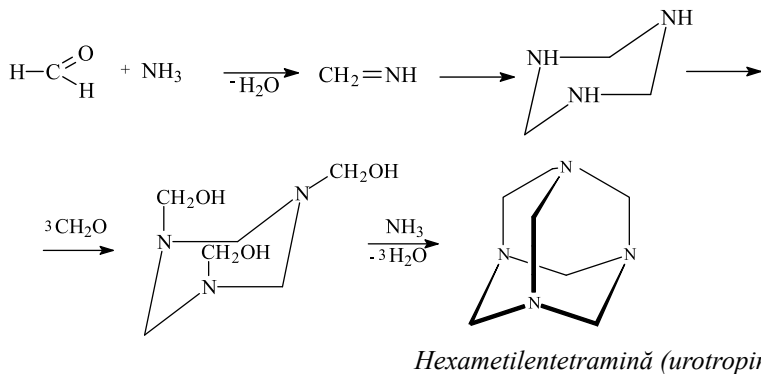




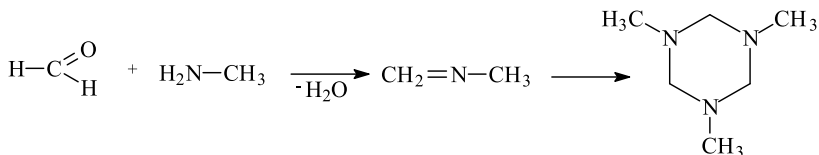
Compușii carbonilici se pot condensa cu alți compuși funcționali cu grupe metilen reactive, cum este acidul malonic, cu formare de compuși nesaturați:



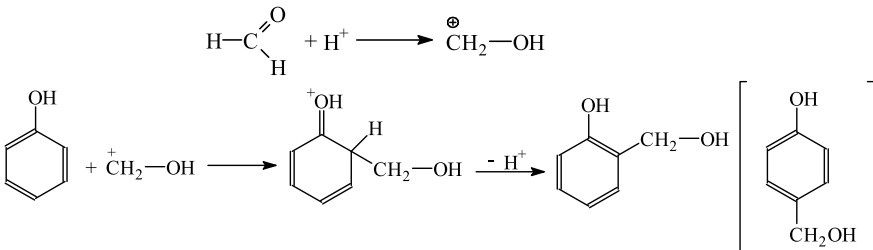
Unele aldehide se pot condensa cu amoniacul. Aldehida formică formează cu amoniacul un compus cristalin – *hexametilentetramina*. Se consideră că prima se formează aldimina ce trimerizează, formând un trimer ciclic. Acesta reacționează cu trei molecule de formaldehidă și una de amoniac dând *hexametilentetramina (urotropina)*:



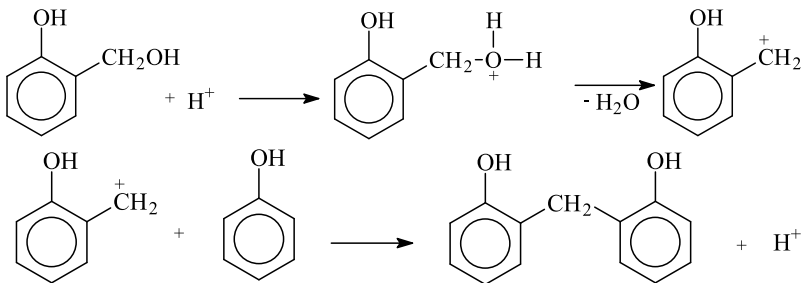
Prin condensarea formaldehidei cu aminele primare se obține un trimer, care însă nu se poate condensa mai departe din lipsa la azot a atomilor de hidrogen înlocuibili:



În mediu acid, formaldehida se condensează cu fenolii după o reacție de substituție electrofilă. Inițial formaldehida fixează un proton la atomul de oxigen, trecând într-un carbocation care atacă inelul benzenic:



Alcoolul *o*-hidroxibenzilic (sau *p*-hidroxibenzilic) se poate și el protona după care, trecând într-un carbocation foarte reactiv, atacă electrofilul o moleculă de fenol:

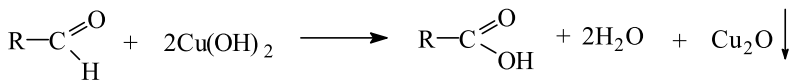


Reacția poate continua cu formarea de molecule mai mari care constituie așa-numitele **novolacuri**. Pentru a obține rășini tridimensionale cu proprietăți mecanice prețioase, novolacul se încălzește (150 °C) cu hexametilentetramina. Aceasta furnizează grupe  $\text{CH}_2$ , ce unesc macromoleculele de novolac în rășini reticulare – **bachelite**.

#### • Oxidarea și reducerea compușilor carbonilici

Cu agenți oxidanți,  $\text{Ag}[(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ ,  $\text{Cu}(\text{OH})_2$ ,  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{CrO}_3$  sau  $\text{HNO}_3$ , aldehidele sunt transformate în **acizi**.

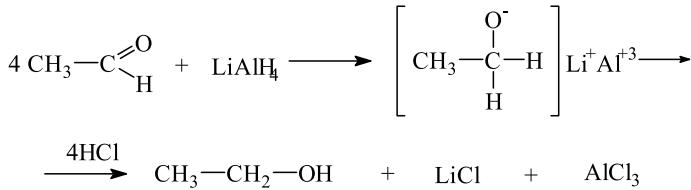
Reacțiile cu  $\text{Ag}[(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$  sau  $\text{Cu}(\text{OH})_2$  sunt utilizate în analiza funcțională pentru identificarea grupei aldehidice.



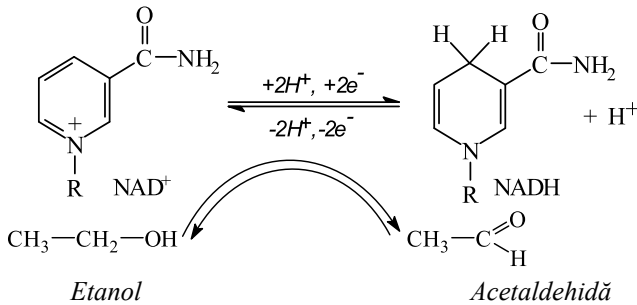
*Sediment roșu-cărămiziu*



În laborator reducerea are loc cu  $\text{LiAlH}_4$ , de exemplu aldehida acetică se reduce până la alcool etilic:

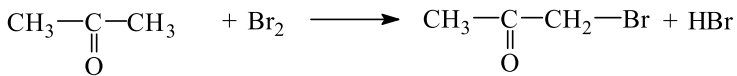
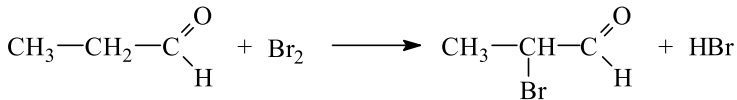


Procesele de oxido-reducere în organism au loc cu participarea unor agenți specifici, de exemplu coenzima  $\text{NAD}^*$ - $\text{NADH}$ :



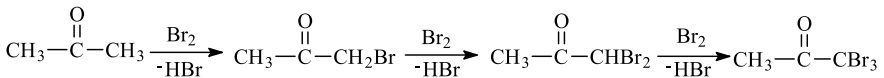
### • Halogenarea aldehydelor și cetonelor

Halogenarea compușilor carbonilici este o reacție de substituție a atomilor de hidrogen din poziția  $\alpha$  față de grupa carbonil:

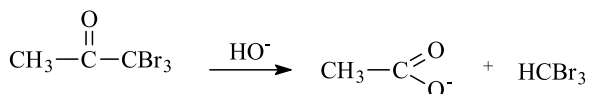


Halogenul din derivații carbonilici  $\alpha$  halogenați este foarte mobil și acești compuși posedă proprietăți lacrimogene.

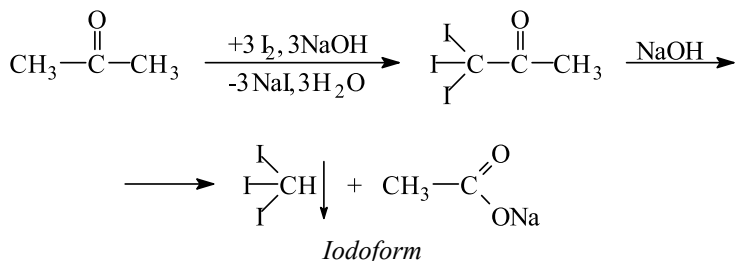
**Reacția haloformică.** Odată substituit un atom de hidrogen în poziția  $\alpha$ , următorii atomi de hidrogen sunt substituiți tot în  $\alpha$  față de grupa carbonil, la același atom de carbon și mai repede, datorită efectului atrăgător de electroni al halogenului:



În mediu bazic, trihalogenetonele formate scindează cu ruperea legăturii C-C și formarea haloformului cu miros specific:

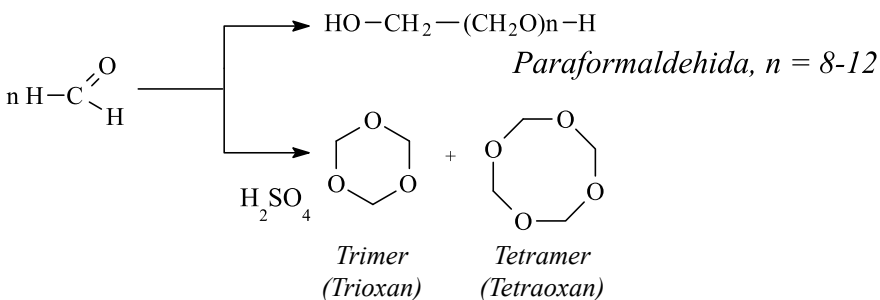


Reacția cu iodul, numită **reacția iodoformică**, este specifică pentru identificarea acetonei:



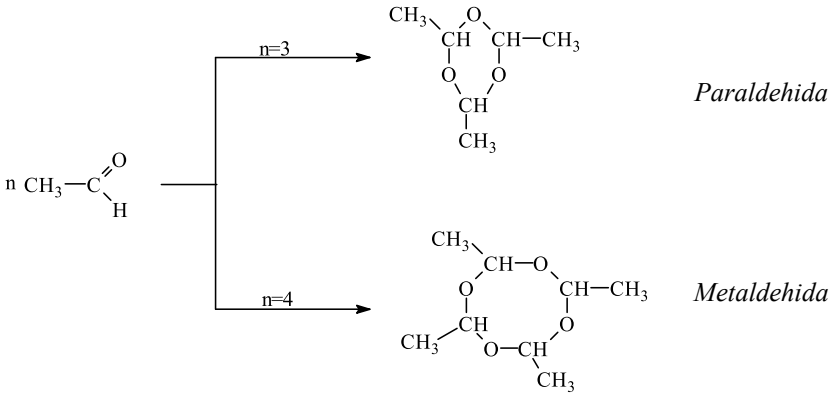
#### • Polimerizarea aldehydelor

Aldehidele se pot polimeriza în două moduri diferite: trimolecular și polimolecular. Mai ușor se polimerizează formaldehida, celelalte aldehide dau, de obicei, trimeri:



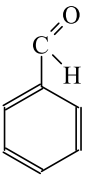
Paraformaldehida prezintă o pulbere albă care, la încălzire (140-150°C), se depolimerizează, trecând în formaldehidă gazoasă.

Acetaldehida, în prezență de acizi minerali (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se polimerizează, formând paraldehidă (trimer) sau metaldehidă (tetramer):

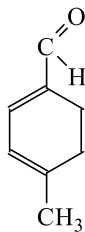


## 17.2. Aldehide și cetone aromatice

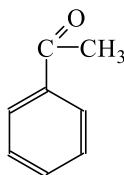
În compușii carbonilici aromatici, grupa carbonil este legată direct de inelul aromatic. Nomenclatura aldehydelor și cetonelor aromatice se bazează pe principiile generale ale nomenclurii sistematice (IUPAC), deseori se utilizează și numiri triviale sau radicalo-funcționale:



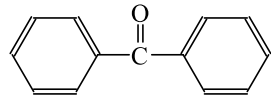
*Benzaldehidă*



*4-Metil-benzaldehidă*  
*(Aldehida p-toluică)*



*Metilfenilcetonă*  
*Acetofenonă*

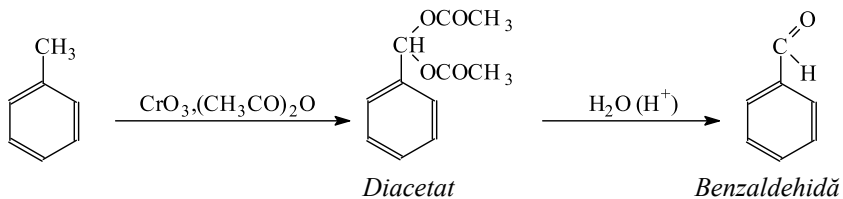


*Difenilcetonă*  
*Benzofenonă*

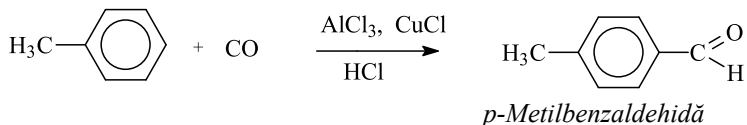
### 17.2.1. Metode de obținere

Aldehidele și cetonelile aromatice pot fi obținute utilizând metodele generale de obținere a aldehydelor și cetonelor. Sunt cunoscute și întrebuințate și unele metode specifice prezentate în continuare.

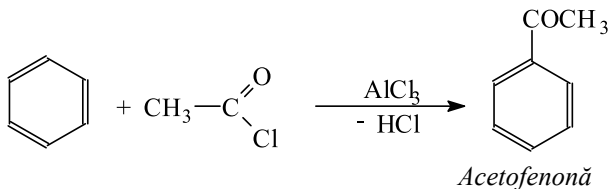
- **Oxidarea compușilor alchilaromatici.** Oxidarea directă are loc în mediu de anhidridă acetică pentru a forma un *gem*-diacetat, care nu se oxidează în continuare, iar prin hidroliză duce la benzaldehidă cu randament înalt:



• **Formilarea arenelor** (reacția Gattermann-Koch). Este o metodă specifică care constă în tratarea arenelor cu un amestec de CO și HCl sub presiune în prezență de catalizatori Friedel-Crafts. Adăugarea monoclorurii de cupru la  $\text{AlCl}_3$  accelerează reacția și mărește considerabil randamentul ei:

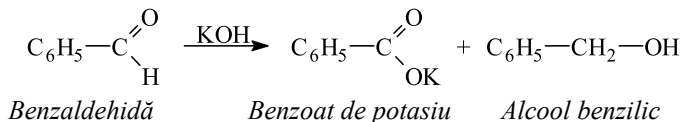


• **Acilarea arenelor** (reacția Friedel-Crafts). Prin substituție electrofilă se pot obține cetone folosind clorurile acizilor și  $\text{AlCl}_3$  în calitate de catalizator.

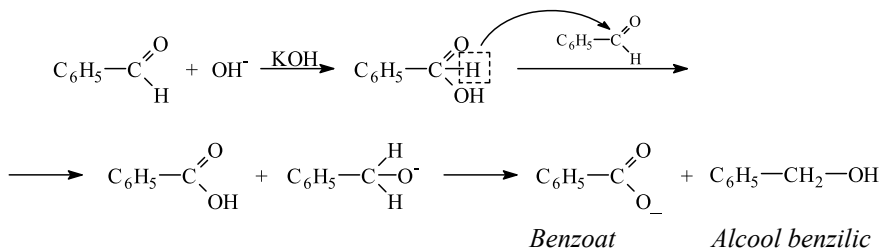


### 17.2.2. Proprietățile chimice

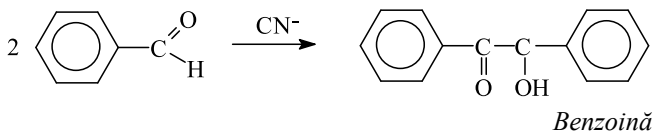
• Aldehidele, care nu conțin atom de hidrogen în poziția  $\alpha$ , suferă, în prezența alcaliilor concentrate, reacții de **autooxidare** și **reducere** cu formarea unui amestec de alcooli și sarea unui acid carboxilic, reacție cunoscută sub numirea **reacția Cannizzaro**:



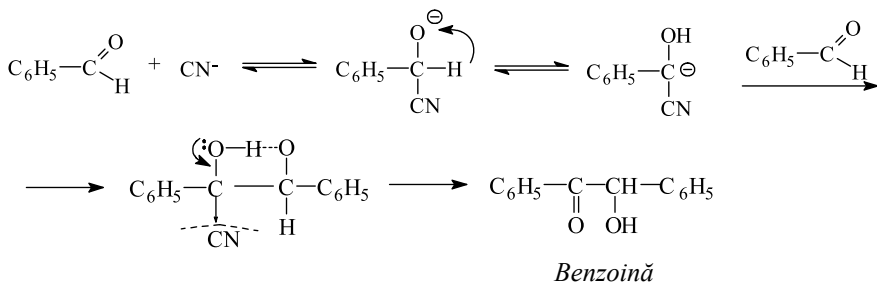
Datele cinetice duc la un mecanism în două etape. În prima etapă are loc adăugarea ionului hidroxil la grupa carbonil cu formarea anionului hidroxi-alcoxid. În a doua etapă acesta reacționează cu o altă moleculă de aldehydă printr-un transfer al ionului de hidruură.



• **Condensarea benzoinică.** Prin încălzirea unei soluții hidroalcoolice de cianură de potasiu cu aldehida benzoică are loc condensarea a două molecule de benzaldehidă cu formarea unui alcool  $\alpha$ -cetonic ( $\alpha$ -cetol), numit *benzoină*:

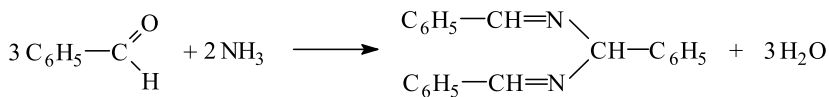


Mecanismul condensării benzoinice include formarea unui carbanion intermediar și adăția lui la grupa carbonil:



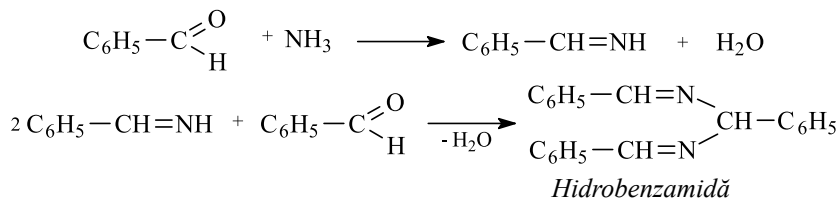
În condițiile reacției de condensare benzoinică, aldehidele alifaticе formează aldoli.

• **Interacțiunea cu amoniacul.** Aldehidele aromatice interacționează cu amoniacul în raport de 3:2 cu formarea hidrobenzamidei:

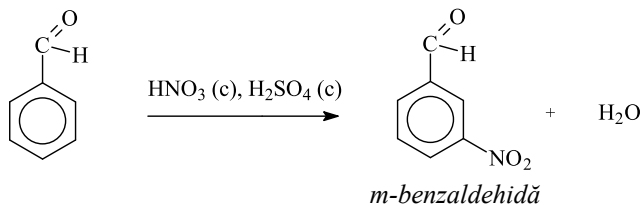


În procesul reacției intermediar se formează imina benzaldehidei care, spre deosebire de iminele alifaticе, nu se poate polimeriza, și două molecule de imină formată se condensează cu o moleculă de benzaldehidă:





• **Reacții de substituție electrofilă în inelul aromatic.** Pentru aldehydele aromatice sunt caracteristice reacții cu participarea inelului aromatic. Acestea sunt reacții de substituție electrofilă (sulfonare, halogenare, nitrare etc.). Grupa carbonil este un substituent de ordinul II care dezactivează inelul benzenic și orientează substituția în poziția *meta*:



### 17.3. Importanța aldehydelor și cetonelor. Utilizarea

Aldehidele și cetonelile sunt importante pentru chimia organică de sinteză datorită reactivității mari a grupei carbonil și reacțiilor numeroase la care participă.

Cetonele inferioare sunt substanțe polare, care dizolvă o mare varietate de substanțe organice polare și nepolare. Se utilizează ca solvenți în laboratoare, industrie și în alte domenii.

**Metanalul sau formaldehida**  $\text{CH}_2\text{O}$  se obține industrial prin oxidarea catalitică a metanolului. Este un gaz cu miros pătrunzător, sufocant, solubil în apă și alcool. Soluția apoasă de 40 % este numită formol sau formalină și conține molecule de formaldehydă hidratată și de polimeri inferiori hidratați numiți polioximetilene.

Aldehida formică se folosește la obținerea fenoplastelor, rășinilor carbamidice, coloranților și medicamentelor, la conservarea preparatelor anatomice datorită denaturării proteinelor. Folosirea în calitate de conservant este în declin, întrucât s-a dovedit a fi cancerigenă.

**Etanalul (acetaldehydă)** este folosită la obținerea acidului acetic, acetatului de etil. De asemenea este transformată în aldol, care se reduce la

1,3-butilenglicol sau se deshidratează la aldehydă crotonică ce se hidrogenează catalitic la alcool *n*-butilic.

**Clorarul**,  $\text{Cl}_3\text{C-CHO}$ , se obține prin clorurarea acetaldehidei. Cu apa formează un hidrat cristalizat stabil. Prin condensarea cu clorobenzen formează DDT (în prezența  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). În prezența aerului și a luminii se descompune. Are efect hipnotic, sedativ, anticonvulsiv și analgezic.

**Heptanalul**,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{-CHO}$ , este folosit în parfumerie.

Aldehidele cu catena din 8-10 atomi de C se obțin pe cale de sinteză în scopul folosirii lor în parfumerie.

**Benzaldehida**,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CHO}$ , se obține industrial prin hidroliza clorurii de benziliden sau prin oxidarea catalitică directă a toluenului cu aer, cu o conversie de 10-20 %.

În natură se găsește în migdale amare, sub forma glicozidului amigdalina (o combinație cu acid cianhidric și două molecule de glucoză). Având miros de migdale amare, benzaldehida se folosește în parfumerie. Este un intermediar în diverse sinteze organice (de exemplu, a unor coloranți).

**Propanona (acetona)**  $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_3$ , se obține industrial prin oxidarea izopropilbenzenului. Este un lichid incolor, inflamabil, cu miros aromat, solubil în apă. Acetona este materia primă pentru obținerea metacrilatului de metil, diacetanalcoolului, oxidului de mesitol, cetenei și bisfenolului A. Este folosită ca solvent pentru acetatul de celuloză, nitroceluloză, acetilenă etc.

## 18. ACIZII CARBOXILICI ȘI DERIVAȚII LOR FUNCȚIONALI

Acizii carboxilici sunt compuși organici ce conțin grupa carboxil  $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$ , legată de catena unei hidrocarburi saturate, nesaturate sau aromatice.

În funcție de numărul de grupe carboxilice din moleculă, deosebim acizi mono-, di- și tri-carboxilici, iar după structura radicalului se împart în alifatici, aromatici și heterociclici.

Conform sistemului de nomenclatură recomandat de IUPAC, denumirea acizilor se obține prin adăugarea sufixului *-oic* la numele catenei principale a moleculei, în care se include și atomul de carbon al grupei carboxil. Deseori sunt folosite și denumirile triviale ale acizilor organici.

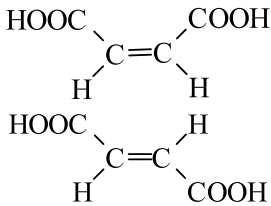
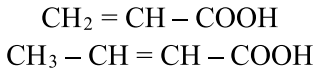
Cei mai importanți reprezentanți inferiori ai acizilor carboxilici vezi în continuare.

### Acizii monocarboxilici saturați:

$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	Acidul formic (metanoic)
$\text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	Acidul acetic (etanoic)
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	Acidul propionic (propanoic)
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	Acidul butiric (butanoic)
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	Acidul valerianic (pentanoic)
$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	Acidul capronic (hexanoic)

### Acizii dicarboxilici alifatici:

HOOC-COOH	Acidul oxalic (etandioic)
HOOC-CH <sub>2</sub> -COOH	Acidul malonic (propandioic)
HOOC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	Acidul succinic (butandioic)
HOOC-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -COOH	Acidul glutaric(pentandioic)

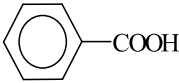
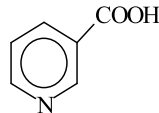
**Acizi alifatici nesaturați:**


Acidul acrilic (propenoic)

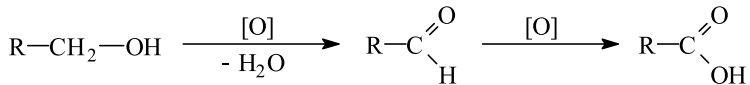
Acidul crotonic (2-butenoic)

Acidul maleic (cis-butendioic)

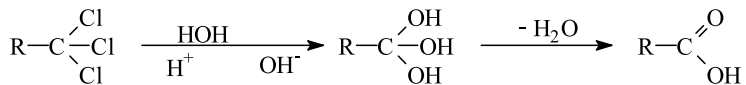
Acidul fumaric (trans-butendioic)

**Acizi aromatici și heterociclici:**

*Acidul benzoic*

*Acidul nicotinic*
**18.1. Acizii monocarboxilici**
**18.1.1. Metode de obținere**

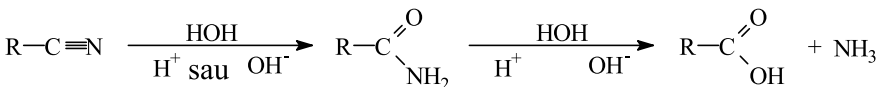
• **Oxidarea alcoolilor primari și aldehydelor.** Se obțin acizi cu un număr de atomi de carbon egal cu cel al compusului inițial:



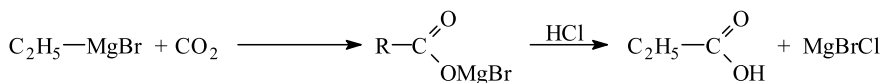
• **Hidroliza compușilor trihalogați vicinali.** Reacția are loc în condiții de cataliză acidă sau basică. Intermediar se obține un *ortoacid* care, eliminând o moleculă de apă, dă un acid carboxilic:



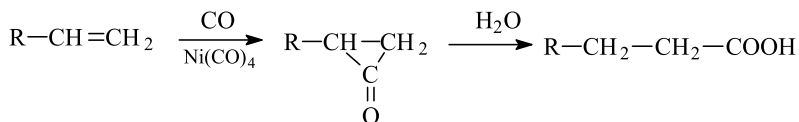
• **Hidroliza nitrililor.** Nitrilii, care inițial se obțin prin reacții de substituție nucleofilă din derivați halogenați, se hidrolizează la început în amide, care în continuare se transformă în acizi:



• **Reacția compuşilor organomagnezieni cu dioxidul de carbon.** Inițial se formează săruri mixte din care, prin tratare cu acizi minerali, se pun în libertate acizi carboxilici:

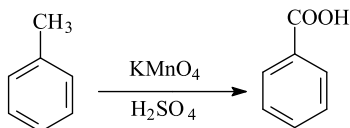


• **Metoda carbonilării alchenelor (sinteze Reppe).** Alchenele adăuionează oxid de carbon în prezența tetracarbonilului de nichel, formând un produs ciclic intermediar. Prin descompunerea cu apa acesta trece în acizi:

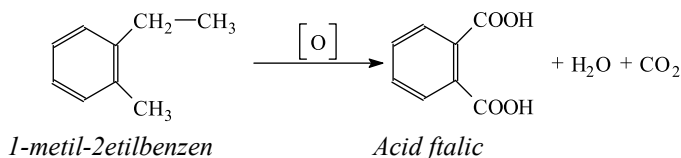


• **Acizii carboxilici din seria aromatică** se pot obține și prin oxidarea hidrocarburilor aromatice cu catenă laterală.

Cu permanganatul de potasiu în mediu de acid sulfuric, toluenul este oxidat până la acid benzoic:



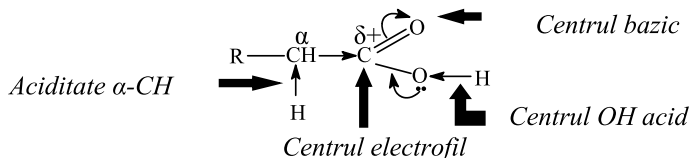
Când catena are mai mulți atomi de carbon, este atacat atomul cel mai apropiat de inelul benzenic:



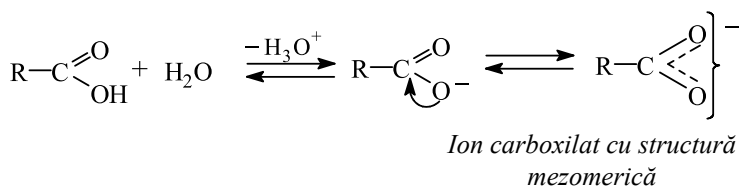
### 18.1.2. Proprietățile fizice și chimice

Termenii inferiori cu (C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>) ai seriei omoloage a acizilor monocarboxilici saturați sunt lichizi la temperatura obișnuită, iar cei superiori (începând cu C<sub>12</sub>) solizi. Termenii mai inferiori (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) au un miros înțepător, cei mijlocii (C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>) neplăcut, iar cei superiori sunt inodori. Temperaturile de topire cresc odată cu creșterea maselor moleculare. Temperaturile de topire ale termenilor cu număr par de atomi de carbon au valori mai ridicate decât omologii vecini inferiori și superiori, cu număr impar.

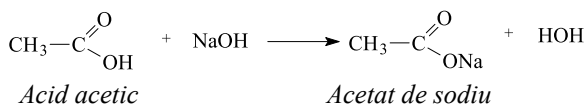
Pentru acizii monocarboxilici saturați sunt caracteristice numeroase reacții de modificare a grupeii carboxil, de descompunere termică, de substituție la carbonul  $\alpha$ , datorită apariției centrelor de reactivitate în moleculă:



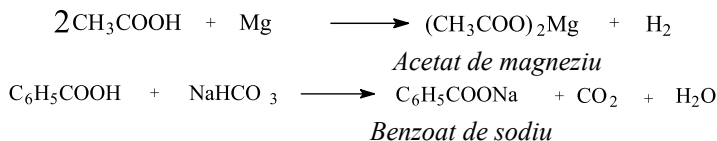
– **Aciditatea.** Datorită conjugării p,  $\pi$  —  $\text{C}=\overset{\delta-}{\text{O}}$ —H are loc delocalizarea densității electronice, ceea ce conduce la mărirea gradului de disociere și apariția unui anion stabil (anionul de carboxilat) în care sarcina negativă este repartizată în măsură egală între atomii de oxigen. Din această cauză acizii carboxilici au o aciditate mărită față de alcooli și fenoli:



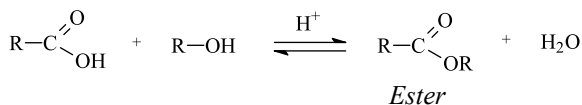
Acizii carboxilici formează săruri cu baze:

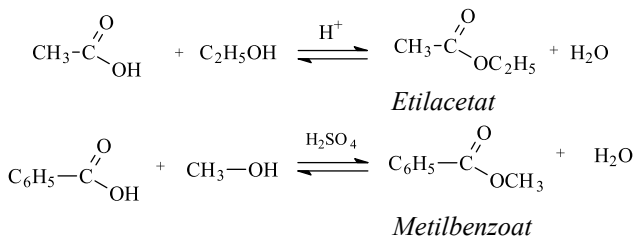


Săruri se formează și la interacțiunea acizilor carboxilici cu metale, oxizii metalelor sau săruri bazice:



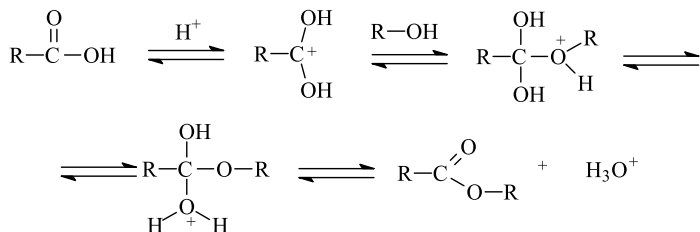
– **Reacții de esterificare.** Acizii carboxilici reacționează cu alcoolii, în prezență de acizi minerali, formând esteri:



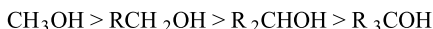


Reacția de esterificare este un proces reversibil. Echilibrul poate fi deplasat spre dreapta prin luarea în exces a unuia dintre reactanți sau prin izolarea apei din amestecul reactant.

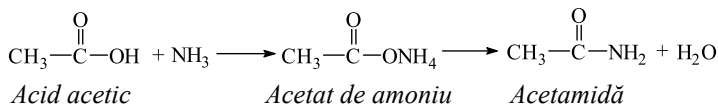
Mecanismul esterificării este o reacție de substituție nucleofilă catalizată de acizi:



Prezența grupelor voluminoase la centrul reactant creează dificultăți sterice. Reactivitatea alcoolilor și acizilor în această reacție scade în următoarea ordine:

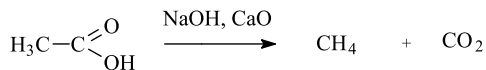


– **Reacții de amidare.** Transformarea directă a acizilor carboxilici în amide la interacțiunea lor cu amoniac sau amine este un proces dificil. Transferul protonului de la acid la azot decurge mai ușor decât atacul nucleofil al grupei carboxil de către amoniac. De aceea intermediar se formează sarea de amoniu care, la încălzire puternică (220 °C), elimină apa și se transformă în amide:



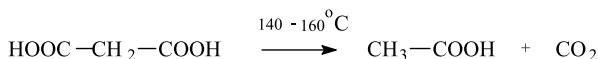
– **Reacții de decarboxilare.** În funcție de natura lor, acizii carboxilici se pot descompune prin simplă încălzire sau prin încălzirea sărurilor de sodiu în prezența de oxid de calciu, cu formarea de hidrocarburi și punerea

în libertate a dioxidului de carbon. Astfel de transformări se numesc reacții de decarboxilare:

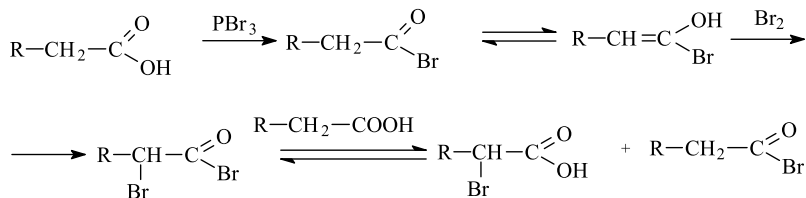


Sărurile de calciu încălzite singure trec în cetone (vezi tema Compuși carbonilici).

Decarboxilarea acizilor carboxilici are loc mai ușor, dacă în poziția  $\alpha$  se găsește o grupă cu efect inductiv negativ ca:  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COH}$ ,  $-\text{CN}$ , de exemplu, la acidul malonic și derivații săi:



– **Reacții la atomul de carbon  $\alpha$ .** În prezența unei cantități mici de fosfor roșu, acizii alifatici se clorurează sau bromurează exclusiv în poziția  $\alpha$  (*metoda Hell-Volhard-Zelinski*). Mai întâi se formează halogenura de acil, care rapid se enolizează, apoi adăunează halogen. În urma unei succesiuni de reacții se formează acidul  $\alpha$ -halogenat. De exemplu, bromurarea:



În ultimul stadiu are loc un schimb cu acidul carboxilic cu formarea acidului  $\alpha$ -bromurat și a bromurii acidului, care reia șirul de reacții de la etapa a doua.

### 18.1.3. Reprezentanții mai importanți

**Acidul formic** sau *metanoic*,  $\text{HCOOH}$ . Se găsește în furnicile roșii unde și a fost descoperit încă în sec. XVII și în urzici.

Este un lichid incolor, cu miros înțepător și acțiune iritantă asupra pielii. Când este anhidru, acționează asupra pielii ca și acidul sulfuric. Are o constantă de aciditate ( $K_a = 2,4 \cdot 10^{-4}$ ) mai mare decât omologii săi.

Este un bactericid asemănător cu aldehida formică. Se utilizează în tăbăcărie, la decalcifierea pieilor, și în industria textilă ca mordant auxiliar.

**Acidul acetic** sau *etanoic*, rezultă ca soluții apoase diluate (3-15 %) la fermentarea oxidativă a soluțiilor diluate de etanol cu ajutorul bacteriilor



*Micoderma aceti*, care se găsește în aer. Oxidarea este catalizată de enzima alcooloxidaza, biocatalizator prezent în cultura de bacterii.

Industrial se poate obține și prin oxidarea acetaldehidei, folosind în calitate de catalizator acetatul de mangan, cobalt sau cupru. Acetaldehida, la rândul său, rezultă prin adiția apei la acetilenă, iar cea pură din metanol și oxid de carbon. În trecut se obținea prin distilarea lemnului.

Acidul acetic anhidru, numit glacial întrucât se solidifică la temperatura ambiantă, are acțiune caustică. Este folosit în sinteza organică, ca solvent în industria farmaceutică și alimentară.

**Acidul izovalerianic**,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$ , și acidul etil-metil-acetic  $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{COOH}$ , sunt izomeri conținuți în planta *Valeriana officinalis*. Datorită acțiunii sedative, se folosesc în terapeutică, în stare liberă sau sub formă de săruri.

**Acidul benzoic** (benzencarboxilic)  $\text{C}_6\text{H}_5-\text{COOH}$ , se găsește în rășini vegetale. Cristalizează sub formă de foițe albe care sublimază înainte de topire. Se obține industrial prin oxidarea toluenului în fază lichidă, folosind catalizator de cobalt, sau prin hidroliza feniltriclorometanului.

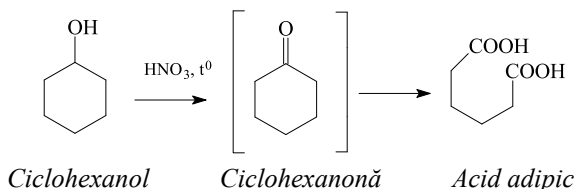
Acidul benzoic sau sarea de sodiu se folosește ca dezinfectant, conservant pentru alimente și în tehnologia farmaceutică. Este materie primă pentru sinteza clorurii de benzoil.

## 18.2. Acizii dicarboxilici

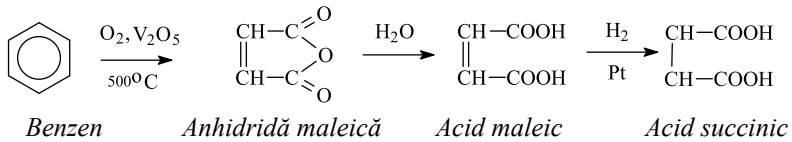
### 18.2.1. Metode de obținere

Pentru obținerea acizilor dicarboxilici se utilizează unele dintre reacțiile generale de obținere a acizilor monocarboxilici, cu condiția ca grupele funcționale, ce se transformă în grupe carboxil, să existe de două ori în moleculă. De exemplu, oxidarea glicolilor primari și a compușilor decarbonilici sau prin saponificarea dinitrililor.

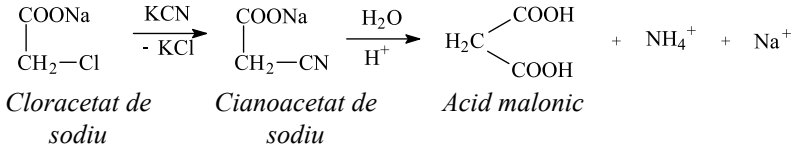
• **Oxidarea alcoolilor ciclici** sau a cetonelor ciclice cu acid azotic sau permanganat de potasiu:



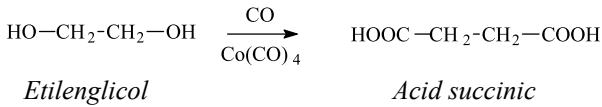
• **Oxidare urmată de hidratare și hidrogenare:**



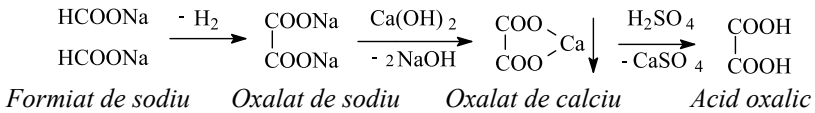
• **Din halogenacizi prin transformarea în nitrili:**



• **Carbonilarea diolilor:**

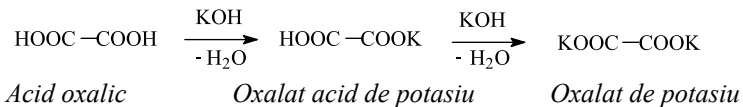


Acidul oxalic se obține prin calcinarea formiatului de sodiu cu NaOH la 360 °C:

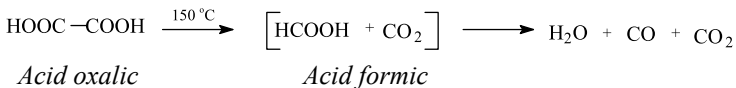


**18.2.2. Proprietățile fizice și chimice**

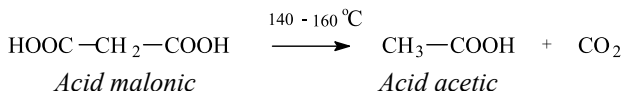
Acizii dicarboxilici intră în reacții caracteristice grupei carboxil cu formare de săruri, esteri, amide etc. Reacțiile acizilor dicarboxilici decurg în două etape cu formarea intermediară a derivaților acizi, de exemplu:



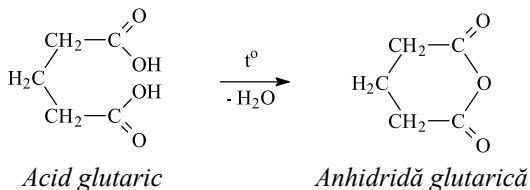
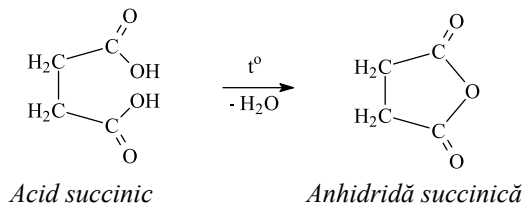
Caracteristică pentru acizii dicarboxilici este comportarea lor termică, care depinde de poziția reciprocă a celor două grupe carboxil. Acizii cu doi și trei atomi de carbon se supun decarboxilării:



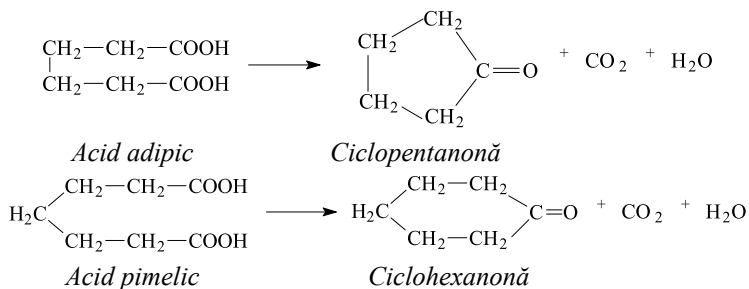
Acidul malonic se descompune la 140°-160 °C:



Acizii butan- și pentandioici se deshidratează, trecând în anhidride interne ciclice (cu cicluri stabile de cinci și, respectiv, șase atomi):



Acizii hexan- și heptandioici la încălzire elimină dioxid de carbon și apă cu formarea de cetone ciclice:



### 18.2.3. Reprezentanții mai importanți

**Acidul oxalic, 1,2-dicarboxilic**, este răspândit în materiile vegetale sub formă de săruri de calciu sau potasiu, mai ales sub formă de sare acidă de potasiu, numită sare de măcriș. Oxalatul de calciu se depune uneori din urină, în urma unor tulburări ale metabolismului, cu formare de calculi sau litiază.

Acidul oxalic este folosit în chimia analitică, în alcalimetrie și la determinarea cantitativă a calciului. Este toxic și coroziv.

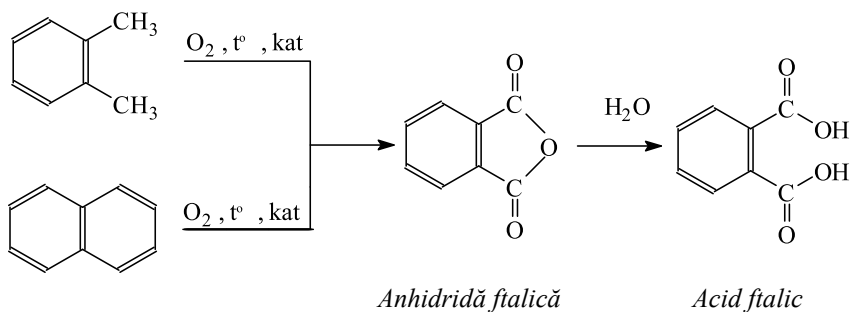
**Acidul malonic**, *1,3-dicarboxilic*, se găsește ca sare de calciu în sfecla-de-zahăr. Se poate obține prin tratarea sării de sodiu a acidului monocloracetic cu cianură de sodiu și saponificarea nitritului rezultat.

Datorită reactivității ridicate a atomilor de hidrogen din grupa metilen, esterii acidului malonic se folosesc în diferite sinteze organice.

**Acidul succinic**, *1,4-dicarboxilic*, se conține în cantități mici în organismele vii. În cantități mai mari a fost pus în evidență în chihlimbar. Se poate obține prin hidrogenarea acidului maleic. Este folosit în sinteza organică.

**Acidul adipic**, *1,6-dicarboxilic*, se obține industrial prin oxidarea ciclohexanolului sau ciclohexanonei cu acid azotic. Este folosit la obținerea poliamidelor, prin policondensarea cu diamine alifatică, din care se obțin fibre și fire. Esterii săi sunt folosiți ca lubrifianți și ca plastifianți (pentru policlorura de vinil).

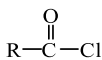
**Acidul ftalic**, *benzen o-dicarboxilic*, a fost obținut prima dată de Laurent (1883) din naftalină sau din o-xilen:



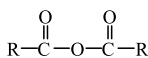
Prin acest procedeu se obține direct anhidrida ftalică – punctul de plecare al tuturor derivaților acidului ftalic.

**Acidul tereftalic**, *benzen p-dicarboxilic*, se obține din p-xilen prin oxidare cu aer, în fază lichidă. Este folosit ca materie primă pentru obținerea fibrelor sintetice (terilen, lavsan).

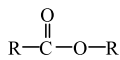
## 19. DERIVAȚII FUNCȚIONALI AI ACIZILOR CARBOXILICI



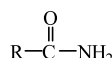
Cloranhidride



Anhidride



Esteri

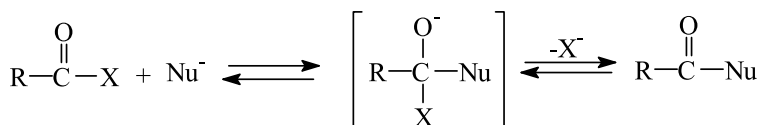


Amide

Toate aceste substanțe conțin radicalul acil  $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}$  și pot fi obținute din compușii de tipul  $\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{X}$ , unde X este substituentul care se deplasează sub forma de anion  $\text{X}^-$  sau de acid conjugat HX. Ca rezultat are loc substituția particulei X printr-o altă grupă nucleofilă Nu, unde Nu poate fi:  $\text{OH}^-$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{RCOO}^-$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{RO}^-$ . Reacțiile de substituție la acizii carboxilici și la derivații lor funcționali se mai numesc *reacții de acilare*, deoarece în toate aceste reacții cu nucleofilul se leagă un radical acil.

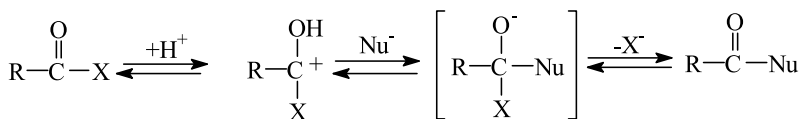
Reacțiile  $\text{S}_{\text{N}}$  decurg doar în cazul când sunt respectate două condiții:

a) substratul este atacat de un nucleofil puternic iar grupa deplasată (care este  $\text{X}^-$ ) este ușor deplasabilă (slabă ca nucleofil și ca bază):



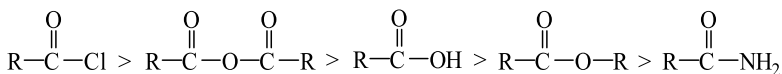
*Substrat      Nucleofil      Produs intermediar instabil      Produs de substituție de adiție*

b) dacă reacția  $\text{S}_{\text{N}}$  are loc în condiții de cataliză acidă:



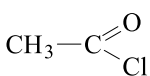
*Substrat                      Carbocation                      Produs intermediar                      Produs de substituție*

Derivații funcționali, inclusiv acizii carboxilici, după reactivitatea lor chimică pot fi aranjați în șirul următor:

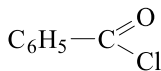


## 19.1. Halogenurile acizilor carboxilici (halogenanhidride)

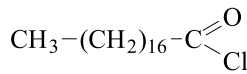
Denumirile halogenurilor acizilor, halogenurile de acil, derivă de la numele acizilor carboxilici. De exemplu:



*Clorură de acetil*

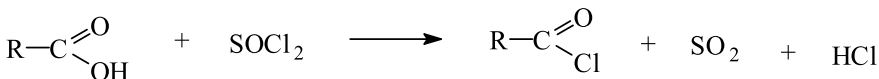
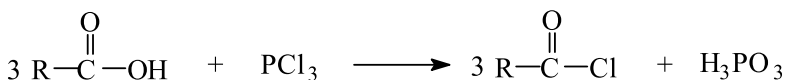


*Clorură de benzoil*

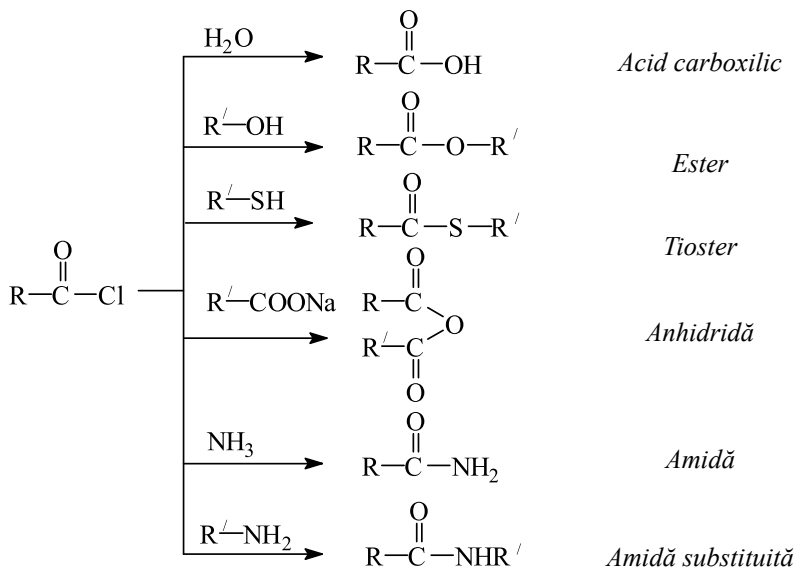


*Clorură de stearoil*

Cloranhidridele, cei mai activi dintre derivații funcționali ai acizilor carboxilici în reacțiile de acilare, se obțin prin tratarea acizilor cu cloranhidride anorganice:



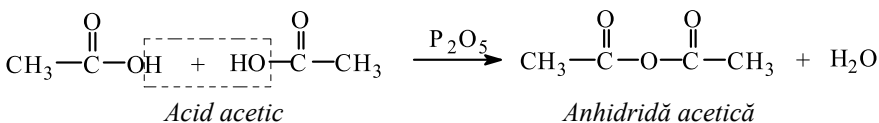
Atomul de halogen din clorurile acizilor fiind foarte reactiv poate fi substituit cu diferite grupe de atomi, din care cauză cloranhidridele acizilor carboxilici sunt folosite la obținerea celorlalți derivați funcționali ai acizilor, în special a anhidridelor, esterilor, amidelor etc.:



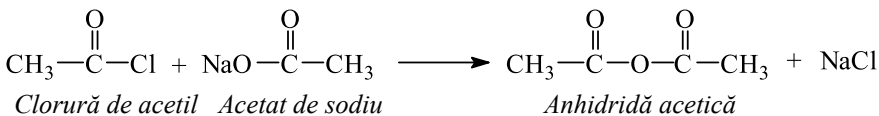
Substituirea unui atom de hidrogen dintr-o moleculă organică cu o grupă acil, proces numit acilare, se aplică uneori pentru a bloca funcțiile hidroxil și amină, protejându-le în timpul unor reacții chimice energice ca oxidarea și alte reacții de degradare. Prin hidroliza ulterioară se pun în libertate grupele funcționale inițiale.

## 19.2. Anhidridele acizilor carboxilici

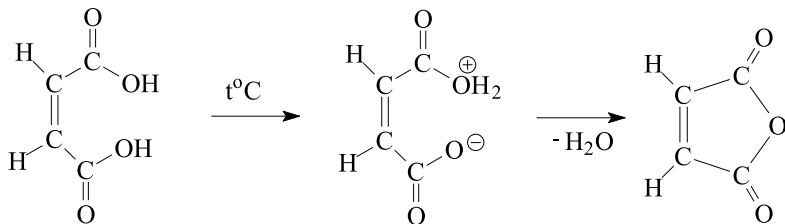
Anhidridele acizilor carboxilici pot fi considerate ca provenind prin eliminarea unei molecule de apă de la două grupe carboxil ale aceluiași acid sau ale acizilor diferiți (anhidride mixte). De aceea, denumirea lor derivă de la acizii corespunzători. De exemplu, anhidrida acidului acetic – anhidrida acetică:



În scopuri preparative, anhidridele se obțin din cloranhidride la interacțiunea lor cu sărurile acizilor carboxilici:



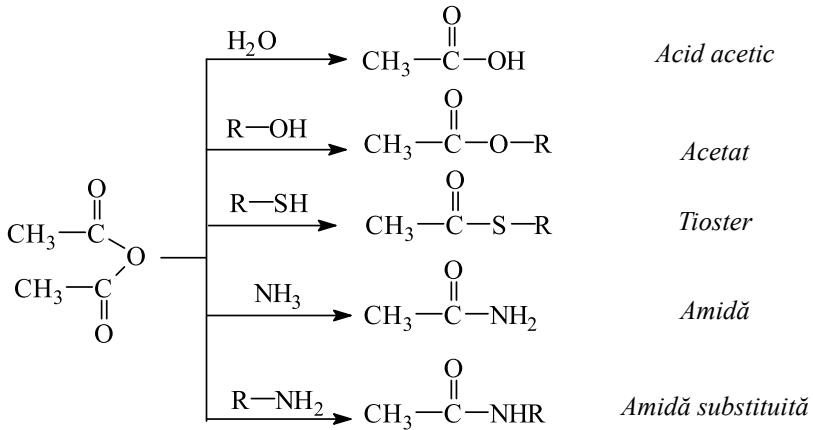
Anhidridele ciclice rezultă din încălzirea acizilor dicarboxilici. Reacția este autocatalizată și favorizată entropic de ciclizare:



Sunt stabile anhidridele cu cicluri din cinci sau șase atomi.

Anhidridele acizilor carboxilici, ca și halogenanhidridele, sunt agenți puternici de acilare.

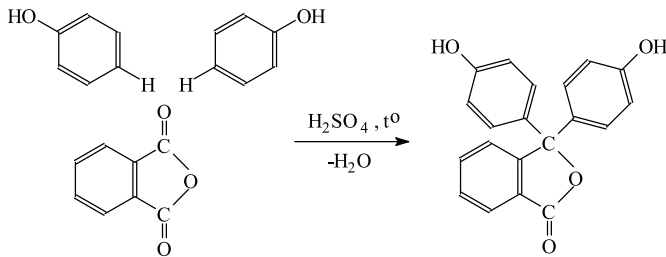
Reacțiile de acilare decurg în condițiile catalizei acide și bazice sau fără catalizator:



### Anhidridă acetică

Anhidridele acizilor carboxilici, ca și cloranhidridele, sunt folosite în sinteza organică pentru acilarea unor hidrocarburi aromatice în condițiile reacției Friedel Crafts.

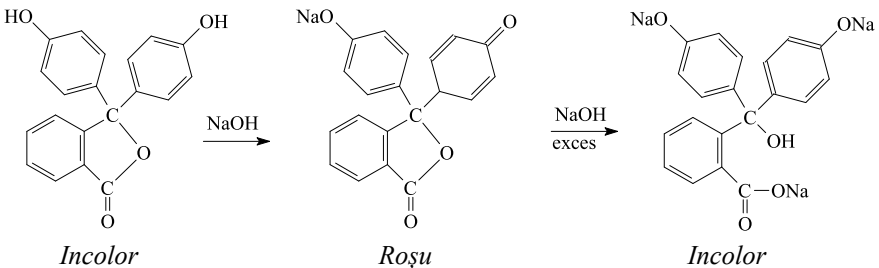
Anhidrida ftalică, datorită grupelor CO deosebit de reactive, se condensează cu fenolul, în prezența clorurii de zinc, formând fenolftaleina:



Anhidridă ftalică

Fenolftaleină

Fenolftaleina este incoloră până la pH=8,2 când trece în roșu-violet și rămâne colorată până la pH=9,6:



Incolor

Roșu

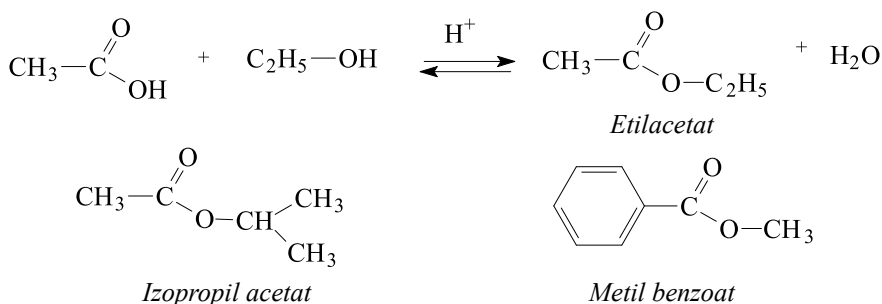
Incolor



Anhidrida ftalică este folosită și la obținerea de rășini alchidice și de esteri (dibutil și dioctil ftalat), întrebuințate ca plastifianți pentru produși macromoleculari.

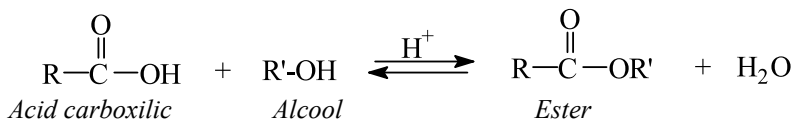
### 19.3. Esterii acizilor carboxilici

**Esterii** sunt compuși organici care rezultă prin eliminarea unei molecule de apă între un acid carboxilic și un alcool. De aceea pot fi considerați ca *săruri* și pot fi denumiți utilizând denumirile anionului și radicalului din alcool, de exemplu:



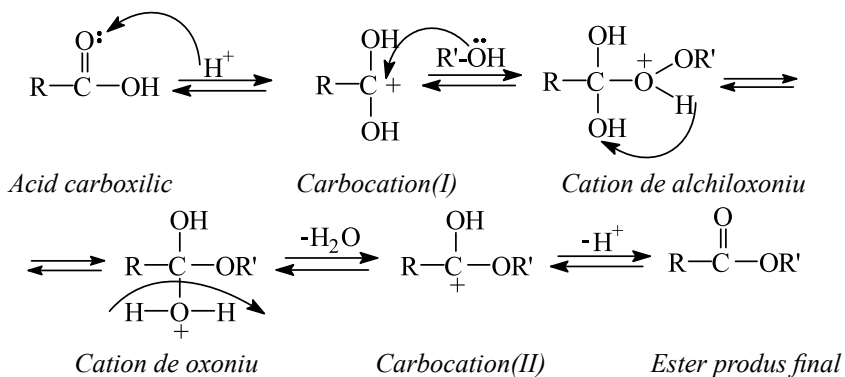
#### 19.3.1. Obținere și proprietăți

Reacția dintre acizii carboxilici și alcoolii este una dintre cele mai importante reacții de substituție nucleofilă și duce la formarea esterilor (reacția de acilare). Este catalizată de acizi minerali ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HCl}$ ) și decurge reversibil (reacția inversă – hidroliza esterilor):



Rolul catalizatorului acid constă în amplificarea electrofilității atomului de carbon carbonilic pe calea protonizării acidului cu formarea carbocatiionului.

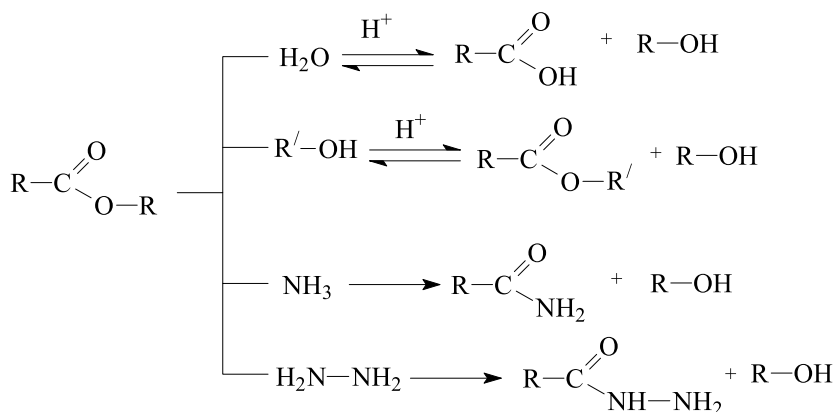
Studiile cinetice au arătat că reacția de esterificare decurge după următorul mecanism: inițial protonul atacă atomul de oxigen al grupei carbonil polarizată, cu formarea unui carbocation. Acesta reacționează cu alcoolul, după care se produce o transprotonare: are loc eliminarea apei și protonului cu formarea esterului.



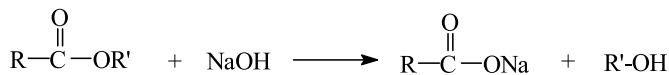
Reacția este reversibilă, de aceea mecanismul poate fi prezentat printr-o schemă comună, deoarece hidroliza prezintă o reacție inversă esterificării. Viteza reacției depinde de structura alcoolului, legată de aspecte spațiale. Alcoolii primari se acilează mai ușor ca cei secundari, iar cei terțieri practic nu participă în reacție.

*Esterii suferă reacții de substituție nucleofilă* caracteristice pentru derivații funcționali ai acizilor carboxilici. Atacul are loc la atomul de carbon carbonilic, deficitar în electroni, și are ca rezultat înlocuirea grupei  $-\text{OR}$  cu grupele  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}'$ ,  $-\text{NH}_2$  sau  $\text{NHR}'$ .

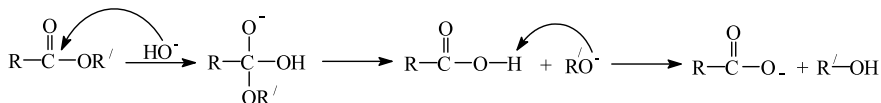
Astfel, moleculele esterilor se pot scinda sub acțiunea apei (în mediul acid), hidroxizilor alcalini sau amoniacului (aminelor) cu formarea de acizi, săruri sau amide:



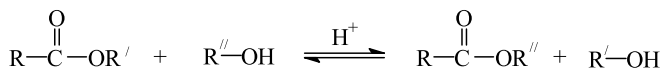
Hidroliza esterilor în mediul acid, cum s-a menționat anterior, este o reacție reversibilă, dar în mediu bazic este p-reacție totală:



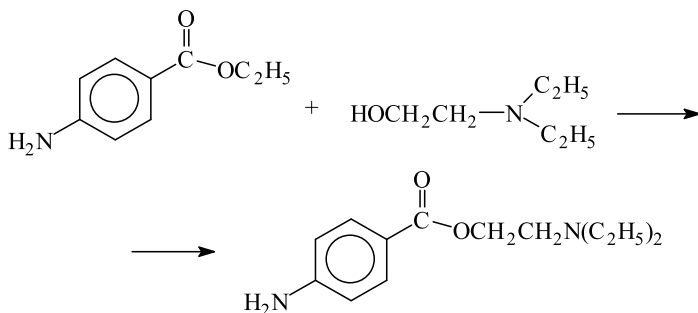
Hidroliza esterilor în mediu bazic este o reacție de substituție nucleofilă bimoleculară:



Încălzirea esterilor cu alcoolii, în prezența acizilor sau alcoxizilor catalizatori, duce la transesterificare, de exemplu:



Cu ajutorul acestei reacții se obține cunoscutul anestezic novacaina din esterul etilic al acidului p-aminobenzoic:



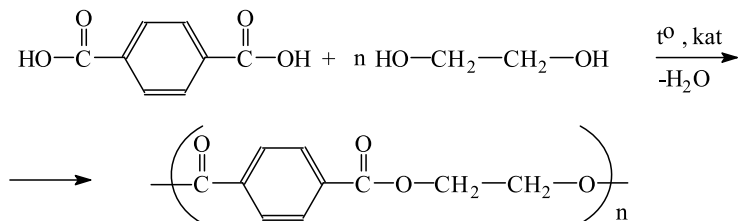
*Ester dietilaminoetilic al APAB (novocaina)*

### 19.3.2. Reprezentanți principali. Importanța

**Esterii acizilor monocarboxilici inferiori** ca *acetatul de etil*, *de butil* și *de amil*, obținuți prin esterificarea alcoolilor cu acid acetic, sunt produse lichide ce se folosesc ca solvenți pentru lacuri de nitroceluloză.

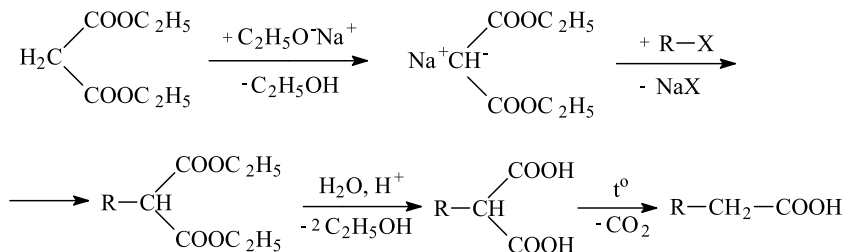
Unii esteri se folosesc ca *esențe de fructe* precum *formiatul de etil* cu miros de rom, *butiratul de etil* cu miros de ananas, *butiratul de amil* cu miros de mere. *Acetatul* și *propionatul de benzil*, utilizați în parfumerie, au miros de iasomie.

**Poliesterii** rezultă prin esterificarea unui acid dicarboxilic cu un alcool polihidroxilic. De exemplu, prin esterificarea acidului tereftalic cu etilen-glicol se obține *polietilentereftalatul*, utilizat pentru obținerea fibrelor sintetice (lavsan, terilen):

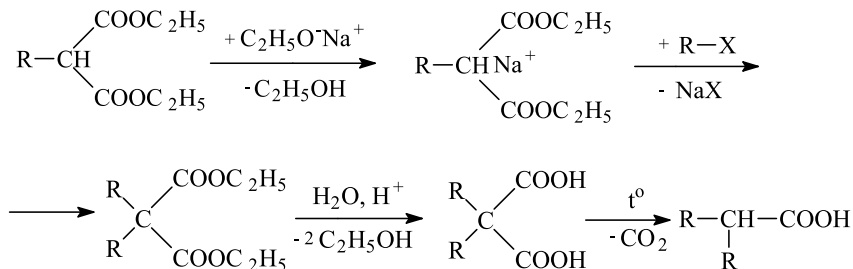


Malonatul de etil,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OOC}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ , sau *esterul malonic*, este un lichid incolor cu miros plăcut. Atomii de hidrogen ai grupei  $\text{CH}_2$  au o reactivitate deosebită. Prin tratare cu sodiu metallic sau cu etoxid de sodiu, unul dintre atomii de hidrogen ai grupei metilen se înlocuiește prin sodiu, obținându-se *esterul malonic sodat*. Acesta reacționează cu combinațiile halogenate și dă derivați ai esterului malonic, substituiți la carbon, folosiți pentru sinteza acizilor mono- și dicarboxilici.

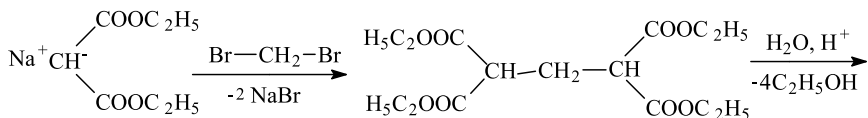
**a. Sinteza acizilor monocarboxilici:**

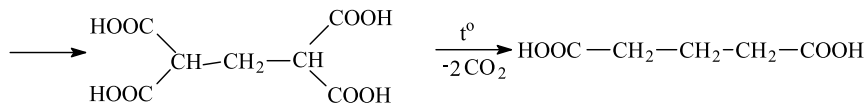


**b. Sinteza acizilor monocarboxilici cu catenă ramificată:**



**c. Sinteza acizilor dicarboxilici:**



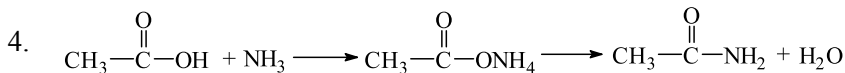
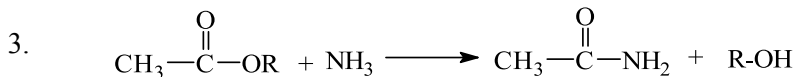
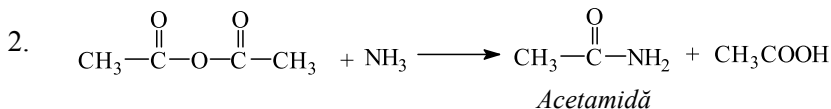
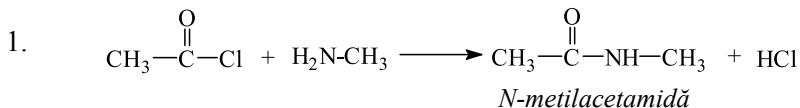


### 19.4. Amidele acizilor carboxilici

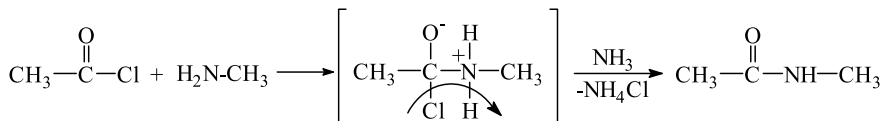
**Amidele** sunt derivați ai acizilor carboxilici, rezultați prin înlocuirea grupei OH cu grupa NH<sub>2</sub>. Pot fi considerate, de asemenea, derivați acilați ai amoniacului.

Denumirea lor se obține prin adăugarea sufixului *amidă* la rădăcina denumirii acidului de la care derivă. De exemplu, formamidă, acetamidă, benzamidă. Amidele primare pot fi substituie la atomul de azot cu diferiți radicali, obținându-se amide substituie.

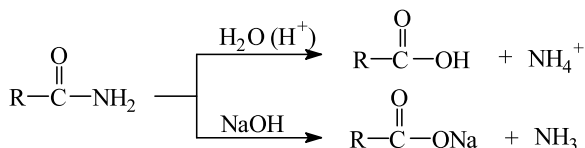
Amidele pot fi obținute prin reacția amoniacului sau aminelor cu clorurile acizilor, anhidridele acizilor, acizii carboxilici sau esterii lor:



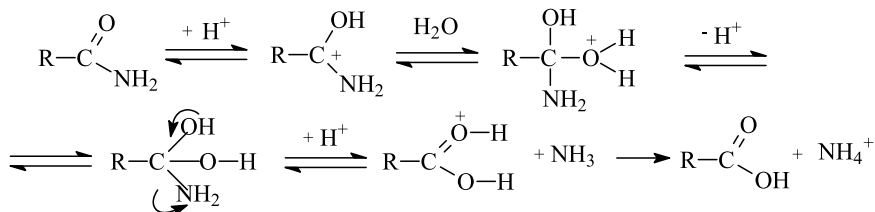
Aceste reacții decurg după un mecanism de substituție nucleofilă:



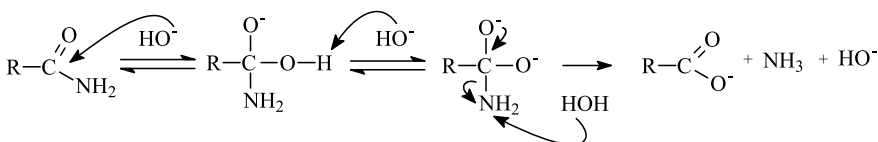
Proprietatea principală a amidelor este hidroliza lor în mediu acid și bazic:



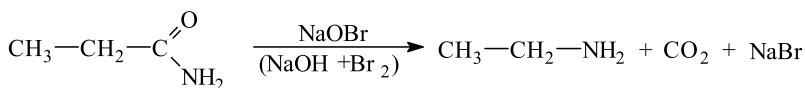
*Mecanismul hidrolizei în mediul acid* este similar cu cel al hidrolizei esterilor. Apa acționează ca un nucleofil, atacând amida protonată. Grupa fugace este amoniacul sau o amină (sub formă de sare):



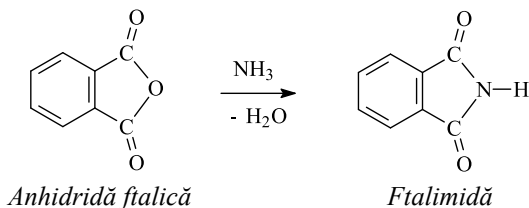
În mediu bazic, ionii hidroxil acționează ca nucleofil și ca baze. În prima etapă, un ion hidroxil atacă atomul de carbon carbonilic din grupa amidei. În etapa a doua, un ion hidroxil înlătură un proton cu formarea unui dianion. În ultima etapă, dianionul eliberează o moleculă de amoniac sau de amină. Concomitent are loc transferul unui proton din apă și eliberarea catalizatorului:



Sub acțiunea hipocloritului sau hipobromitului de sodiu, amidele suferă degradarea Hofmann: transformarea lor în amine primare cu un atom de carbon mai puțin în moleculă:

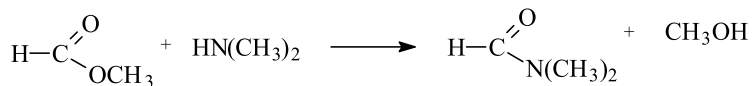


De la acizii dicarboxilici sau anhidridele lor se pot obține imide ciclice. Mai ușor se formează imide cu ciclul pentaatomic:



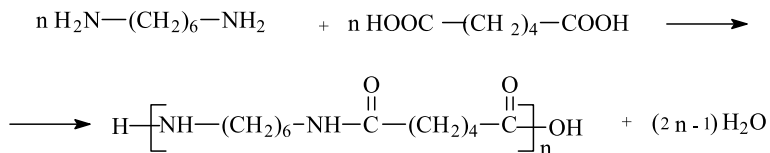
**Reprezentanți.** *Dimetilformamida*,  $\text{HCO-N}(\text{CH}_3)_2$ , este un lichid incolor miscibil cu apa și cu compuși organici. Solvent aprotic polar, foarte

bun pentru reacțiile  $S_N2$ . Se obține prin reacția dimetilaminei cu formiatul de metil:

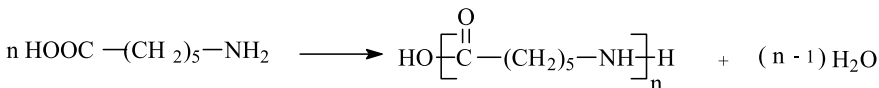


**Poliamidele** sunt produse macromoleculare în care grupa  $-\text{CO}-\text{NH}-$  alternează cu grupele  $-\text{CH}_2-$  în număr de cel puțin patru. De exemplu:

– Policondensarea acizilor dicarboxilici cu diamine, cum este acidul adipic și hexametilendiamina, când rezultă produsul numit nailon-66:



– Policondensarea aminoacizilor, de exemplu a acidului  $\epsilon$ -aminocaproic:

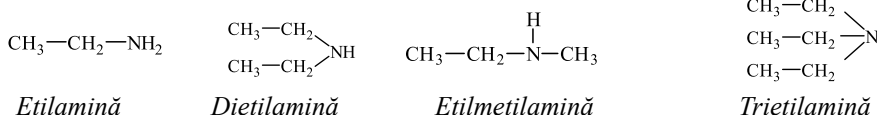


Din poliamide se obțin, prin filare din topitură, fibre rezistente mecanic datorită legăturilor de hidrogen ale grupelor  $-\text{C}=\text{O}$  și  $-\text{NH}$ . Poliamidele se folosesc și ca mase plastice.

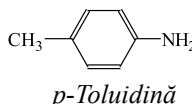
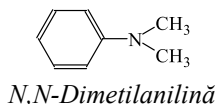
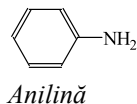
## 20. AMINE

**Aminele** se pot considera derivați ai amoniacului în care atomii de hidrogen sunt înlocuiți prin radicali organici. Se disting **amine primare**,  $RNH_2$ , care provin prin înlocuirea unui singur atom de hidrogen, **amine secundare**,  $R_2NH$  – prin înlocuirea a doi atomi de hidrogen, și **amine terțiare**,  $R_3N$  – prin înlocuirea a trei atomi de hidrogen.

Denumirea aminelor se obține folosind sufixul *amină*, precedat de denumirea radicalului sau al hidrocarbunii de la care derivă:



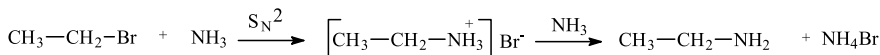
Aminele aromatice, la care atomul de azot este legat direct de un nucleu aromatic, sunt denumite ca derivați ai celei mai simple amine aromatice – *anilina*:



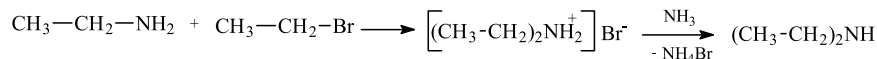
## 20.1. Metode de obținere

• *Alchilarea amoniacului și aminelor*

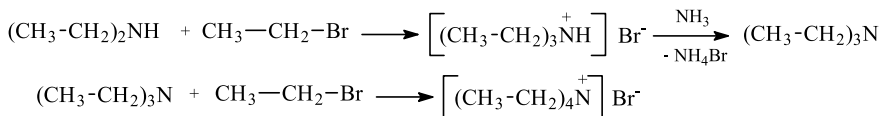
a) Prin alchilarea amoniacului cu un compus halogenat se obține un amestec de amine primară, secundară, terțiară și sarea de amoniu (reacția Hofmann, 1850). De exemplu, în reacția amoniacului cu bromura de etil intermediar se formează bromura de etilamoniu care, în exces de amoniac, dă amina primară și sarea de amoniu:



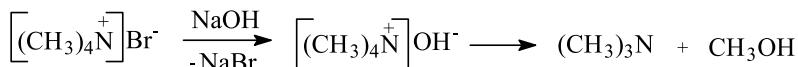
În mod asemănător se formează în continuare dietilamina, trietilamina și chiar bromura de tetraetilamoniu:



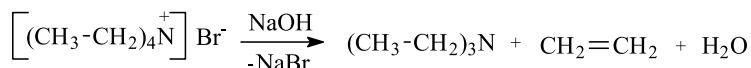




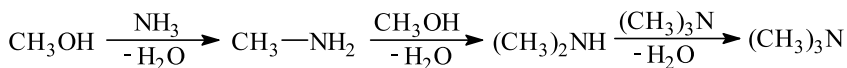
În caz de exces de amoniac, în amestecul de amine predomină amina primară, iar dacă halogenura de alchil este luată în exces predomină sarea cuaternară de amoniu. Randamentul aminei terțiare poate fi mărit și din contul sării cuaternare, dacă aceasta este supusă scindării prin încălzire cu hidroxid de sodiu:



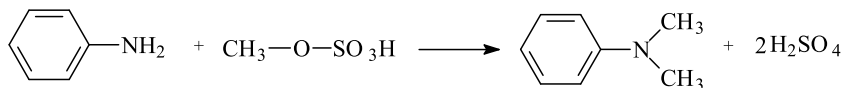
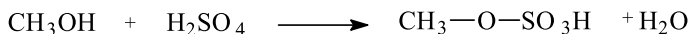
Dacă unul dintre radicali este mai mare decât cel metil, la încălzire puternică rezultă, pe lângă amina terțiară, și o alchenă, de exemplu:



b) La alchilarea amoniacului cu alcooli în fază gazoasă ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , catalizator,  $300^\circ\text{C}$ ), rezultă un amestec de amine primare, secundare și terțiare care se separă prin distilare fracționată. Metoda este avantajoasă pentru obținerea aminelor alifatiche inferioare:

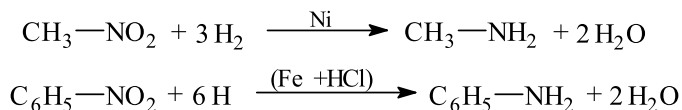


c) Metoda industrială de obținere a N,N-dimetilanilinei prin încălzirea anilinei cu alcool metilic activizat de mici cantități de acid sulfuric:

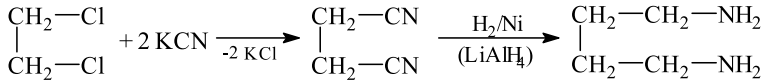


### • Reducerea nitroderivaților sau nitrililor

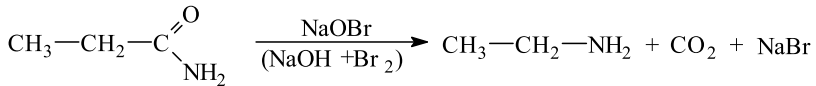
a) Reducerea nitroderivaților până la amine primare se poate realiza prin hidrogenare catalitică sau cu hidrogen activ, obținut în reacția dintre acidul clorhidric și un metal (Fe):



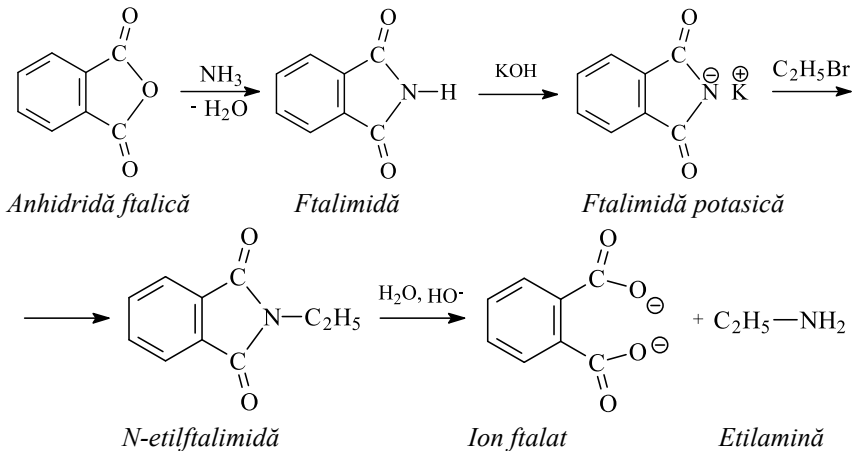
b) Reducerea nitrililor reieșind din halogenoalcani:



• **Degradarea oxidativă a amidelor (degradarea Hofmann).** În prezența hipocloriților sau hipobromiților alcalini se obțin amine, care au cu un atom de carbon mai puțin decât aminele inițiale:

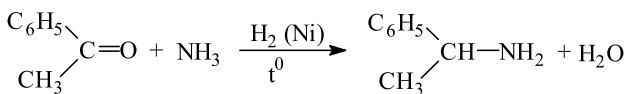


• **Alchilarea ftalimidei.** O metodă similară alchilării se bazează pe caracterul acid al imidelor, care se obțin din anhidridele acizilor dicarboxilici. Ftalimida este trecută în sarea de potasiu prin tratarea cu hidroxid de potasiu în etanol. Sarea de potasiu prin tratare cu o halogenură de alchil trece în imida N-substituită, din care prin hidroliză se obține amina primară:



Prin această metodă, numită sinteza Gabriel, se obțin amine primare care nu conțin ca impurități amine secundare sau terțiare.

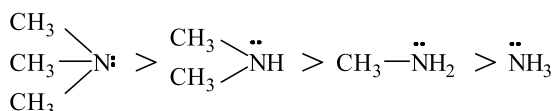
• **Aminarea reductivă a aldehydelor și cetonelor** care constă în reducerea chimică sau catalitică a compușilor carbonilici în prezența amoniacului sau aminelor:



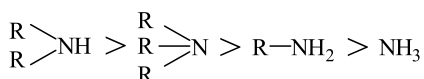
## 20.2. Proprietățile fizice și chimice

Aminele inferioare sunt gaze, cele mijlocii lichide, iar cele superioare solide. Termenii inferiori au miros asemănător cu amoniacul, iar cei mijlocii miros neplăcut de pește. Solubilitatea în apă a aminelor alifatică scade cu creșterea masei lor moleculare.

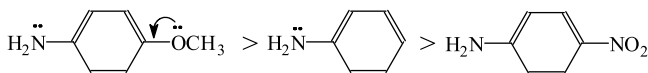
• **Bazicitatea aminelor.** Datorită efectului respingător de electroni (efect +I), exercitat de grupele alchil, bazicitatea aminelor alifatică ar trebui să crească în ordinea:



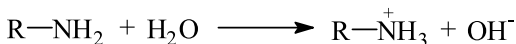
Însă, din cauza efectelor sterice, aminele terțiare sunt baze mai slabe decât cele secundare:



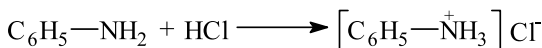
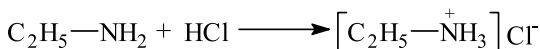
Aminele aromatice sunt baze mai slabe decât amoniacul (spre deosebire de cele alifatică) din cauza efectului de conjugare  $p$ - $\pi$  dintre electronii neparticipanți de la atomul de azot și electronii  $\pi$  ai nucleului aromatic. Bazicitatea aminelor aromatice este influențată substanțial și de natura substituienților: *DE* măresc bazicitatea, iar substituienții *AE* o micșorează:



Soluțiile apoase ale alchilaminelor posedă reacție bazică:

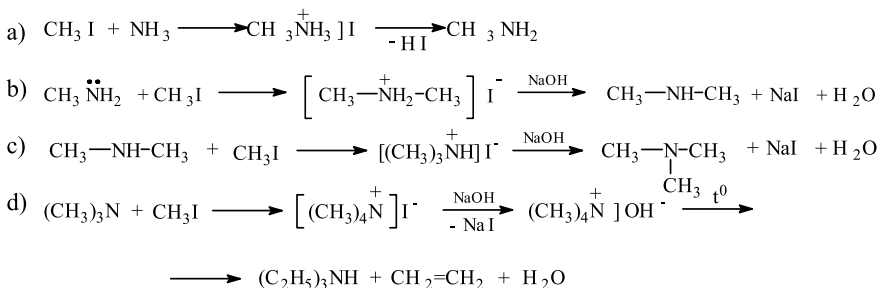


Prin tratare cu acizi minerali aminele formează săruri:



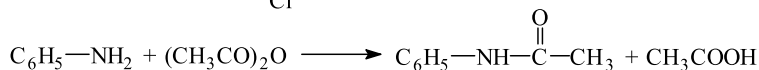
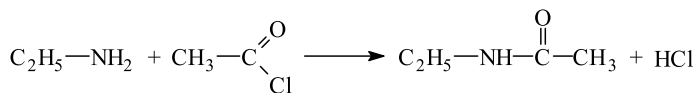
Trifenilamina nu formează săruri.

• **Alchilarea amoniacului și aminelor.** Cu ajutorul acestei reacții se obțin amine primare, secundare și terțiare:

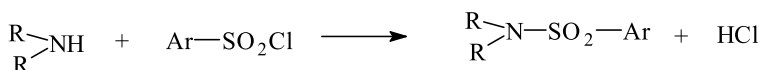
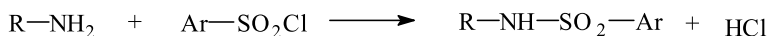


### • Acilarea aminelor

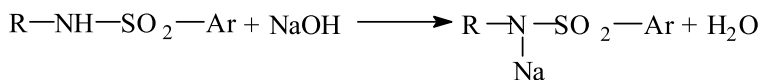
Aminele primare și secundare reacționează cu halogenanhidridele și anhidridele formând derivați N-acilați:



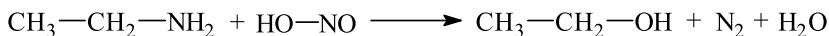
Reacția de acilare este folosită pentru separarea aminelor primare, secundare și terțiare. În calitate de agenți de acilare se folosesc halogenanhidridele acizilor sulfonici:



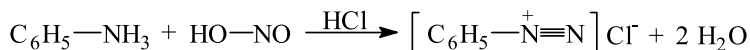
Aminele terțiare nu formează derivați N-acilați, iar sulfonamidele primare se dizolvă în alcalii:



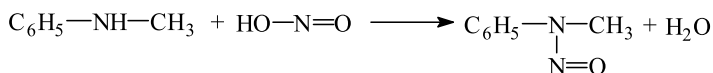
• **Acțiunea acidului azotos** asupra aminelor pune în evidență dacă aminele sunt primare, secundare sau terțiare. *Aminele primare alifatic*e formează cu acidul azotos alcooli și elimină azot liber:



*Aminele primare aromatice* formează cu acidul azotos saruri de diazoniu, care se pot izola:



*Aminele secundare alifaticе și aromaticе* formează ușor cu acidul azotos nitrozamine:

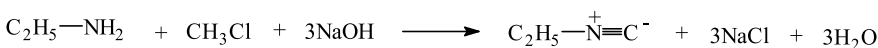


*Aminele terțiare alifaticе* nu reacționează cu acidul azotos.

*Aminele terțiare aromaticе*, ca N,N-dimetilanilina, dau cu acidul azotos nitrozoderivați (cu grupa NO în nucleu):

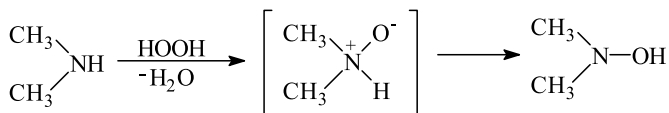
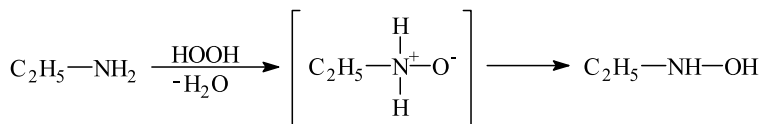


• **Formarea de izonitrili.** Aminele primare alifaticе și aromaticе la încălzire ușoară cu cloroform și hidroxid de sodiu concentrat dau izonitrili:

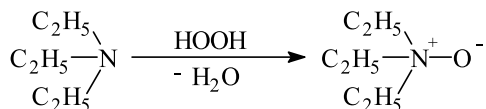


Izonitrili sunt lichizi, incolori, cu miros dazagreabil, insolubili în apă, solubili în etanol și eter dietilic. Apariția mirosului caracteristic la formarea izonitrililor permite identificarea aminelor primare și cloroformului.

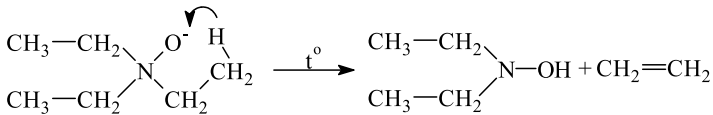
• **Oxidarea aminelor.** La oxidarea aminelor primare și secundare cu peroxid de hidrogen sau peroxizi se formează N - oxizi care se izomerizează în hidroxilamine:



La oxidarea aminelor terțiare cu peroxid de hidrogen sau peroxizi se formează aminoxizi instabili:

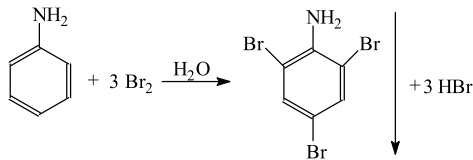


La încălzire, aminoizidii terțiari se descompun cu formarea alchenelor:

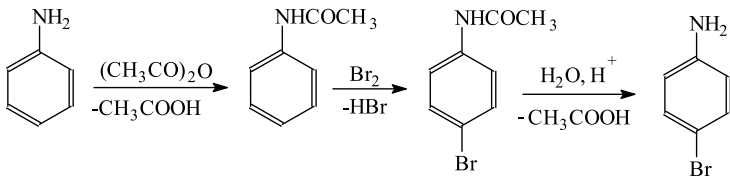


• **Reacții cu participarea ciclului aromatic**

a) **Halogenarea.** Anilina se halogenează cu apa de brom cu formarea sedimentului 2, 4, 6-tribromanilină. În practica farmaceutică această reacție se folosește la dozarea cantitativă a anilinei:

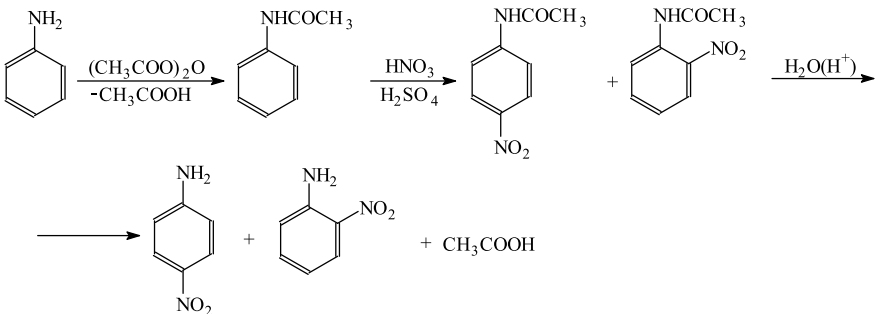


Pentru obținerea derivaților monosubstituiți anilina inițial se acilează:

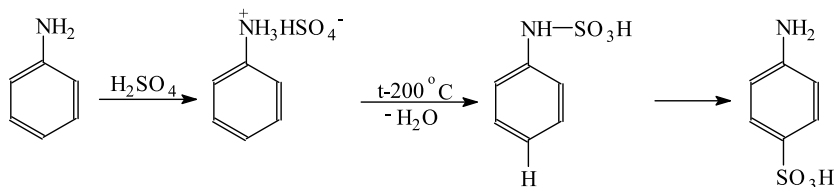


*Acetanilidă p-brom-acetanilidă p-brom-anilină*

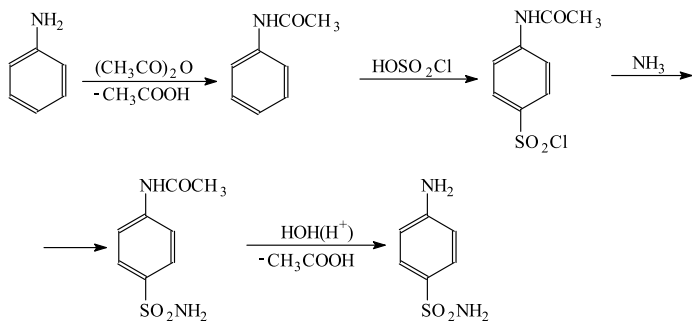
b) **Nitrarea** aminelor aromatice în condiții obișnuite ar fi însoțită de oxidare, de aceea se protejează grupa amino prin acilare, se realizează nitrarea și apoi se hidrolizează derivații N-acilați:



c) **Sulfonarea.** Prin tratarea anilinei cu acid sulfuric concentrat se formează intermediar acid fenilsulfamic. La temperatură mai ridicată (180°C) acesta suferă transpoziția cu formarea acidului *p*-aminobenzensulfonic (*acid sulfanilic*):

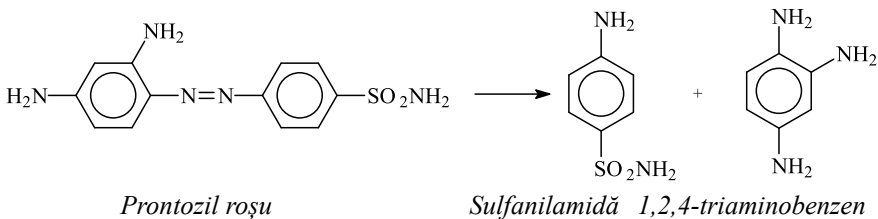


Acidul sulfanilic se folosește în industria coloranților și medicamentelor. Amida acidului sulfanilic, cunoscută ca preparat bacteriostatic sub denumirea de **streptocidă**, se sintetizează din anilină după următoarea schemă:



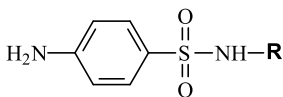
*Scurt istoric.* Sulfanilamida a fost descrisă prima dată în a. 1908 în teza de licență a unui student chimist din Viena. După o serie de cercetări, savantul G. Dogmarc publică în a. 1935 un articol intitulat „*O contribuție la chimia infecțiilor bacteriene*”, iar în a. 1938 primește Premiul Nobel pentru descoperirea acțiunii antibacteriene a **prontozilului roșu**.

Un an mai târziu, 1936, Ernest Fourneau de la Institutul Pasteur din Paris arată că prontozilul se scindează în organismul uman cu formarea de sulfanilamidă – agent antistreptococic:

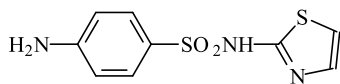


1,2,4-triaminobenzenul este inactiv. Sulfanilamida, sintetizată inițial de Gelmo, a fost introdusă imediat în terapeutică sub denumirea de **prontozil alb**. Au urmat cercetări pentru sinteza a peste 1500 de sulfamide dintre care cele mai active erau folosite în terapeutică.

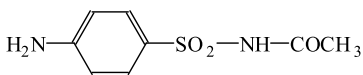
Un număr important de medicamente bacteriostatice sunt compuși derivați de la sulfonamide cu formulă generală  $H_2N-C_6H_4-SO_2NH-R$ , de exemplu sulfacilul, sulfadimezina.



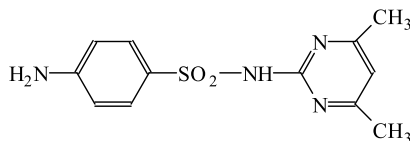
Formula generală a sulfonamidelor



Norsulfazol



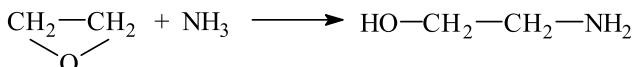
Sulfacil



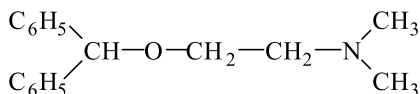
Sulfadimezină

### 20.3. Aminoalcooli

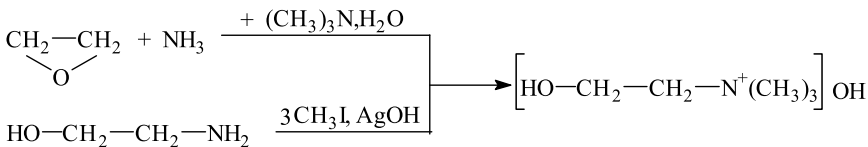
Cel mai simplu reprezentant este 2-aminoetanolul sau *colamina*, care se poate sintetiza din etilenoxid:



Colamina este element structural al lipidelor complexe – cefalinelor. Un derivat important al colaminei – dimedrolul, este un eter cu activitate antialergică și acțiune slabă somniferă:

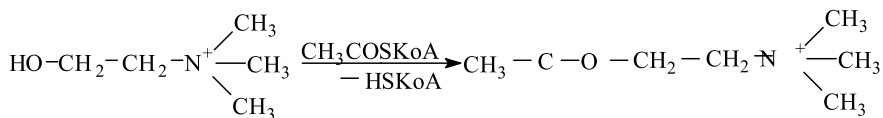


Baza cuaternară de amoniu complet metilată a colaminei, numită *colină*, se poate obține la interacțiunea trimetilaminei cu oxidul de etilenă sau la metilarea 2-aminoetanolului:

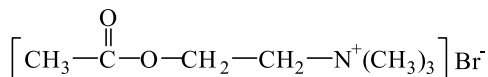


*Colina* este una din vitaminele grupei B, element structural al lipidelor complexe – lecitinelor, iar derivatul acetilat – *acetilcolina*, unul din cei mai importanți neuromediatorii din organism. Se formează la acetilarea colinei cu acetilcoenzima A:

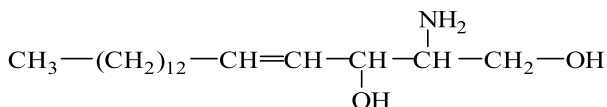




Acetilcolina micșorează tensiunea arterială. În medicină se folosește bromura de acetilcolină ca remediu de dilatare a vaselor sangvine:

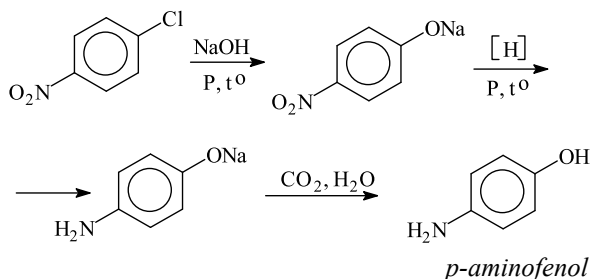


**Sfingosina**, un aminoalcool superior obținut la hidroliza unor fosfolipide, este parte componentă a lipidelor complexe – sfingomieline și cerebrozide:

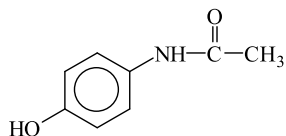
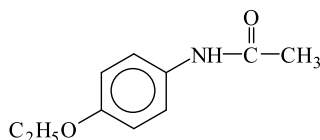


## 20.4. Aminofenoli

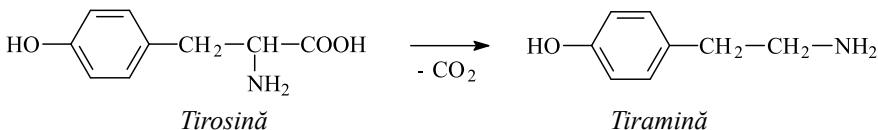
Cel mai răspândit reprezentant al aminofenolilor izomerici este *p*-aminofenolul. Se obține pe cale industrială din *p*-nitroclorbenzen conform schemei:



Eterul etilic al *p*-aminofenolului, *p*-etoxianilina numită fenetedină, prin acetilare trece în **fenacetină**, folosită ca medicament datorită acțiunii analgezice și antipiretice. Prin acetilarea *p*-aminofenolului rezultă *N*-(*p*-hidroxifenil) acetamida, numită **paracetamol**, cu proprietăți analgezice și antipiretice mai pronunțate:

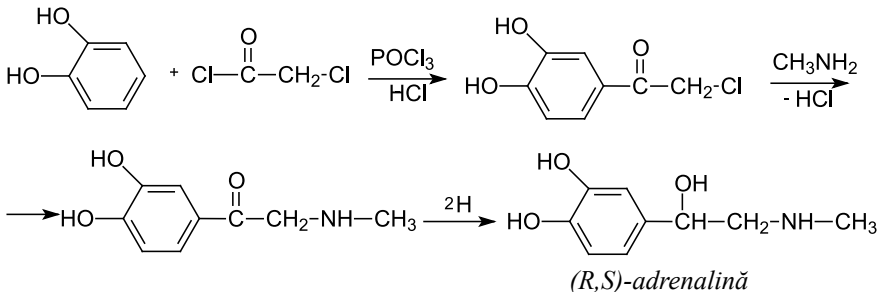
*Paracetamol**Fenacetină*

Unii aminofenoli derivați de la feniletilamina, ca **tiramina** și **adrenalina**, au proprietăți simpatomimetice. Tiramina provine din decarboxilarea unui  $\alpha$ -aminoacid proteinogen – tirozina:



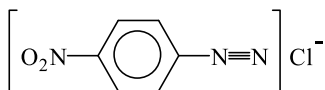
**Adrenalina** (epinefrina) este un hormon secretat de glanda suprarenală. Reglează tensiunea arterială și metabolismul hidraților de carbon, acționând antagonist cu insulina.

Folosită ca medicament, adrenalina se obține industrial plecând de la catecol și clorura acidului monocloracetic conform schemei:

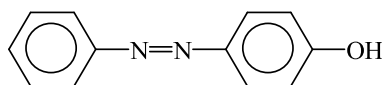


## 21. AZO- ȘI DIAZOCOMBINAȚII

Două clase de compuși organici cu azot au aceeași grupă funcțională din doi atomi de azot dublu legați între ei  $-N=N-$ : **clasa compușilor diazoici** (săruri de arendiazoniu) și **clasa compușilor azoici** (azoderivați). În moleculele diazocompușilor, **azogrupa** este legată cu **un radical organic**, iar în azocompuși – **cu doi radicali**:



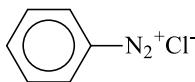
Compus **diazoic**  
*Clorură de 4-nitrofenildiazoniu*



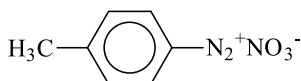
Compus **azoic**  
*4-hidroxiiazobenzen*

### 21.1. Săruri de arendiazoniu

Sărurile de arendiazoniu sunt compuși cu formula  $\text{ArN}_2^+\text{X}^-$ , unde  $\text{X}^-$  poate fi:  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{HSO}_4^-$  etc. Denumirea lor provine de la arene prin adăugarea denumirii anionului și terminația diazoniu, de exemplu:



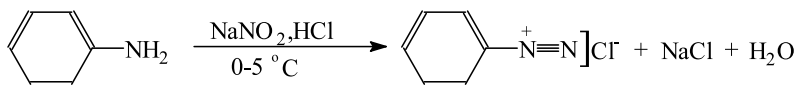
*Clorură de benzendiazoniu*



*Nitrat de p-toluendiazoniu*

#### 21.1.1. Metode de obținere

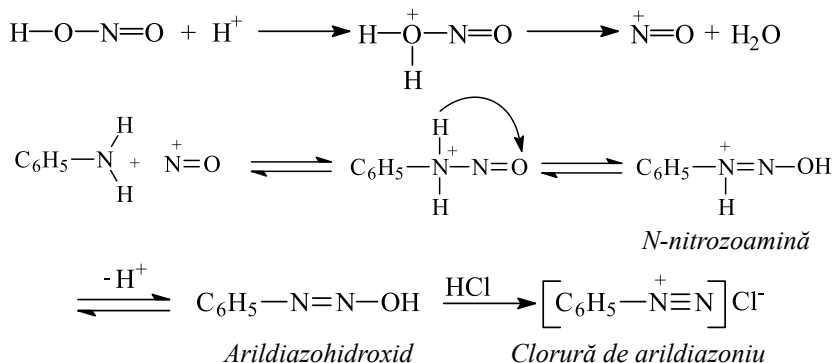
• **Diazotarea aminelor.** Sărurile de arendiazoniu se obțin prin tratarea aminelor aromatice la rece ( $0-5^\circ\text{C}$ ) cu acid azotos (P.Griess, 1858). Întrucât acidul azotos este instabil, el este generat în prezența aminei prin reacția dintre nitrit de sodiu și un acid mineral (mai frecvent acidul clorhidric sau sulfuric). Ecuația generală a reacției de diazotare este următoarea:



*Anilină*

*Clorură de fenildiazoniu*

Mecanismul reacției de diazotare constă în atacul electrofil al agentului de nitrozare (cationul de nitrozoni  $^+\text{N}=\text{O}$  sau, în funcție de condiții, oxidul de azot (III)  $\text{N}_2\text{O}_3$ ) asupra atomului de azot al aminei. Mai activ este cationul de nitrozoni:



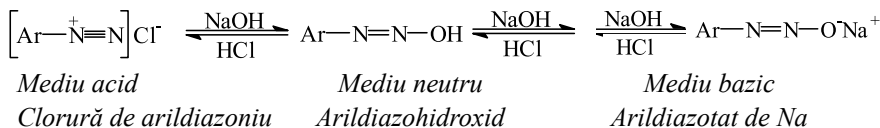
În urma acestei reacții se obțin soluții apoase ale sărurilor de diazoniu, folosite în transformările ulterioare.

• **Interacțiunea aminelor aromatice primare cu alchilnitriți:**



Reacția are loc în soluție alcoolică, iar sărurile de diazoniu se obțin în formă cristalină. Obținerea sărurilor de diazoniu cristaline este limitată din cauza proprietăților lor explozibile.

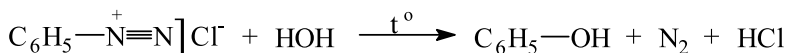
În funcție de pH, același compus diazonic poate avea mai multe structuri:



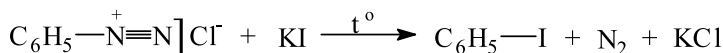
### 21.1.2. Proprietăți chimice

• **Reacții cu eliminare de azot.** Sărurile de diazoniu dau un număr mare de reacții de substituție, în care azotul este îndepărtat sub formă de  $\text{N}_2$  și un alt atom sau grupă de atomi se atașează inelului aromatic în locul lui:

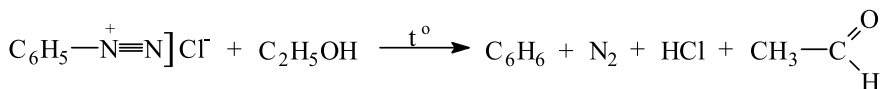
1.) Substituția diazogrupei cu grupa hidroxil:



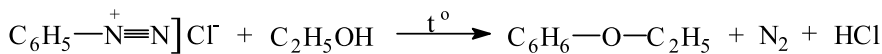
2.) Substituția diazogrupei cu iod:



3.) Substituția diazogrupei cu hidrogen:

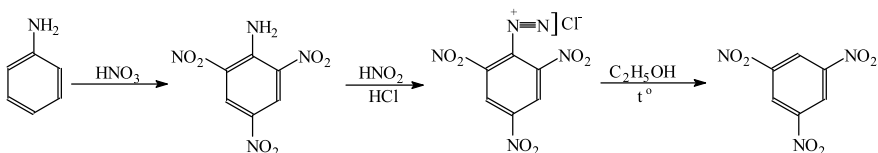


În acest caz are loc o reacție secundară cu formarea eterilor:

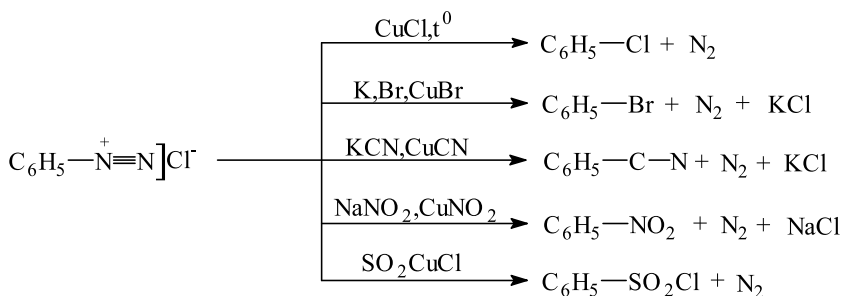


Reacția de substituție a diazogrupei cu hidrogen este folosită în sinteza organică pentru obținerea combinațiilor care nu se pot sintetiza prin metode directe.

De exemplu, 1,3,5-trinitrobenzenul nu poate fi obținut prin nitrare directă, ci din 2,4,6-trinitroanilină:

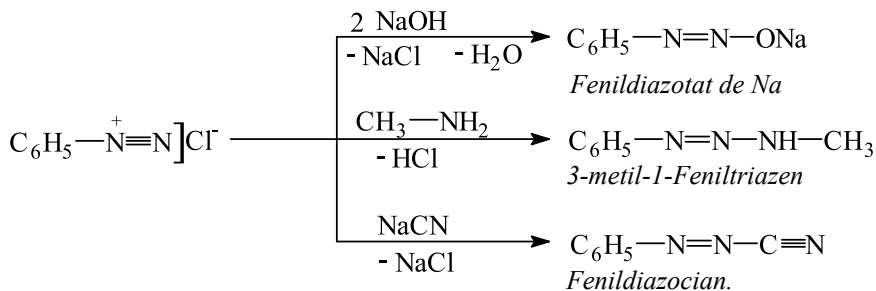


4.) Substituția diazogrupei catalizată de sărurile cuprului monovalent (reacția Zandmeier, 1884):



• **Reacțiile sărurilor de diazoniu fără eliminarea azotului**

• **Formarea diazoderivaților.** Fiind reagenți electrofili, sărurile de diazoniu participă în reacție cu agenți nucleofili:

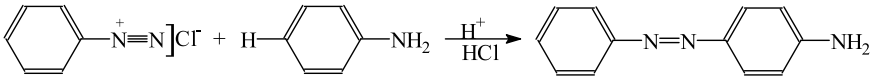


• *Reducerea sărurilor de diazoniu.* Prin reducerea ușoară a sărurilor de arendiazoniu se obțin arilhidrazine, de exemplu:

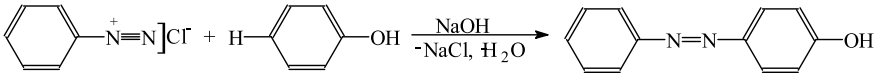


*Fenilhidrazină clorhidrat*

• Cea mai importantă reacție a sărurilor de diazoniu, în care se păstrează grupa  $\text{—N=N—}$ , este *reacția de cuplare* cu fenolii și aminele aromatice, de exemplu:

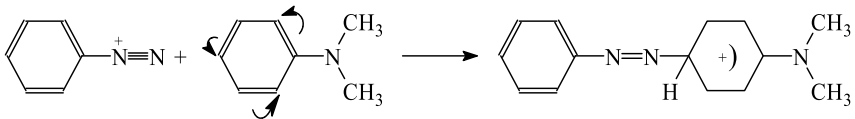


*4-aminoazobenzen*



*4-hidroxiazobenzen*

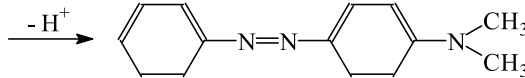
Reacția decurge după un mecanism  $\text{S}_{\text{E}}$ . Agentul electrofil este diazocatiionul, capabil să reacționeze cu arenele, care conțin în ciclul aromatic grupe donatoare de electroni: OH,  $\text{NH}_2$ , NHR,  $\text{NR}_2$ .



*Diazocation*

*Azocomponent*

*Complexul  $\pi$*

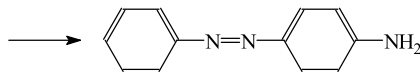


*4-dimetilaminoazobenzen*

În cazul aminelor aromatice primare și secundare este posibilă interacțiunea diazocatiionului cu atomul nucleofil al aminogrupei. Se obțin diazoaminocombinații care la încălzire în mediu acid se regroupează în azocombinații:



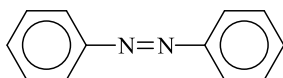
*Diazoaminobenzen*



*4-aminoazobenzen*

## 22. COMPUȘI AZOICI (AZODERIVAȚI)

Produșii reacțiilor de cuplare a sărurilor de arendiazoniu cu fenolii și aminele pot fi priviți ca derivați ai azobenzenului. Prin termenul prescurtat de *azobenzen* se definește benzen-azobenzenul:



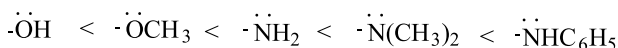
Culoarea acestor compuși variază în funcție de natura, numărul și poziția substituenților din moleculă. Se cunosc coloranți azoici de culoare galbenă, oranj, roșie, albastră și chiar verde. Culoarea substanțelor este condiționată de absorbția undelor electromagnetice în regiunea 400-760 nm.

Fragmentele structurale ale moleculei, care condiționează absorbirea în această regiune, se numesc *cromofori*. Cromoforul de bază în compuși azoici este grupa azo – N=N -. Astfel de compuși se numesc *cromogeni*.

Compușii colorați (cromogeni) pot deveni coloranți stabili dacă în moleculă se introduc grupe *auxochrome*, care stabilizează culoarea.

Dacă un substituent introdus în molecula colorantului produce o închidere a culorii, el are efect *batocrom*, adică deplasează maximumul de absorbție spre lungimi de undă mai mari (*deplasare spre roșu*). Când substituentul produce o deschidere a culorii, el are efect *hipsocrom* (*deplasare spre violet*).

Acțiunea batocromă a substituenților cu efect +M crește în următoarea ordine:



Conjugarea *p*- $\pi$  între electronii neparticipanți ai substituenților și restul moleculei colorantului este responsabilă de extinderea sistemului conjugat.

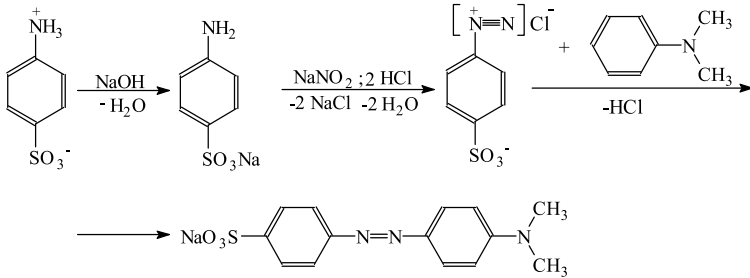
În seria substituenților cu efect-M, activitatea batocromă crește în următoarea ordine:



Doi substituenți cu efecte +M și –M, separați într-un sistem conjugat, produc deplasări de electroni  $\pi$  ce se manifestă printr-o închidere și intensificare considerabilă a culorii.

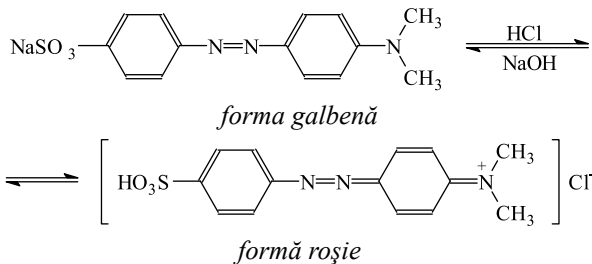
Rolul substituenților constă nu numai în obținerea culorilor de diferite nuanțe, dar și de a comunica coloranților afinitate față de fibre.

Coloranți azoici de diferite culori se obțin relativ ușor prin reacții de azocombinare și se utilizează în diferite domenii. De exemplu, *metiloranjul (heliantina)*, obținut prin cuplarea acidului sulfanilic diazotat cu N,N-dimetilanilina, se utilizează ca indicator în protometrie:



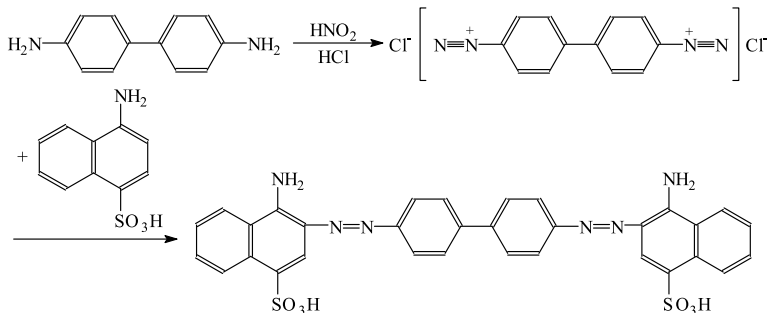
*Metiloranj (forma galbenă)*

În mediu neutru și bazic metiloranjul are culoare galbenă, iar în mediu acid roșie, condiționată de structura chinoidică:



Intervalul de viraj se află în regiunea pH-ului de la 3,1 până la 4,4.

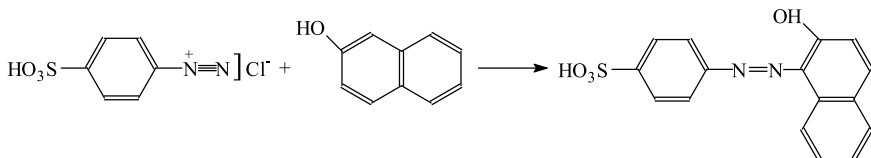
*Roșu de Congo*, un bis-azocolorant pentru bumbac, se obține prin diazotarea benzidinei și cuplarea cu acidul naftionic:





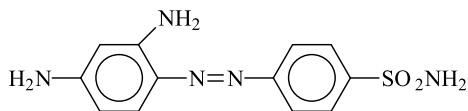
Este folosit și ca indicator în protometrie cu culoare roșie în mediu bazic (cu grupe amine libere) și cu culoare albastră în mediu acid (cation  $=N^+H$  – conjugat cu o grupă  $NH_2$ ).

*β-naftoloranjul* se obține la azocombinarea acidului sulfanilic diazotat cu *β*-naftolul:



Este folosit la vopsirea hârtiei și în calitate de pigment în tipografie.

*Sulfamidocrisoidina* (*prontozilul roșu*) este un colorant obținut prin cuplarea sării de diazoniu a *p*-aminobenzensulfamidei cu *m*-fenilendiamină:



Este prima sulfamidă antibacteriană folosită în terapeutică (G.Dogmarc, 1935); partea activă a moleculei este *p*-aminosulfanilamida care rezultă prin reducere în organism.

Scindarea moleculei prin hidrogenare între cei doi atomi de azot din grupa  $-N=N-$  este o proprietate generală a coloranților azoici.

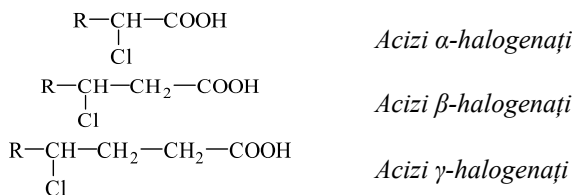
## 23. ACIZI CARBOXILICI HETEROFUNCȚIONALI.

Prin substituirea unuia sau mai multor atomi de hidrogen din molecula unui acid carboxilic cu o altă grupă funcțională (-Cl, -OH, C=O), rezultă *compuși cu funcție mixtă*, care au proprietățile grupei carboxil, dar și proprietăți noi, proprii funcțiunii mixte.

Atomul de carbon, la care este legată grupa funcțională față de grupa carboxil, este notat cu simbolurile  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$ ,  $\delta$  etc.

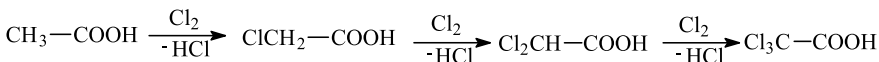
### 23.1. Acizi carboxilici halogenați

Acizii carboxilici halogenați se numesc derivații acizilor carboxilici în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen din radicalul alifatic sunt înlocuiți cu atomi de halogen. În funcție de poziția reciprocă a atomului de halogen și a grupei carboxil, acizii carboxilici halogenați se clasifică în  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$ ,  $\delta$  etc. De exemplu:

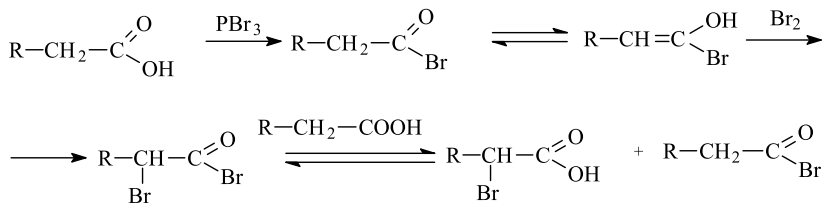


#### 23.1.1. Metode de obținere

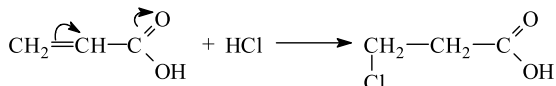
• Prin halogenarea directă a acizilor, reacție activată fotochimic, termic sau catalitic. De exemplu, acidul acetic trece într-un amestec de acizi mono-, di- și trichloracetic, în funcție de raportul dintre reactanți:



Halogenarea directă a omologilor acidului acetic duce la un amestec de acizi  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$ -halogenați. Pentru a obține numai acizi  $\alpha$ -halogenați, acizii alifatici se clorurează sau bromurează în prezența unei cantități mici de fosfor roșu exclusiv în poziția  $\alpha$  (*metoda Hell-Volhard-Zelinski*). Mai întâi se formează halogenura de acil, care rapid se enolizează, apoi adăunează halogen. În urma unei succesiuni de reacții se formează acidul  $\alpha$ -halogenat. De exemplu, bromurarea:

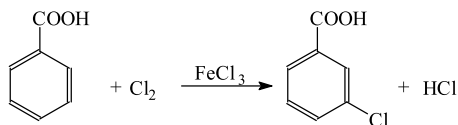


- Prin adățiția acizilor halogenați la acizii carboxilici  $\alpha$ ,  $\beta$ -nesaturați:

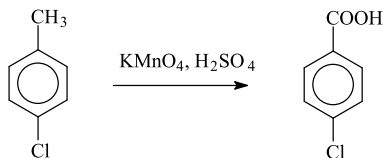


Metoda este utilizată pentru obținerea acizilor  $\beta$ -halogenați.

- Prin halogenarea directă a acizilor aromatici. Grupa carboxil, fiind un substituent de ordinul II, orientează substituția în poziția *meta*-. De exemplu, la clorurarea acidului benzoic în prezența catalizatorului, se obține acidul *m*-clorbenzoic:



Acizii *o*- și *p*- halogenbenzoici se obțin prin oxidarea halogentoluenilor respectivi:

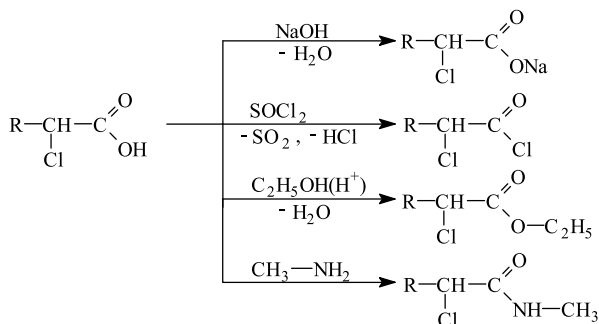


### 23.1.2. Proprietățile fizice și chimice

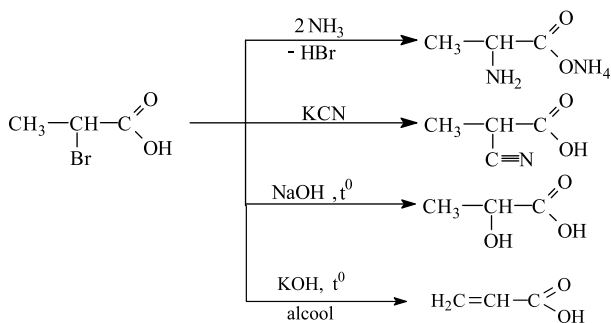
Majoritatea acizilor halogenați sunt compuși solizi, cu temperaturi joase de topire. Termenii inferiori sunt solubili în apă. Prezența unui atom de halogen în molecula unui acid carboxilic provoacă creșterea acidității datorită efectului atrăgător de electroni (*-I*).

Proprietățile chimice sunt determinate de reacțiile cu participarea grupei carboxil și de reacțiile cu participarea atomului de halogen.

Acizii halogenați participă la toate reacțiile grupei carboxil – formarea sărurilor, esterilor, anhidridelor, halogenanhidridelor, amidelor, decarboxilarea, de exemplu:



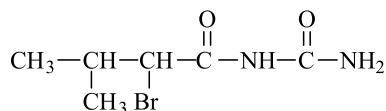
Acizii halogenați alifatici participă la reacțiile de substituție nucleofilă și de eliminare, caracteristice pentru derivații halogenați, de exemplu:



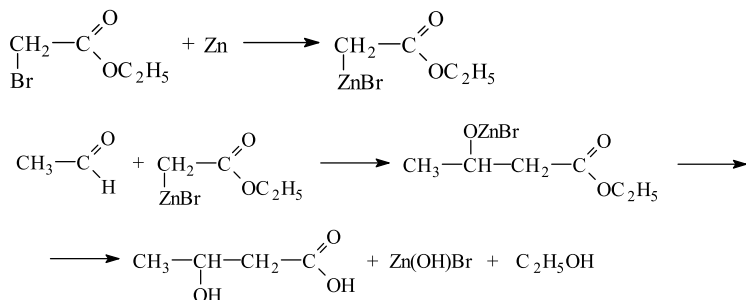
Grupa carboxil, datorită efectului atrăgător de electroni (-I), labilizează legătura carbon – halogen, mai ales în poziția  $\alpha$ , de aceea acizii  $\alpha$ -halogenați prezintă o activitate mărită în comparație cu halogenalanii.

**Acidul monocloracetic**,  $\text{ClCH}_2\text{-COOH}$ , cel mai important dintre acizii halogenați, este un compus cristalin, higroscopic. Este folosit la sinteza unor medicamente ca barbituricele, a indigoului și a acidului 2,4-diclorfenoxiacetic, utilizat ca erbicid.

**Acidul  $\alpha$ -bromizovalerianic** (2-brom-3-metilbutanoic), se întâlnește în componența preparatului bromizoval cu proprietăți somnifere sub formă de ureidă:







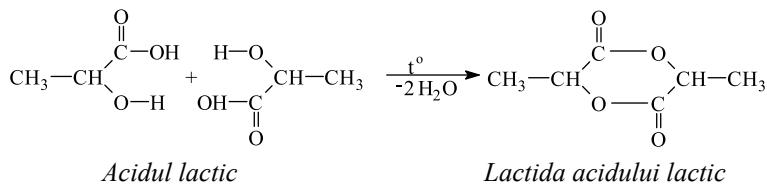
Reacția este folosită pentru obținerea acizilor β-hidroxicilici, în cazul aldehidelor se obțin hidroxiacizi liniari, iar a cetonelor hidroxiacizi cu catenă ramificată.

### 23.2.2. Proprietățile fizice și chimice

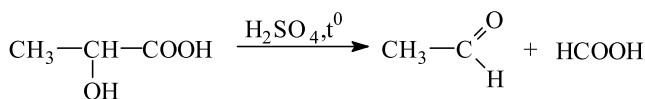
Hidroxiacizii sunt în majoritatea lor compuși cristalini, foarte solubili în apă. Nu pot fi distilați la presiune normală, deoarece se descompun. Prezența grupei hidroxil mărește aciditatea în comparație cu acizii nesubstituiți.

Dau reacțiile caracteristice grupelor carboxil (formarea sărurilor, esterilor, anhidridelor, halogenanhidridelor, amidelor, decarboxilarea) și hidroxil (formarea esterilor, oxidarea, eliminarea apei). Eliminarea apei depinde de poziția reciprocă a celor două grupe funcționale în moleculă.

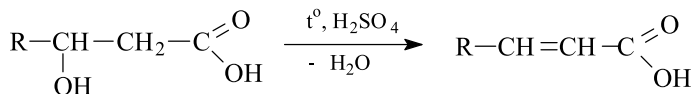
**α-hidroxiacizii** elimină apă intermolecular prin simpla încălzire, cu formare de esteri ciclici, numiți *lactide*:



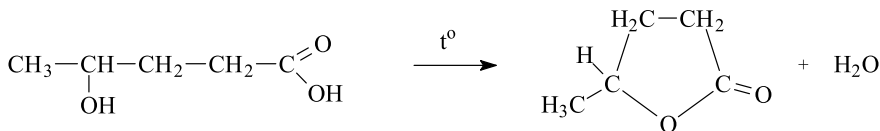
Prin încălzire cu acizi minerali, elimină acid formic și rezultă un compus carbonilic:



**β-hidroxiacizii**, prin încălzire, se deshidratează intramolecular cu formarea de acizi α,β-nesaturați:

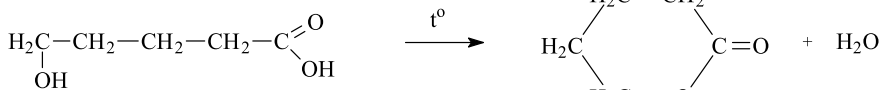


$\lambda$ - sau  $\delta$ -hidroxiacizii elimină ușor apa intramoleculară la încălzire cu formarea unor esteri ciclici numiți **lactone**:



*Acid  $\gamma$ -hidroxivalerianic*

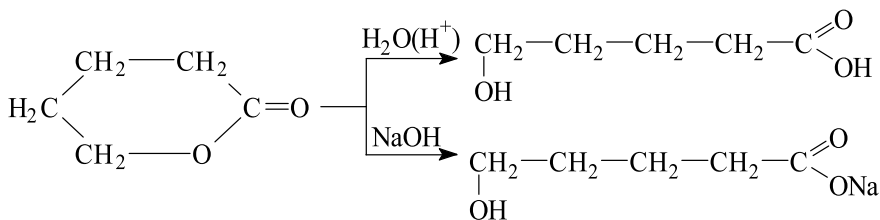
*$\gamma$ -valerolactonă*



*Acid  $\delta$ -hidroxivalerianic*

*$\delta$ -valerolactonă*

Lactonele sunt hidrolizate, ca și esterii, cu acizi sau baze în soluție apoasă:



Multe lactone sunt întâlnite în natură, de exemplu, vitamina C este o  $\lambda$ -lactonă.

### 23.2.3. Reprezentanți mai importanți

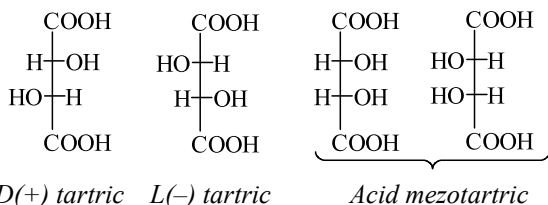
**Acidul glicolic** (hidroxiacetic)  $\text{HOCH}_2\text{COOH}$ , este întâlnit în strugurii necoși și în alte organe ale plantelor. Se obține prin hidroliza acidului monocloracetic. Este un produs solid cristalin, solubil în apă, folosit în industria adezivilor, polimerilor biodegradabili, detergenților.

**Acidul lactic** ( $\alpha$ -hidroxipropionic  $\text{CH}_3-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$ , având un atom de carbon asimetric, poate exista sub formă de doi izomeri optici (*dextrogir*, *levogir*) și a unui *racemic*. În laptele acru se găsește acid lactic racemic provenit din fermentația zahărului din lapte. În organismul uman se formează enantiomerul L – (+) lactic în procesul de glicoliză a glucozei.

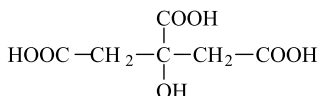
În cantități mari se obține prin sinteză. Este folosit în industriile farmaceutică, alimentară, textilă și în terapeutică. Lactatul de calciu și lactatul de fier (II) sunt folosiți ca preparate farmaceutice.

**Acidul malic** (monohidroxisuccinic)  $\text{HOOC-CH(OH)-CH}_2\text{-COOH}$ , se găsește în fructe necoapte, în special în mere și struguri. Având un atom de carbon asimetric, prezintă izomerie optică. În organismul uman participă la procese metabolice, în ciclul Krebs (ciclul acizilor tricarboxilici). Se formează prin hidratarea acidului fumaric, ulterior se oxidează de  $\text{NAD}^+$  în acid oxalilacetic. Sărurile se numesc malați.

**Acidul tartric** (dihidroxisuccinic)  $\text{HOOC-CH(OH)-CH(OH)-COOH}$ , este un acid dihidroxicarboxilic conținut în fructe, liber sau sub formă de săruri. Conține doi atomi chiralici de carbon și există sub formă de enantiomeri:

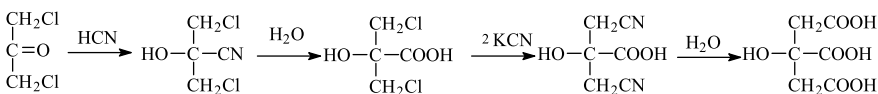


Acidul mezotartric este optic inactiv (are un plan de simetrie). Amestecul racemic, spre deosebire de acidul mezotartric, poate fi separat în enantiomeri optic activi; este folosit ca acidulant în industria alimentară. Cantități importante se depun din vin sub formă de sare acidă de potasiu (tartrat):



**Acidul citric** este un acid monohidroxitricarboxilic. Se găsește în lămâi, portocale, zmeură și alte fructe, liber sau ca sare acidă de potasiu. Industrial se obține prin fermentarea citrică a glucozei sau a zaharozei. În organismul uman acidul citric se sintetizează în ciclul Krebs din acidul oxalilacetic și acetilcoenzima A.

Se poate obține sintetic prin tratarea 1,3-dicloracetonei cu acid cianhidric și hidroliza cianhidrinei. Hidroxiacidul clorurat este tratat cu cianură de potasiu, iar dinitrilul rezultat – hidrolizat:



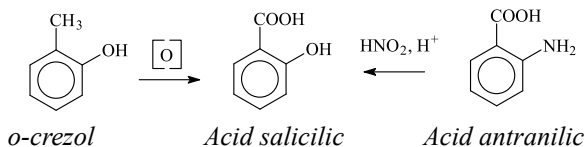
Acidul citric este folosit la obținerea de preparate farmaceutice, în industria alimentară și cosmetică.



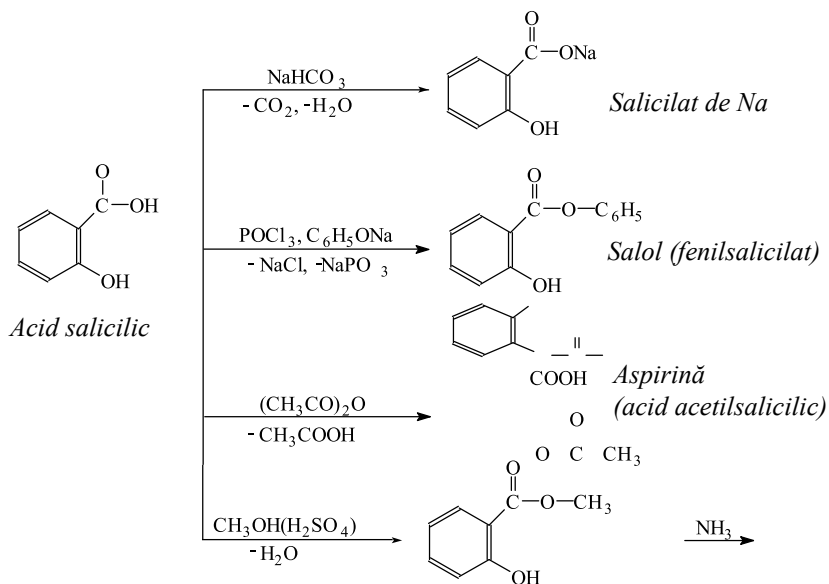
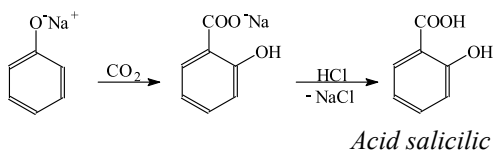
### 23.3. Acizi fenol-carboxilici

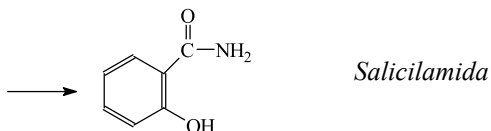
Acizii fenol-carboxilici (cu grupa carboxil legată de nucleul aromatic) se pot obține fie plecând de la compuși care conțin grupa hidroxil, fie de la compuși care conțin grupa carboxil.

Astfel, oxidarea crezolului sau diazotarea acidului antranilic permit obținerea acidului salicilic:



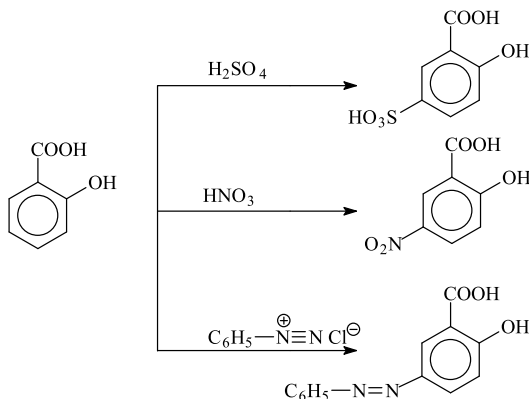
Acizii fenol-carboxilici se obțin prin carboxilarea cu  $CO_2$  a fenoxizilor alcalini prin metoda descoperită de Kolbe și perfecționată de Schmitt prin efectuarea procesului sub presiune (reacția Kolbe- Schmitt):





Acidul salicilic este folosit în practica medicală sub formă de soluție alcoolică sau unguent cu proprietăți antiseptice. Unele reacții cu participarea grupei carboxil sau a grupei hidroxil sunt utilizate pentru obținerea preparatelor medicamentoase. Transformările chimice folosite pentru sinteza unor preparate medicamentoase sunt prezentate în schema:

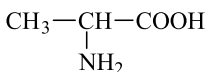
Nucleul benzenic din acidul salicilic este activat de grupa hidroxil, care orientează substituția în pozițiile *orto*- și *para*-, și este dezactivat de grupa COOH, care orientează aceeași substituție în pozițiile *meta*- (care coincid cu *o*- și *p*- față de grupa OH). De aceea, atacul electofil se poate face în pozițiile 3 și 5, dar se realizează frecvent în poziția 5, unde nu există dificultate sterică, cum ar fi în cazul sulfonării, nitrării sau cuplării cu compuși diazoici:



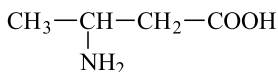
### 23.4. Aminoacizi

**Aminoacizii** pot fi considerați derivați ai acizilor mono- sau policarboxilici în care unul sau mai mulți atomi de hidrogen sunt înlocuiți cu grupe NH<sub>2</sub>.

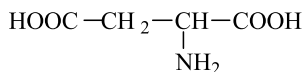
Denumirea aminoacizilor se obține prin adăugarea prefixului *amino* la numele acidului, precizând poziția grupelor amino față de grupele carboxil prin cifre sau litere grecești:



*Acid 2-aminopropanoic*  
*Acid α-aminopropionic*



*Acid 3-aminobutanoic*  
*Acid β-aminobutiric*



*Acid 2-aminobutandioic*  
*Acid α-aminosuccinic*

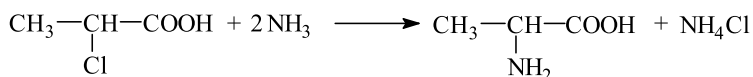
Clasificarea aminoacizilor se poate face după natura radicalului de care sunt legate cele două grupe funcționale. Se deosebesc astfel **aminoacizi alifatici, aromatici și heterociclici**.

După numărul de grupe amino sau carboxil din moleculă se disting:

- *acizi monoaminomonocarboxilici*, care pot reacționa atât ca acizi, cât și ca baze, dar au caracter neutru;
- *acizi monoamino-dicarboxilici*, cu caracter acid;
- *acizi diamino-monocarboxilici*, cu caracter bazic.

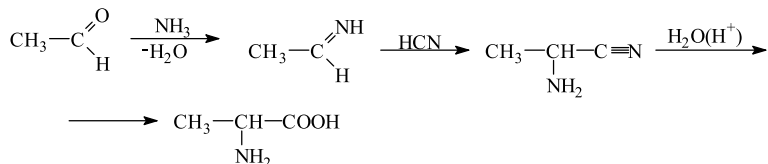
### 23.4.1. Metode de obținere

• **Aminarea acizilor halogenați** (Perkin și alții, 1858) ca de exemplu, acidul monocloracetic:

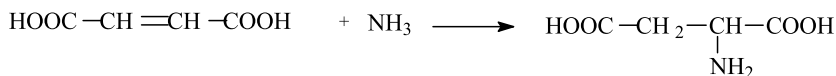


De la acizii  $\beta$ ,  $\lambda$  etc. halogenați se obțin  $\beta$ ,  $\lambda$  etc. aminoacizi.

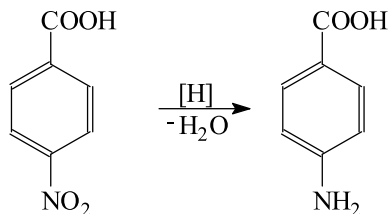
• **Acțiunea amoniacului asupra cianhidrinelor aldehidelor și cetonelor** – sinteza Strecker. Această metodă duce numai la  $\alpha$ -aminoacizi:



• **Adiția amoniacului la dubla legătură a acizilor dicarboxilici nesaturați**, de exemplu, obținerea acidului asparagic din acid fumaric:



• **Reducerea acizilor nitrobenzoici:**

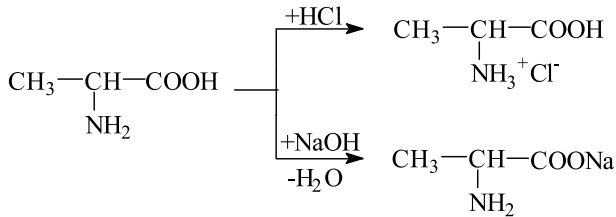


*Acid p-nitrobenzoic    Acid p-aminobenzoic*

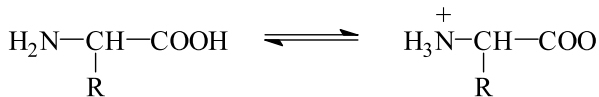
### 23.4.2. Proprietățile fizice și chimice

Aminoacizii sunt compuși incolori, cristalini, cu temperaturi de topire mult mai ridicate decât ale acizilor corespunzători.

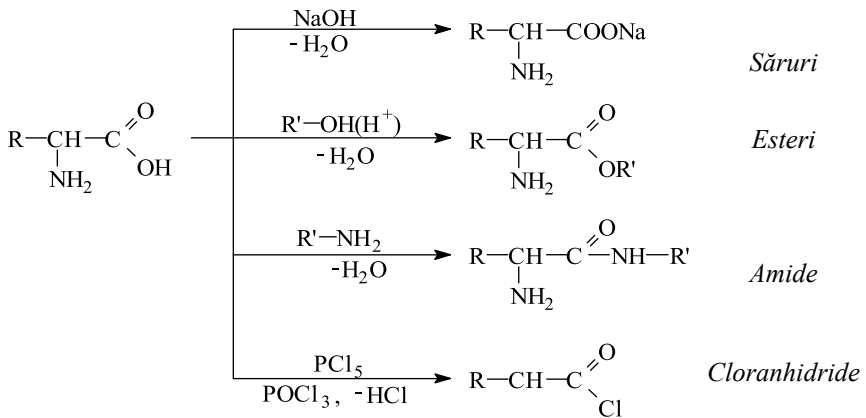
Proprietățile chimice sunt determinate de prezența celor două grupe funcționale  $-\text{COOH}$  și  $-\text{NH}_2$ . Astfel, ei pot da săruri atât cu acizii, cât și cu bazele (sunt **amfoteri**):



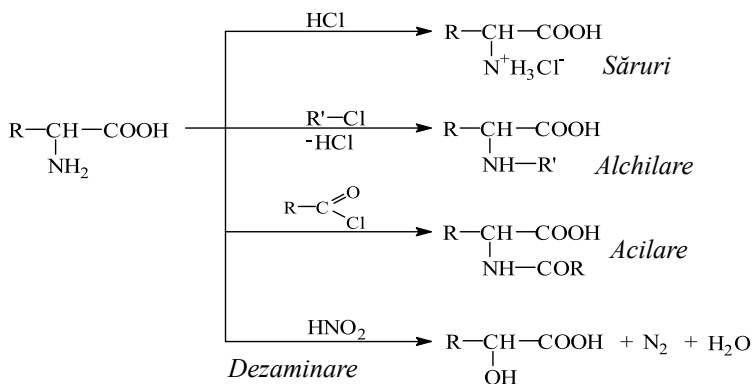
În medii neutre există sub formă de săruri interne, numite *zwitterioni* (amfioni) sau *ioni bipolari*:



#### • Proprietăți chimice datorate grupei $-\text{COOH}$



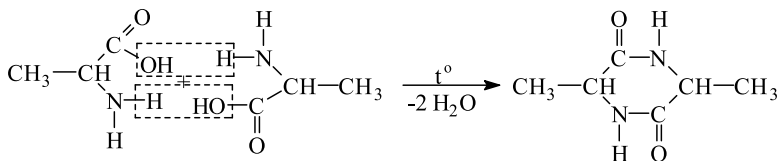
• **Proprietăți chimice datorate grupei  $-NH_2$**



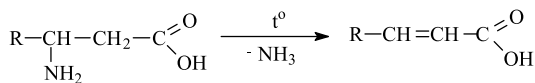
• **Proprietăți chimice datorate ambelor grupe funcționale**

Influența reciprocă a celor două grupe funcționale se manifestă la încălzire, când aminoacizii suferă transformări ce depind de poziția reciprocă a celor două grupe funcționale în moleculă.

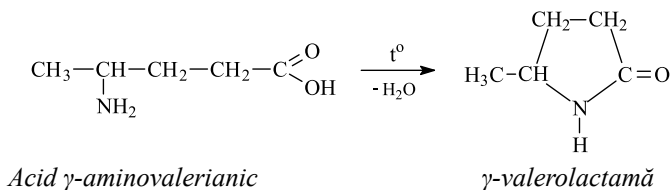
**$\alpha$ -aminoacizii elimină apa intermolecular prin simplă încălzire**, cu formare de amide ciclice, numite *diketopiperazine*:



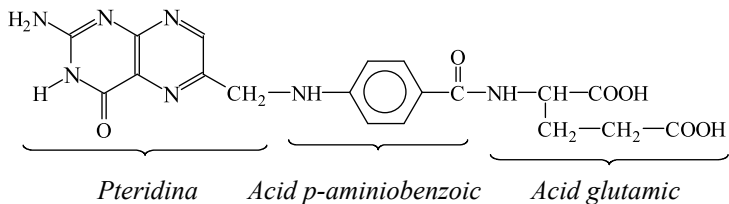
**$\beta$ -aminoacizii elimină amoniac intramolecular** cu formarea de acizi  $\alpha,\beta$ -nesaturați:



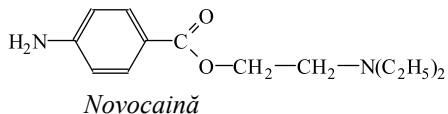
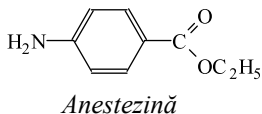
**$\lambda$ - și  $\delta$ -aminoacizii elimină ușor apa intramolecular între grupele funcționale**, similar cu hidroxiacizii, formând amide ciclice numite *lactame*:





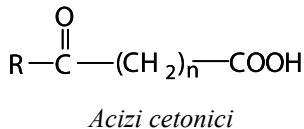
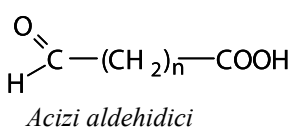


Esterii acidului p-aminobenzoic au proprietăți anestezice. Esterul etilic, numit *anestezină*, este un anestezic local, liposolubil. Esterul acidului p-aminobenzoic cu dietilaminoetanolul este folosit sub formă de clorhidrat (hidrosolubil), ca anestezic în locul cocainei, sub numele de *novocaină*, fiind mai puțin toxic.

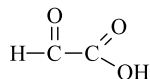


### 23.5. Oxoacizi (Aldehidoacizi și cetoacizi)

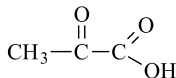
Compușii organici ce conțin în moleculă grupele carboxil și carbonil se numesc *oxoacizi*. Corespunzător cu natura grupei carbonil, acizii pot fi *aldehidici* sau *cetonici*.



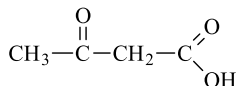
Conform nomenclaturii IUPAC, oxoacizii poartă numele acizilor carboxilici respectivi, la care se adaugă prefixul *oxo*, indicându-se poziția grupei carbonil. Mai frecvent sunt utilizate denumirile triviale sau cele raționale:



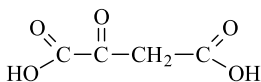
*Acid oxoetanoic*  
*Acid glioxilic*



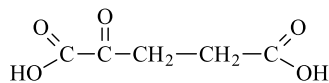
*Acid 2-oxopropanoic*  
*Acid piruvic*



*Acid 3-oxobutanoic*  
*Acid acetilacetic*



*Acid oxobutandioic*  
*Acid oxalilacetic*



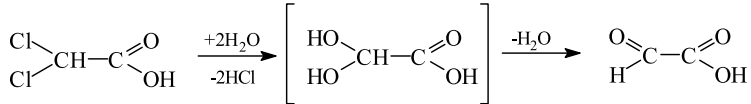
*Acid 2-oxopentandioic*  
*Acid α-cetoglutaric*

### 23.5.1. Metode de obținere

Metodele de obținere diferă în funcție de poziția reciprocă a grupelor carbonil și carboxil.

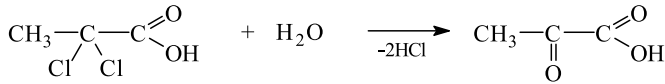
$\alpha$ -oxoacizii se pot obține prin:

• **Hidroliza dihalogenalkanilor geminali:**



Acid dicloroacetic

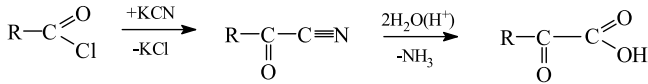
Acid glioxilic



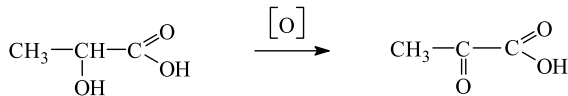
Acid 2,2-dicloropropanoic

Acid 2-oxopropanoic

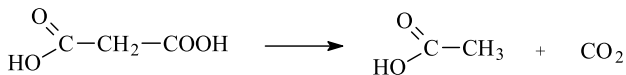
• **Hidroliza nitrililor cetonici** care, la rândul lor, se pot obține din clorurile acizilor:



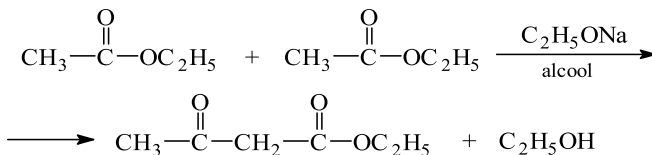
• **Oxidarea  $\alpha$ -hidroxiacizilor:**



Acizii  $\beta$ -carbonilici nu se pot obține în stare liberă, deoarece sunt foarte instabili. De exemplu, acidul formilacetic se descompune foarte ușor:

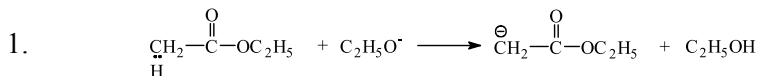


Esterii acizilor  $\beta$ -carbonilici sunt mai stabili. De exemplu, esterul etilic al acidului  $\beta$ -oxo-butiric se poate obține prin condensarea acetatului de etil în prezența etoxidului de sodiu. Rezultă, de fapt, esterul acetilacetic sodat care, prin acidulare, duce la esterul acetilacetic liber:

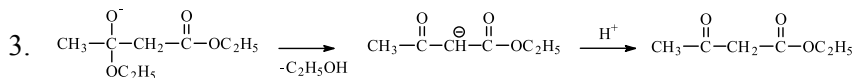
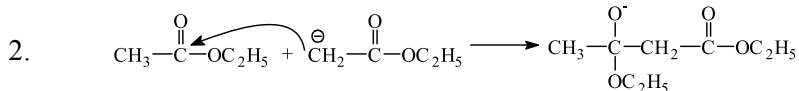




Această condensare, numită *Claisen*, se produce ca și condensarea aldolică la carbonul din poziția  $\alpha$  față de grupa carbonil:

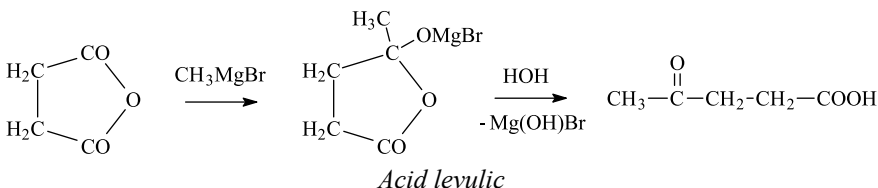


*Carbanion*



*Esterul acetilacetic*

$\lambda$ - și  $\delta$ -oxoacizii se obțin din anhidride ciclice și reactanți Grignard, de exemplu:

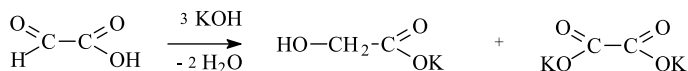


### 23.5.2. Proprietățile chimice

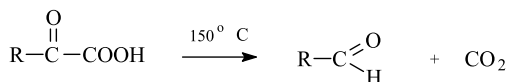
Oxoacizii conțin în moleculă două grupe funcționale: COOH – *acidă* și C=O – *aldehidică* sau *cetonică*. Prin urmare, în calitate de acizi ei vor forma săruri, esteri, anhidride, amide ș.a., iar ca compuși carbonilici vor da reacții de adiție nucleofilă cu formare de oxime, imine, hidrazone, cianhidrine ș.a., reacții de reducere, condensare ș.a.

Pe lângă proprietățile de acizi carboxilici și compuși carbonilici enumerate mai sus, oxoacizii dau și unele reacții specifice.

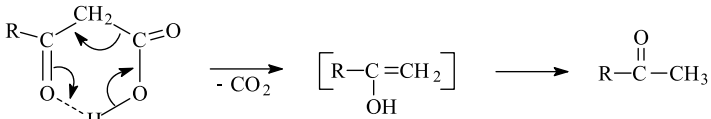
- Prin tratare la rece cu alcalii, acidul glioxilic formează săruri ale acizilor glicolic și oxalic (reacția Cannizzaro):



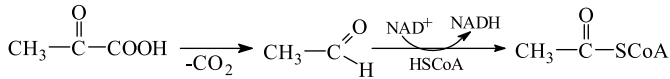
- La încălzire  $\alpha$ - și  $\beta$ -oxoacizii se decarboxilează:



$\beta$ -oxoacizii formează legături de hidrogen interne și de aceea se decarboxilează foarte ușor:

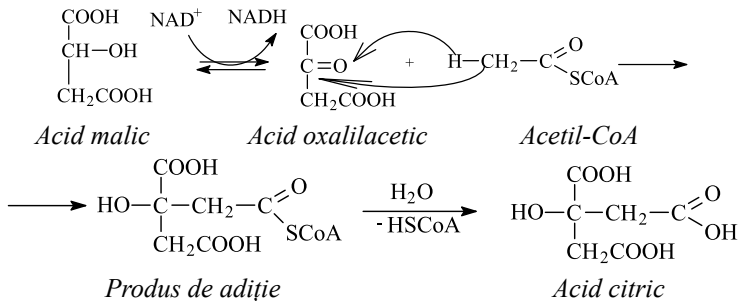


Acidul piruvic este un produs metabolic al organismului uman și rezultă din procesul de glicoliză, iar la decarboxilarea oxidativă sub acțiunea enzimelor se transformă în *acetilcoenzima A*:

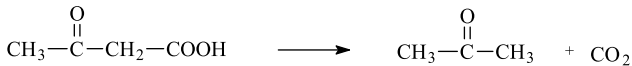


*Acetilcoenzima A*

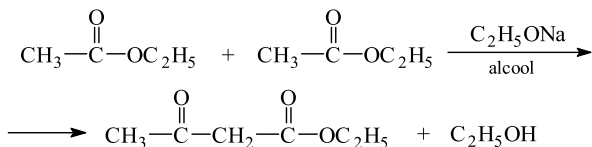
În continuare acetilcoenzima A se include în ciclul Krebs în procesul de biosinteză a acidului citric, prin condensare cu acidul oxalilactic, care se formează la oxidarea acidului malic:



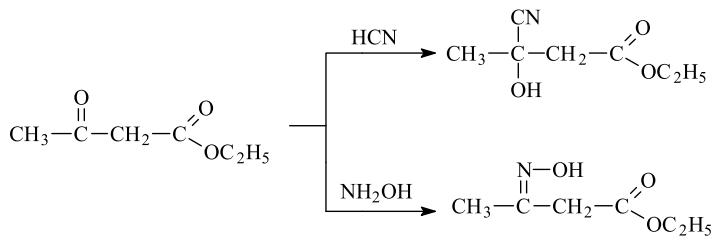
Acidul acetilactic, la fel ca și alți  $\beta$ -cetoacizi, este un compus instabil; la o slabă încălzire ușor se decarboxilează:



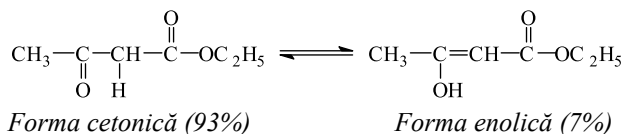
Esterii acizilor  $\beta$ -carbonilici sunt mai stabili. Un interes deosebit pentru sinteza organică prezintă *esterul etilic al acidului acetilactic*, numit *ester acetilactic*, care se poate obține prin condensarea acetatului de etil în prezența etoxidului de sodiu.



*Structura* esterului acetilacetic a fost mult timp obiect de discuții ale savanților. Pe lângă proprietățile care corespund formulei ce cuprinde grupele carboxil și carbonil, posedă și proprietăți care nu corespund acestei. De exemplu, se comportă ca un ester, trecând prin hidroliză în acid, și ca o cetonă, reacționând cu hidroxilamina, fenilhidrazina sau acidul cianhidric pentru a forma oximă, fenilhidrazonă sau o cianhidrină. Pe lângă aceste proprietăți, esterul acetilacetic are și alte proprietăți pe care nu le au esterii și cetonene. Astfel, reacționează cu clorura de fier (III) dând o colorație roșu-violet ca fenolii și decolorează apa de brom:

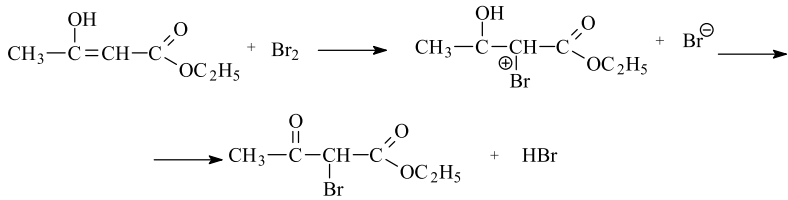


Aceste proprietăți au fost explicate prin existența acetatului de etil în două forme tautomere, care se găsesc în echilibru, *cetonică* și *enolică*:

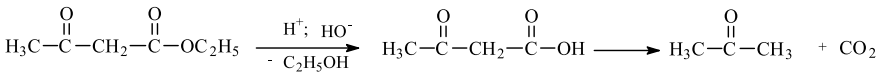


Fenomenul de existență a unei substanțe în două forme de echilibru izomere – cetonică și enolică se numește tautomerie *ceto-enolică*. Enolul esterului acetilacetic manifestă o stabilitate mărită comparativ cu enolii compușilor carbonilici. Aceasta se datorează, în primul rând, conjugării realizate între legătura dublă C=C și grupa C=O învecinată.

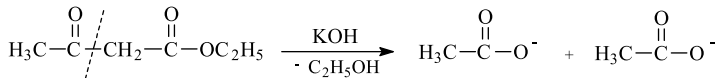
Când se adaugă, de exemplu, hidroxilamina, forma cetonică trece în oximă, echilibrul se deplasează spre această formă și întreaga cantitate de ester acetilacetic se transformă în oximă. Când se tratează cu brom, reacționează forma enolică și echilibrul se deplasează pentru înlocuirea enolului consumat:



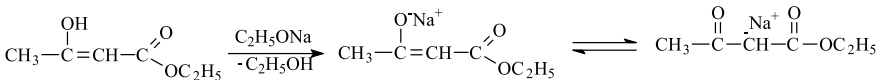
*Scindările esterilor β-cetonici.* La încălzire cu acizi sau baze diluate, esterii β-cetonici hidrolizează cu formarea alcoolului și a acidului β-cetonc corespunzător care, fiind foarte instabil, se decarboxilează. De exemplu, din esterul acetilacetic rezultă acetona, de aceea este numită *scindare cetonică*:



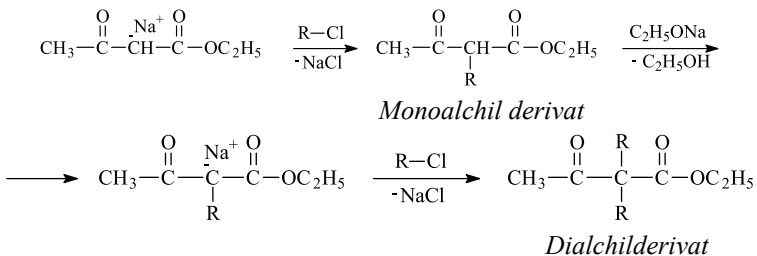
Când esterul acetilacetic se tratează cu soluție de bază alcalină concentrată se formează două molecule de acid acetic (sub formă de sare). De aceea, reacția este numită *scindare acidă*:



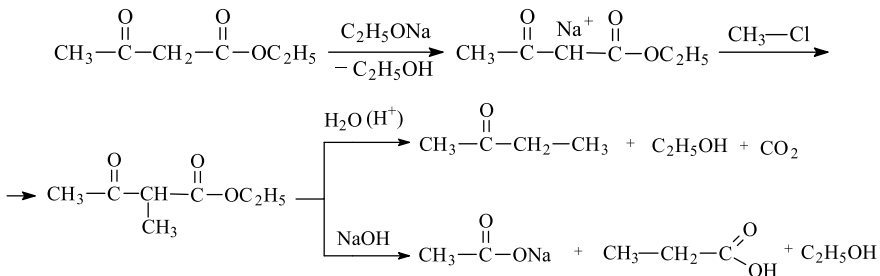
*Sinteze cu ajutorul esterului acetilacetic.* Prin tratare cu etoxid de sodiu, esterul acetilacetic formează un anion, numit ester acetilacetic sodat:



Esterul acetilacetic sodat se poate alchila la carbonul metilenic prin tratare cu halogenuri de alchil, formând monoalchil derivat sau dialchil derivat:

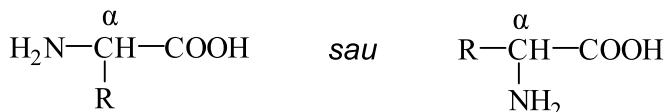


Utilizarea esterului acetilacetic în sinteza organică se datorează activității pronunțate a atomilor de hidrogen metilenici și capacității esterului sau alchilderivaților lui de a scinda, în funcție de condiții, scindare acidă sau cetonică, cu formarea de butanonă sau acid propanoic:

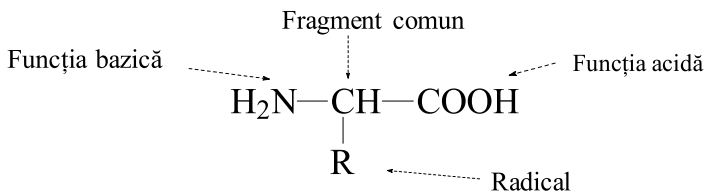


## 24. $\alpha$ -AMINOACIZII PROTEINOGENI. PEPTIDE

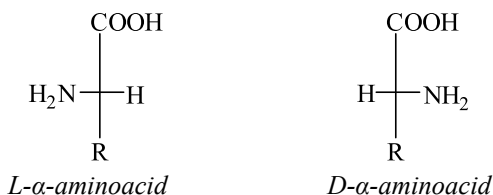
**$\alpha$ -Aminoacizii** sunt compușii heterofuncționali, care conțin grupele carboxil și amino legate de același atom de carbon. Formula generală a  $\alpha$ -aminoacizilor este:



În componența  $\alpha$ -aminoacizilor pot fi evidențiate câteva fragmente și funcții care determină proprietățile lor chimice:



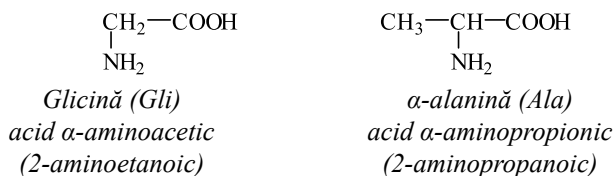
Toți reprezentanții  $\alpha$ -aminoacizilor, cu excepția glicinei, conțin atom de carbon  $\alpha$ -chiralic și formează stereoizomeri (enantiomeri):

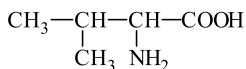


Există câteva criterii de clasificare a  $\alpha$ -aminoacizilor, inclusiv clasificarea după structura și natura radicalului R, după numărul de grupe carboxilice și aminice etc.

### 24.1. Clasificarea $\alpha$ -aminoacizilor:

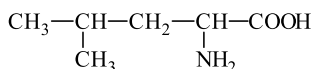
**I.  $\alpha$ -Aminoacizii alifatici monoaminomonocarboxilici** (cu excepția glicinei, nepolari):





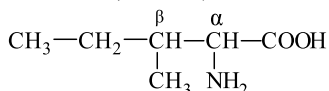
*Valină (Val)\**

*Acid  $\alpha$ -aminoizovalerianic  
(2-amino-3-metilbutanoic)*



*Leucină (Leu)\**

*Acid  $\alpha$ -aminoizocapronic  
(2-amino-4-metilpentanoic)*

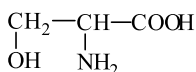


*Izoleucină (Ile)\**

*Acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -metilvalerianic  
(2-amino-3-metilpentanoic)*

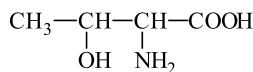
$\alpha$ -aminoacizii prezentați la notarea simbolică cu o steluță sunt indispensabili.

## II. $\alpha$ -Aminoacizii hidroxilici (alifatici, neutri, polari)



*Serină (Ser)*

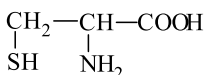
*Acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxipropionic  
(2-amino-3-hidroxipropanoic)*



*Treonină (Tre)\**

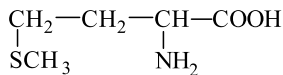
*Acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxibutiric  
(2-amino-3-hidroxibutanoic)*

## III. Tio- $\alpha$ -aminoacizii (mercapto- $\alpha$ -aminoacizii)



*Cisteină (Cis)*

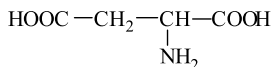
*Acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -tiopropionic  
(2-amino-3-tiopropanoic)*



*Metionină (Met)\**

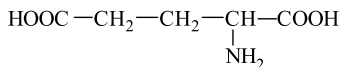
*Acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -metiltiobutiric  
(2-amino-4-metiltiobutanoic)*

IV.  $\alpha$ -Aminoacizii monoaminodicarboxilici (cu caracter acid și amidele neutre)



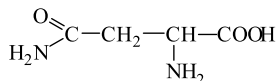
*Acid asparagic (Asp)*

*Acid  $\alpha$ -aminosuccinic  
(2-aminobutandioic)*



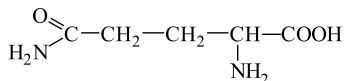
*Acid glutamic (Glu)*

*Acid  $\alpha$ -aminoglutaric  
(2-aminopentandioic)*



*Asparagină (Asn)*

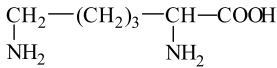
*Amida acidului asparagic*



*Glutamină (Gln)*

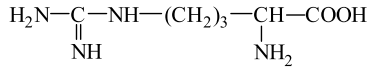
*Amida acidului glutamic*

**V.  $\alpha$ -Aminoacizii diaminomonocarboxilici** ( $\alpha$ -aminoacizii cu caracter bazic)



*Lizină (Liz)\**

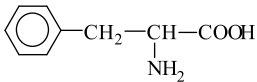
*Acid  $\alpha,\epsilon$ -diaminocapronic*  
(2,6-diaminohexanoic)



*Arginină (Arg)\**

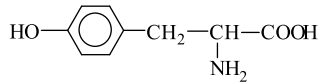
*Acid  $\alpha$ -amino- $\delta$ -guanidinovalerianic*  
(2-amino-5-guanidinopentanoic)

**VI.  $\alpha$ -Aminoacizii aromatici**



*Fenilalanină (Fen)*

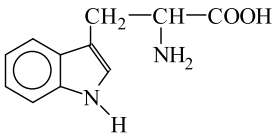
*Acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -fenilpropionic*  
(2-amino-3-fenilpropanoic)



*\* Tirozină (Tir)*

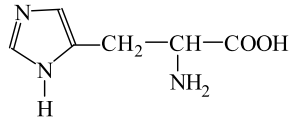
*Acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxifenil propionic*  
(2-amino-3(*p*-hidroxifenil propanoic)

**VII.  $\alpha$ -Aminoacizii heterociclici**



*Triptofan (Tri)\**

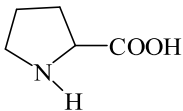
*Acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -( $\beta$ -indolil)-propionic*  
(2-amino-3-indolilpropanoic)



*Histidină (His)\**

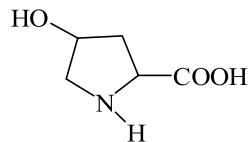
*Acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -imidazolil-propionic*  
(2-amino-3-imidazolilpropanoic)

*Iminoacizii heterociclici:*



*Prolină (Pro)*

*Acid  $\alpha$ -pirolidin-carboxilic*  
(2-pirolidincarboxilic)



*Hidroxiprolină*

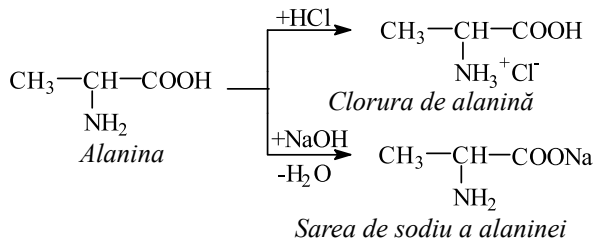
*Acid 4-hidroxi-2-pirolidincarboxilic*

$\alpha$ -aminoacizii prezentați la notarea simbolică cu o steluță sunt esențiali. *Esențiali* se numesc aminoacizii care nu pot fi sintetizați în organism, din substanțele nutritive, în cantități suficiente pentru a satisface necesitățile fiziologice ale organismului. Se consideră esențiali 8 aminoacizi: *Izoleucina, Leucina, Lizina, Metionina, Fenilalanina, Treonina, Triptofanul și Valina.*

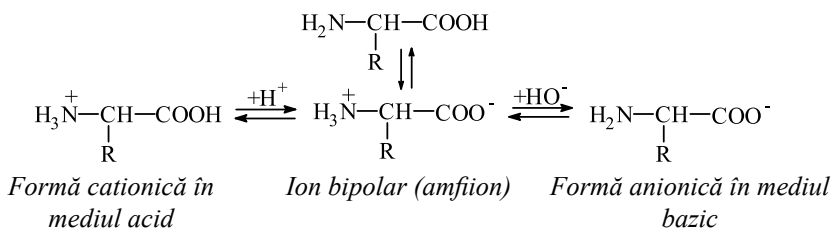


## 24.2. Proprietățile acido-bazice și structura bipolară

$\alpha$ -Aminoacizii conțin concomitent grupa carboxilică acidă și grupa aminică bazică, de aceea manifestă proprietăți amfotere: pot forma săruri atât cu acizii, cât și cu bazele, de exemplu:



În soluții apoase,  $\alpha$ -aminoacizii există în formă de ioni bipolari (amfioni) și în funcție de valoarea pH-ului mediului va predomină forma cationică sau anionică:

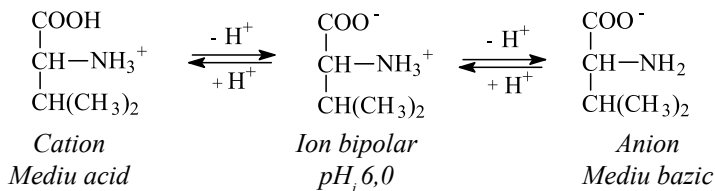


Valoarea pH-ului soluției, la care molecula aminoacidului se află în stare izoelectrică (ion bipolar), iar sarcina electrică a moleculei este egală cu zero, se numește punct izoelectric ( $pI$  sau  $pH_i$ ).

La punctul izoelectric, moleculele aminoacidului nu migrează în câmpul electric, întrucât se găsesc sub formă de amfioni, și totodată solubilitatea lor este minimă.

Punctul izoelectric al aminoacizilor monoaminomonocarboxilici se găsește la un pH diferit de 7, datorită ionizării mai puternice a grupei  $-\text{COOH}$  decât a grupei  $-\text{NH}_2$ .

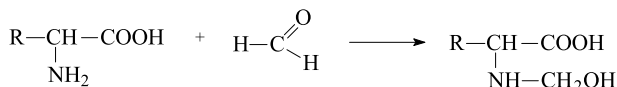
Schema echilibrului ionic al  $\alpha$ -aminoacizilor neutri în soluție apoasă poate fi prezentată prin schema următoare, luând ca exemplu valina la care  $pH_i = 6,0$ :





Analiza esterilor de aminoacizi poate fi efectuată utilizând cromatografia gaz-lichid. Esterii au importanță la analiza  $\alpha$ -aminoacizilor prin metode cromatografice.

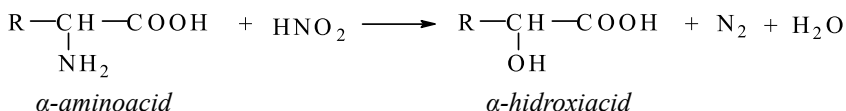
• **Interacțiunea  $\alpha$ -aminoacizilor cu aldehida formică** este o reacție cu importanță practică, care stă la baza determinării cantitative a aminoacizilor prin metoda titrării formolice (metoda Zerensen):



Caracterul amfoter al aminoacizilor nu permite titrarea directă cu baze alcaline în scopuri analitice. Atunci când aminoacizii interacționează cu formaldehida, se obțin hidroximetilaminoacizi relativ stabili, grupa carboxil liberă fiind apoi titrată cu alcalii.

• **Interacțiunea  $\alpha$ -aminoacizilor cu acidul azotos (reacția de dezaminare in vitro)**

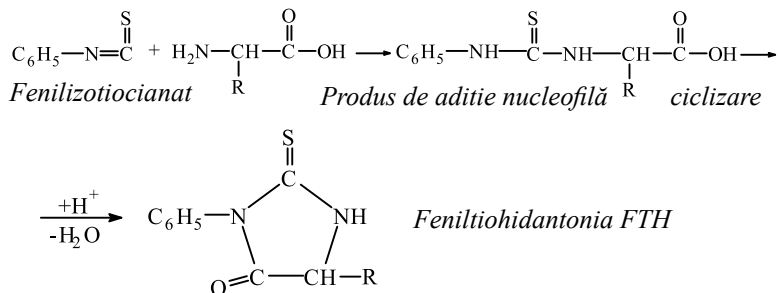
$\alpha$ -aminoacizii interacționează cu acidul azotos ( $\text{HNO}_2$ ) cu eliminarea azotului liber și substituția grupei amino cu grupa hidroxil și transformarea în hidroxiacizi:



Volumul de azot liber determină cantitatea de  $\alpha$ -aminoacid care a intrat în reacție (metoda Van-Slaic).

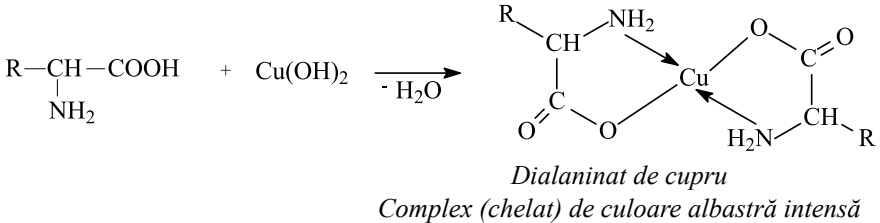
• **Interacțiunea  $\alpha$ -aminoacizilor cu fenilzotiocianat (reacția Edman)**

Această reacție se utilizează pe larg la determinarea structurii peptidelor și proteinelor. Decurge în câteva etape, inclusiv adăugarea nucleofilă a fenilzotiocianatului la grupa amină a aminoacidului cu substituția nucleofilă ulterioară și formarea produsului ciclic – feniltiohidantoină aminoacidului dat:



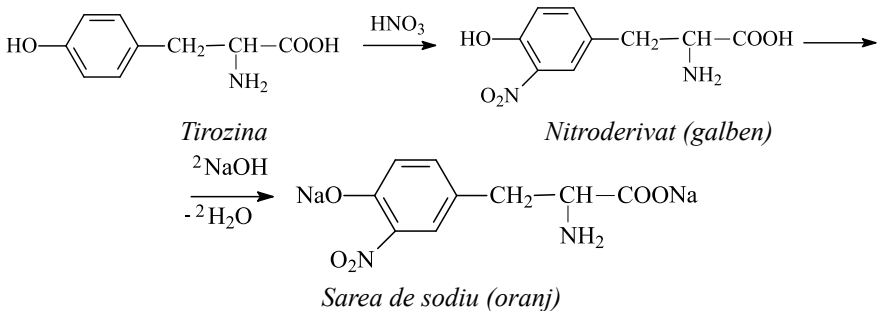
### 24.4. Reacții calitative de identificare a $\alpha$ -aminoacizilor

• **Formarea sărurilor complexe.** Cu unele metale grele (cuprul),  $\alpha$ -aminoacizii formează săruri complexe interne (chelate). De exemplu,  $\alpha$ -alanina cu sulfatul de cupru (II)  $\text{CuSO}_4$  în mediul bazic formează un complex de culoare albastră intensă:

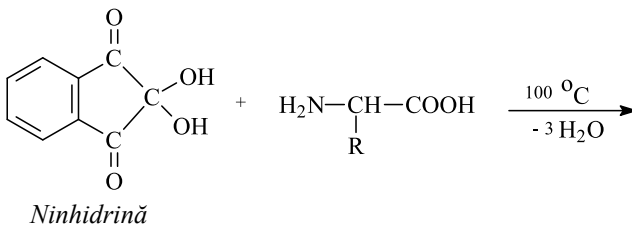


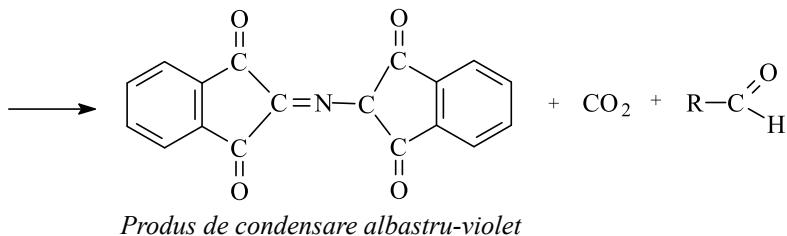
Reacția cu ionii de  $\text{Cu}^{2+}$  este utilizată pentru determinarea calitativă a  $\alpha$ -aminoacizilor:

• **Reacția xantoproteică.** Această reacție este utilizată pentru a identifica aminoacizii aromatici și heterociclici – fenilalanina, tirozina, histidina, triptofanul. De exemplu, sub acțiunea acidului azotic concentrat asupra tirozinei, se formează un nitroderivat de culoare galbenă. Într-un mediu alcalin, culoarea devine portocalie datorită ionizării grupării hidroxil fenolice și a creșterii contribuției anionului la conjugare:



• **Reacția ninhidrică.** Reacția calitativă generală a  $\alpha$ -aminoacizilor este reacția cu ninhidrină. Produsul de reacție are o culoare albastru-violet și este folosit pentru detectarea vizuală a aminoacizilor pe cromatograme (pe hârtie, într-un strat subțire) precum și pentru determinarea spectrofotometrică:

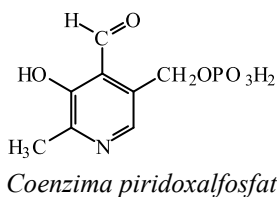
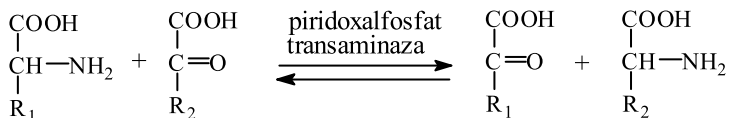




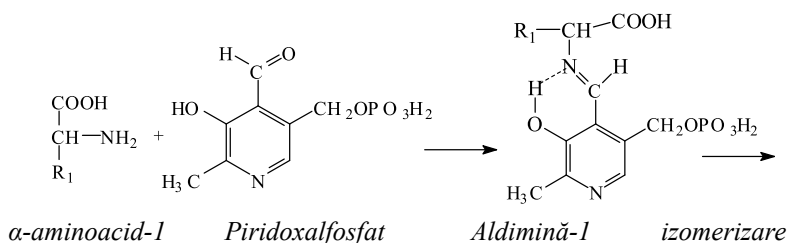
## 24.5. Reacțiile $\alpha$ -aminoacizilor cu importanță biologică

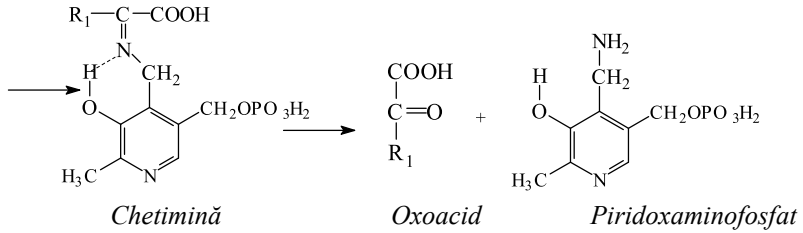
Cele mai importante reacții în catabolismul  $\alpha$ -aminoacizilor sunt reacțiile de transaminare, dezaminare oxidativă, decarboxilare și hidroxilare.

• **Transaminarea  $\alpha$ -aminoacizilor.** Reacția de transaminare constă în transferarea amino-grupeii de la aminoacidul donor la un  $\alpha$ -oxoacid – acceptor de amino-grupă. În această reacție  $\alpha$ -aminoacidul se transformă în oxoacid, iar oxoacidul în aminoacid. Reacția de transaminare este reversibilă și catalizată de enzime – *transaminaze* și coenzima *piridoxalfosfat*:

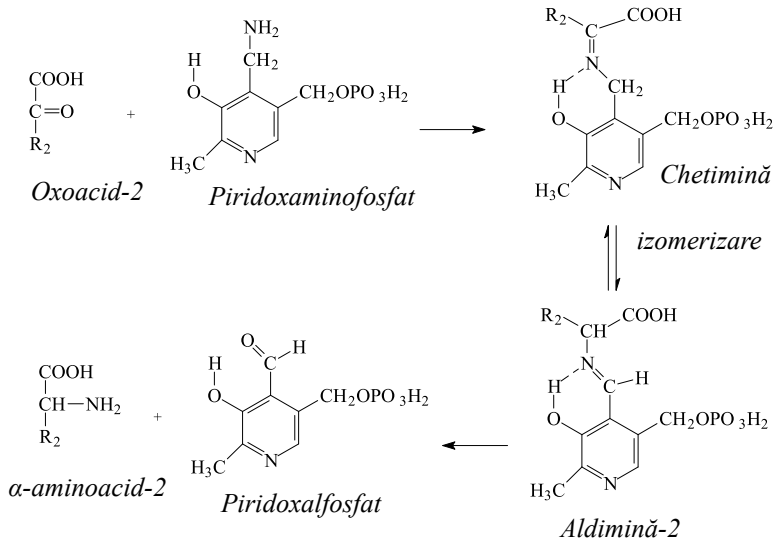


Rolul de translator al amino-grupeii de la aminoacidul donor la un  $\alpha$ -oxoacid îi revine coenzimei *piridoxalfosfat* care, interacționând cu aminoacidul, formează o aldimină intermediară conform mecanismului:

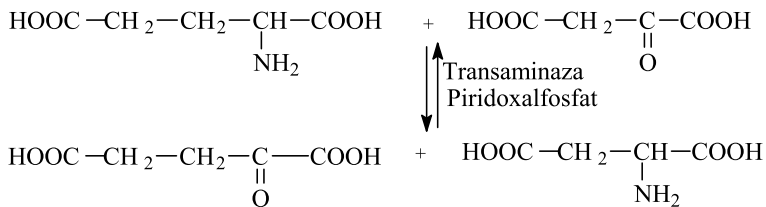




În continuare, piridoxaminofosfatul transferă grupa amino la oxoacidul acceptor de amino-grupă:

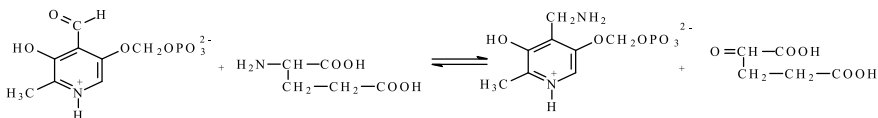


De exemplu, obținerea acidului asparagic și acidului  $\alpha$ -cetoglutaric prin interacțiunea acizilor glutamic și oxalilacetic:



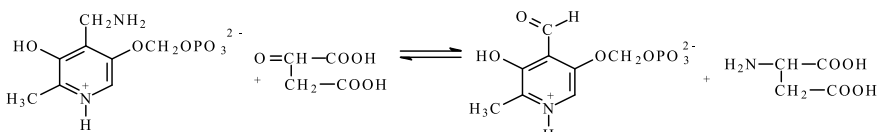
Deci, procesul de transaminare prezintă un schimb reciproc al grupelor amino- și oxo-.

- acidul glutamic donator interacționează cu piridoxalfosfatul și formează acidul  $\alpha$ -cetoglutaric și piridoxamina:



*Piridoxalfosfat*    *Acid glutamic*    *Piridoxamină*    *Acid α-cetoglutaric*

• acidul oxalilacetic acceptor interacționează cu piridoxamina și formează acidul asparagic și piridoxalfosfatul:

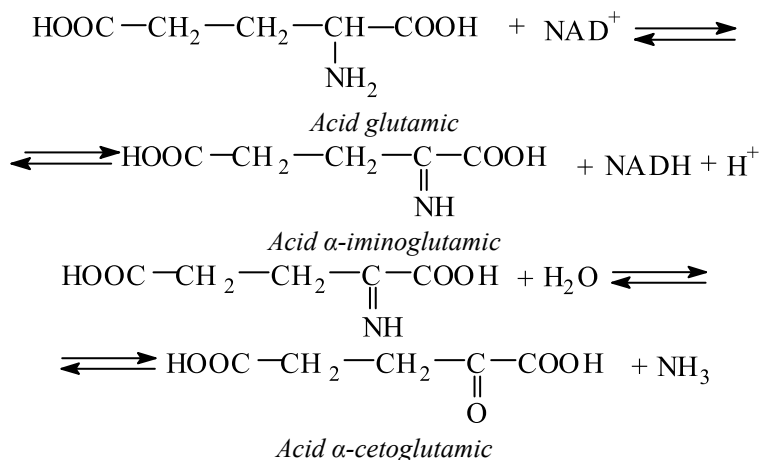


*Piridoxamină*    *Acid oxalilacetic*    *Piridoxalfosfat*    *Acid asparagic*

### • **Dezaminarea oxidativă**

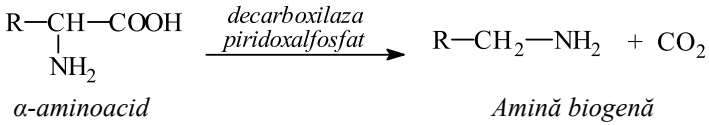
Dezaminarea oxidativă a α-aminoacizilor are loc cu participarea enzimelor dehidrogenaze și coenzimelor NAD<sup>+</sup> sau NADP<sup>+</sup> și decurge cu formarea α-cetoacizilor.

De exemplu, la dezaminarea oxidativă a acidului glutamic se obține acidul α-cetoglutaric. În prima etapă a reacției are loc o dehidrogenare, iar în a doua – hidroliza iminoacidului:

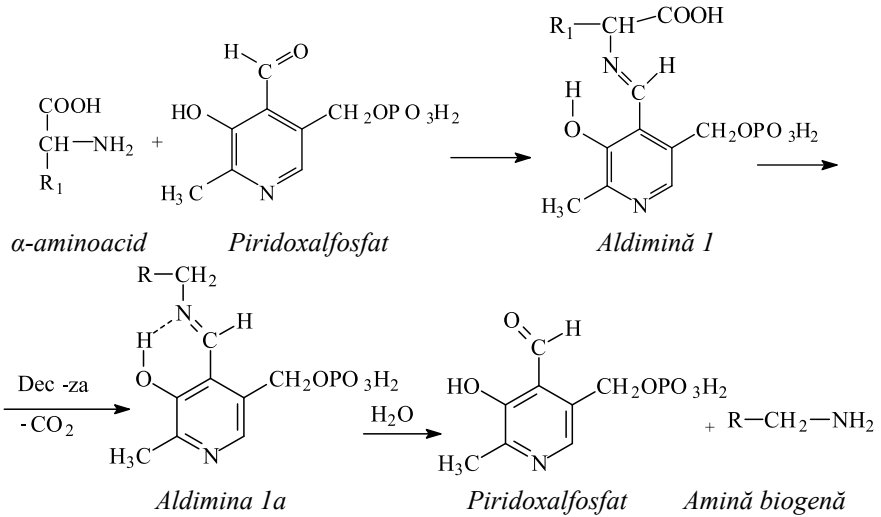


### • **Decarboxilarea α-aminoacizilor**

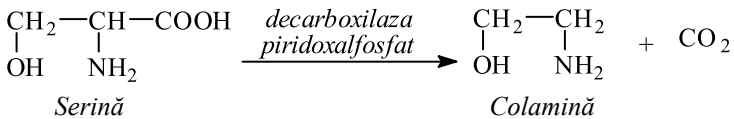
În reacțiile de decarboxilare α-aminoacizii pierd grupa carboxilică din poziția α- și se transformă în amine biogene. Reacția decurge în toate organismele vii cu participarea decarboxilazelor și coenzimei piridoxalfosfat.



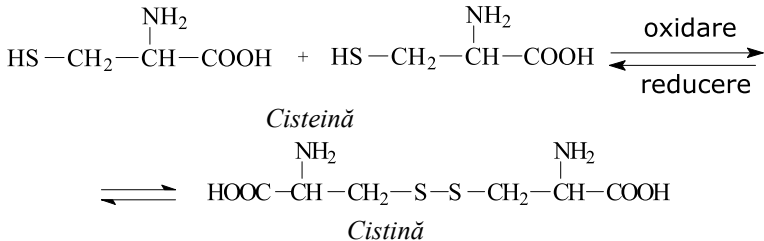
Rolul piridoxalfosfatului constă în interacțiunea cu aminoacidul, formând aldimina intermediară supusă decarboxilării:



Au importanță biologică deosebită decarboxilarea  $\alpha$ -aminoacizilor – serinei, cisteinei, lizinei, triptofanului, histidinei etc. De exemplu, la decarboxilarea serinei se obține colamina (componentă a fosfolipidelor):



• Oxidarea grupelor tiol stă la baza interconversiilor resturilor de cisteină și cistină, care asigură procesele de oxido-reducere în celulă:

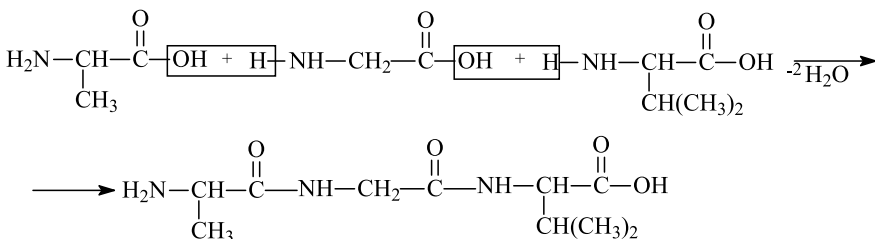




## 24.6. Peptide. Structura. Hidroliza și analiza peptidelor

Peptidele sunt produsele de policondensare a  $\alpha$ -aminoacizilor, care conțin de la două până la 50 de resturi de  $\alpha$ -aminoacizi, legate între ele prin legătura amidică  $\begin{array}{c} \text{---C---NH---} \\ || \\ \text{O} \end{array}$ , numită *legătură peptidică*.

De exemplu, la condensarea  $\alpha$ -alaninei cu glicina și valina se obține tripeptidul alaninil-glicil-valină:



*Notarea cu abreviatură Ala-Gli-Val*

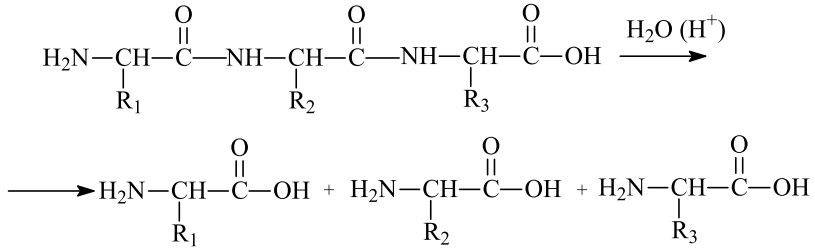
Dacă la condensare participă trei molecule de  $\alpha$ -aminoacizi se obține un tripeptid, la condensarea a 10 molecule o oligopeptidă, iar de la 10 până 100 – polipeptide. În molecula peptidelor deosebim aminoacidul N-terminal (cu grupa amină liberă) și aminoacidul C-terminal (cu grupa carboxilică liberă). La prezentarea formulelor peptidelor, capătul N (la care se află aminoacidul cu gruparea  $\text{NH}_2$  liberă) se scrie în stânga, iar capătul C – în dreapta.

Denumirea peptidelor se formează în funcție de componența aminoacidică. Toți aminoacizii situați la stânga în catena polipeptidică față de C-terminal capătă terminația *-il*, iar C-terminal își păstrează denumirea trivială. Este răspândită notarea simbolică a aminoacizilor. De exemplu: tripeptidul *glicil-alanil-cisteină* se va nota *Gli-Ala-Cis*.

Se cunosc mai multe niveluri de organizare a structurii moleculei de proteină (primară, secundară, terțiară și cuaternară).

*Structura primară* reprezintă ordinea sau succesiunea de legare a resturilor de  $\alpha$ -aminoacizi în catena polipeptidică. Mai întâi se determină compoziția aminoacidică a peptidei sau proteinei, apoi succesiunea aminoacizilor în catena polipeptidică sau proteică.

Compoziția aminoacidică se determină prin analiza hidrolizațiilor peptidici sau celor proteici. S-a stabilit că la fierberea peptidei sau proteinei în soluție de acid clorhidric cu concentrația 6M se desfac toate legăturile peptidice (are loc hidroliza totală). De exemplu:

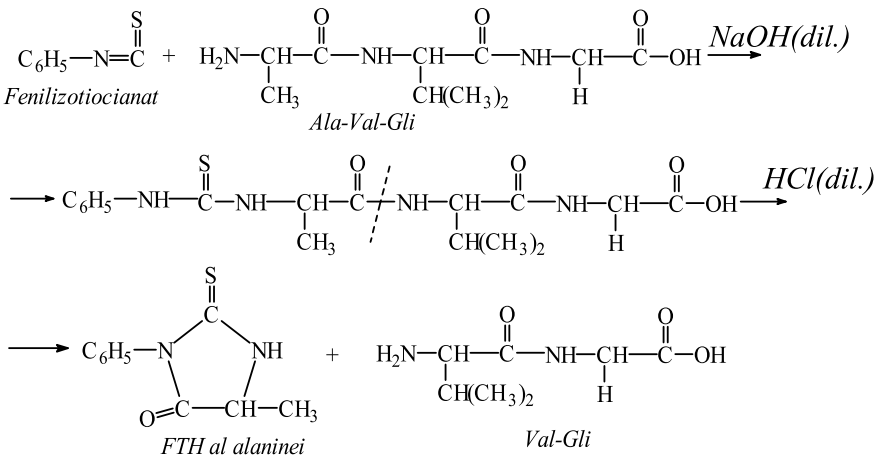


Determinarea fiecărui aminoacid în hidrolizat se efectuează pe cale cromatografică. În prezent o astfel de analiză se realizează în mod automat cu ajutorul unor aparate speciale numite analizatoare de aminoacizi.

După stabilirea compoziției aminoacidice se trece la determinarea succesiunii aminoacizilor, deci a structurii primare a peptidelor și proteinelor.

Structura primară (succesiunea aminoacidică) se determină prin separarea succesivă a  $\alpha$ -aminoacizilor de la unul din capetele catenei și identificarea lor. În acest scop se aplică două metode: hidroliza parțială și identificarea  $\alpha$ -aminoacizilor N-terminali.

Cea mai studiată și frecvent aplicată metodă de determinare a  $\alpha$ -aminoacizilor N-terminali este metoda Edman: interacțiunea aminoacidului N-terminal cu fenilizotiocianat în mediu slab bazic. La o tratare ulterioară cu un acid slab fără încălzire se produce scindarea aminoacidului N-terminal sub formă de derivat feniltiohidantoinic, care se identifică în continuare prin metoda cromatografică. Acest procedeu se repetă de mai multe ori până la scindarea completă a fragmentului de peptidă. De exemplu, determinarea acidului N-terminal în tripeptidul: Ala-Val-Gli:

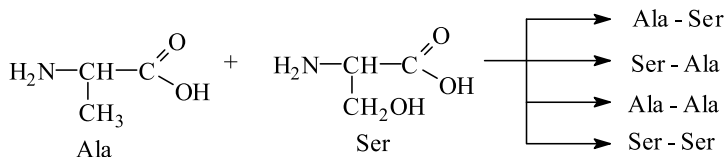


Metoda Edman s-a dovedit a fi utilă pentru reproducere într-un aparat automat, numit secvenator (succesiune), cu ajutorul căruia pot fi realizate 40–50 etape de scindare.

Derivatul feniltiohidantoinic (FTH) obținut la fiecare etapă se identifică prin metoda cromatografică.

## 24.7. Sinteza chimică a peptidelor

Descifrarea structurii primare a peptidelor a constituit drept stimulente pentru dezvoltarea lucrărilor privind sinteza lor. Complexitatea sintezei macromoleculilor peptidici este legată de necesitatea asigurării succesiunii strict determinate a aminoacizilor. Ținând cont de bifuncționalitatea aminoacizilor, chiar și în cel mai simplu caz de condensare a doi componenți, de exemplu a alaninei și a serinei, se pot obține patru dipeptide:

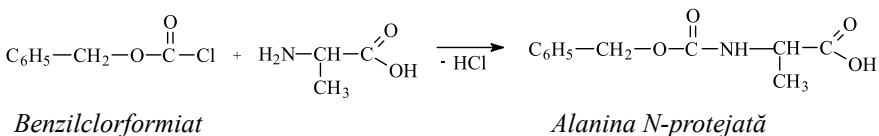


Trei radicali de aminoacizi pot da șase tripeptide, patru – 24 tetrapeptide, 20 – circa  $10^{14}$  peptide, practic un număr infinit de combinații. De aici diversitatea proteinelor și peptidelor.

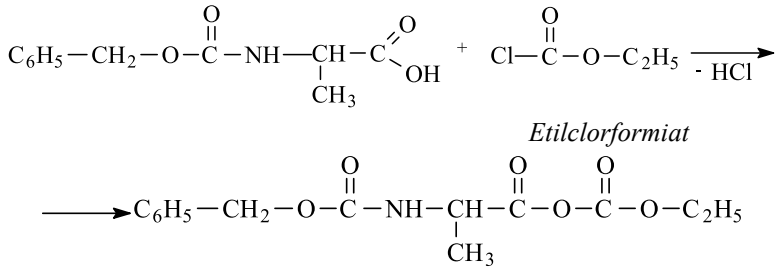
Dificultățile combinării în succesiunea dată a câtorva sute de molecule aminoacidice sunt iminente. În prezent este elaborată strategia sintezei peptidelor, care constă în folosirea la etapele respective a protecției (blocării) unor grupări funcționale și activării altora. Active trebuie să fie grupările funcționale care formează legătura amidică, adică gruparea carboxil a unuia dintre aminoacizi (primul constituent) și aminogrupa celuilalt aminoacid (al doilea constituent).

Să examinăm succesiunea operațiilor experimentale în sinteza dipeptidelor pe exemplul dipeptidei alanil-serina:

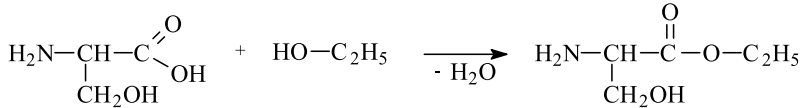
1. Protejarea grupei amino în alanină, cu ajutorul clorformiatului de benzil:



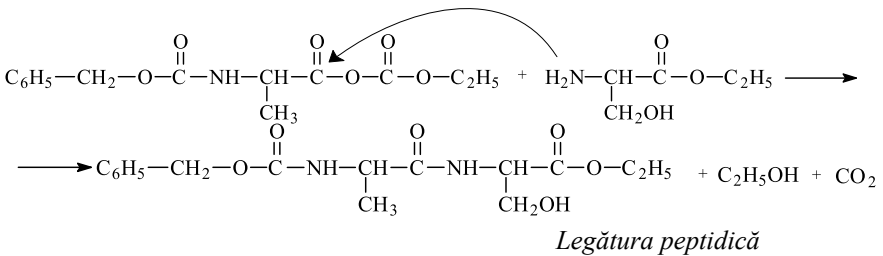
2. Activarea grupei carboxil în alanină prin transformare în anhidridă cu etilclorformiat:



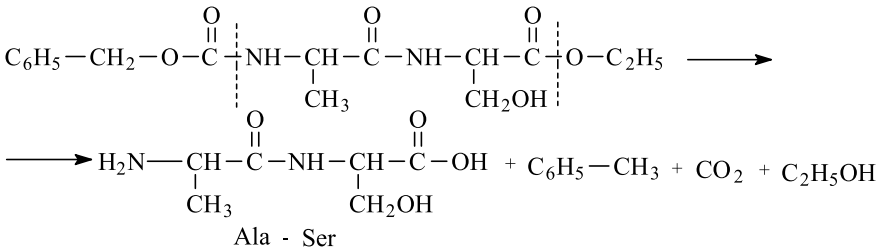
3. Protejarea grupei carboxil în serină prin transformare în ester etilic:



4. Formarea legăturii peptidice:

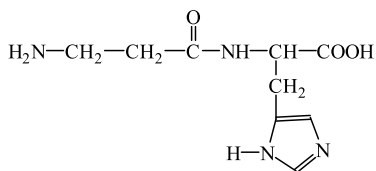


5. Deprotejarea grupelor funcționale:

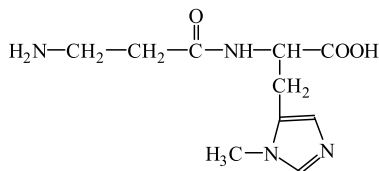


## 24.8. Reprezentanți

**Dipeptide.** *Carnozina* și *anserina* sunt cele mai simple peptide naturale. Se conțin în mușchii organismelor vii. Îndeplinesc funcția de sisteme tampon pentru menținerea constantă a valorii fiziologice a pH-ului.

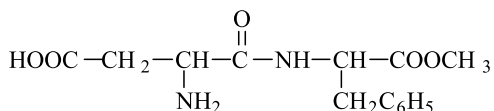


*Carnozină*  
*β-alanil-L-histidina*



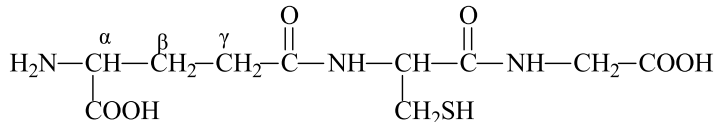
*Anserină*  
*β-alanil-N-metil-L-histidina*

*Aspartam* (L-aspartil-β-fenil-L-alaninmetilesterul) este o dipeptidă de 152 ori mai dulce decât zaharoza:

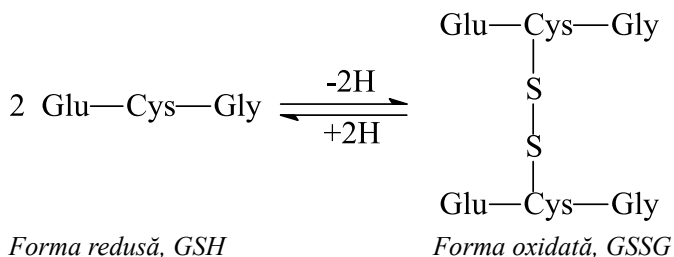


Este folosit ca edulcorant artificial cu slab aport caloric de către diabetici și pentru controlul greutateii corporale.

**Tripeptide.** *Glutationul* (γ-glutamilcisteinglicina (γ-Glu-Cys-Glu)) se găsește în toate țesuturile. Rezultă din condensarea acidului glutamic cu cisteina și glicina:

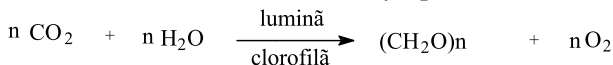


Participă la procesele de oxido-reducere, ușor se oxidează și trece în forma oxidată, care la reducere formează forma redusă:



## 25. HIDRAȚI DE CARBON (GLUCIDE)

**Hidrații de carbon** sunt compuși naturali sintetizați de către plantele verzi prin fotosinteză din bioxid de carbon și apă:



Intră în componența pereților celulari și sunt componentul indispensabil din hrană, una din sursele principale de energie.

Numirea lor provine de la raportul dintre hidrogen și oxigen, egal cu cel din apă, găsit în primii compuși izolați din această clasă. Ulterior au fost descoperiți compuși cu proprietăți foarte apropiate de ale hidraților de carbon, dar în care raportul dintre hidrogen și oxigen nu mai era cel din apă, de exemplu ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_4$ ). Din această cauză a fost introdusă denumirea de *glucide*, în locul celei de hidrați de carbon. Este folosită și denumirea de zaharuri – de la zaharoză, unul din reprezentanții importanți ai acestei clase. În chimia organică se folosește în mod curent denumirea de *hidrați de carbon*.

Hidrații de carbon se clasifică, în funcție de comportarea lor la hidroliză, în *monozaharide (oze)* și *polizaharide (ozide)*.

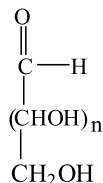
Monozaharidele nu se hidrolizează, fiind cei mai simpli hidrați de carbon (3-8 atomi de carbon). În funcție de numărul de atomi de carbon din moleculă, deosebim: *trioze, tetroze, pentoze, hexoze etc.*

Polizaharidele, sub influența acizilor minerali sau a unor enzime, hidrolizează, trecând în monozaharide. După numărul de monozaharide din molecula lor, se deosebesc *oligozaharide* – conțin mai puțin de zece unități structurale glucidice, și *polizaharide* – cu mase moleculare foarte mari, alcătuite dintr-un număr mare de resturi de monozaharide.

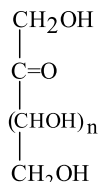
### 25.1. Monozaharide

#### 25.1.1. Clasificarea, structura și stereoisomeria monozaharidelor

Monozaharidele au formula generală  $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_n$  și ca structură chimică sunt *polihidroxialdehide (aldoze)* sau *polihidroxicetone (cetoze)*:



*Aldoze* ( $n=1,2,3\dots$ )

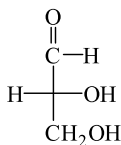


*Cetoze* ( $n=0,1,2,3\dots$ )

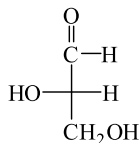
În funcție de numărul de atomi de carbon există *aldotrioze*, *aldotetroze*, *aldopentoze*, *aldohexoze*, respectiv *cetotrioze*, *cetotetroze*, *cetopentoze*, *cetohexoze*.

Moleculile monozaharidelor, de regulă, conțin de la unu până la câțiva atomi de carbon chirali, din care cauză există un număr mare de stereoisomeri, corespunzând aceleiași formule de structură. De exemplu, aldohexozele ( $C_6H_{12}O_6$ ) conțin 4 atomi chirali și, prin urmare, formulei de structură  $CH_2OH-(CHOH)_4-COH$  îi corespund 16 stereoisomeri (conform formulei  $N=2^n$ ), deci 8 perechi de enantiomeri. Stereoizomerii se prezintă prin formule de proiecție Fischer.

Configurația relativă a monozaharidelor se determină după standardul configurațional – aldehida glicerinică, cunoscută ca D-gliceraldehidă (D pentru dextrorotatoriu) și ca L-gliceraldehidă (L pentru levorotatoriu):



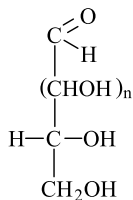
D(+)-gliceraldehidă



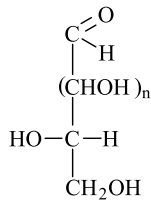
L(-)-gliceraldehidă

Atribuirea simbolurilor D și L s-a făcut în mod arbitrar, iar convenția D-L a fost extinsă și la alte monozaharide, pornind de la următoarele considerații: dacă atomul de carbon chiral cel mai îndepărtat de carbonul aldehydic sau cetonic are aceeași configurație ca în D-gliceraldehidă (hidroxilul în dreapta), compusul respectiv reprezintă o D-monozaharidă.

Dacă configurația aceluiși carbon chiral corespunde cu cea din L-gliceraldehidă (hidroxilul în stânga), compusul va fi o L-monozaharidă:



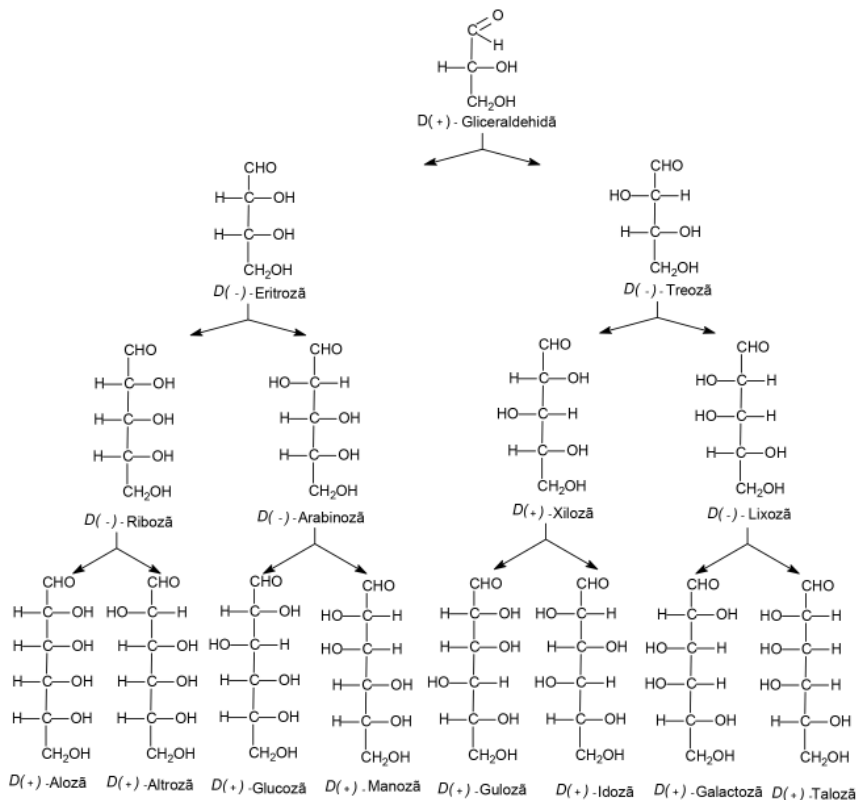
D-Aldoză



L-Aldoză

Majoritatea monozaharidelor naturale fac parte din seria de enantiomeri D.

## Seria D a aldazelor

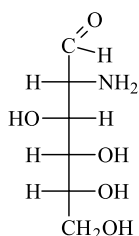
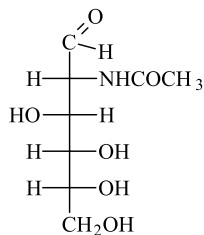
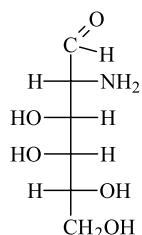
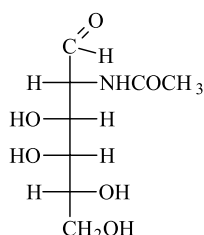


Stereoizomerii, care se disting prin aranjarea spațială a substituenților de pe lângă unul sau câțiva atomi de carbon chiralici, se numesc *diasteroimeri*.

Se folosește termenul de *epimeri* pentru diastereoizomerii care se diferențiază prin configurația unui singur atom de carbon chiralic. De exemplu, D-glucoza și D-manoza sunt epimere la  $C_2$ , iar D-glucoza și D-galactoză la  $C_4$ .

În natură se întâlnesc derivați ai monozaharidelor, care conțin grupa amină în loc de hidroxil la un atom de carbon. Cei mai importanți reprezentanți ai aminoglicidelor sunt D-glucozamina și D-galactozamina, N-acetil-D-glucozamina:

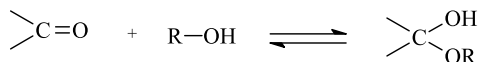


*D-glucozamină**N-acetil-D-glucozamină**D-galactozamină**N-acetil-D-galactozamină*

### 25.1.2. Ciclo-oxo-tautomeria monozaharidelor

Pentru stabilirea structurii reale a monozaharidelor trebuie avută în vedere posibilitatea interacțiunii între grupa carbonil și grupele hidroxil din molecula acestora.

Alcoolii reacționează reversibil cu aldehidele și cetonele pentru a se transforma în semiacetali sau acetali:

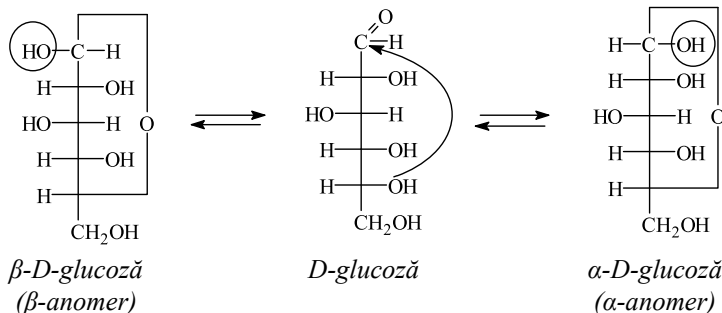


Dacă grupele carbonil și hidroxil aparțin aceleiași molecule și sunt plasate în așa fel încât să permită formarea unui ciclu de cinci sau șase elemente, lipsit de tensiune, obținerea semiacetalului ciclic este favorizată.

La pentoze și hexoze, cu catenele de cinci și șase atomi de carbon, grupa carbonil se găsește aproape, din punct de vedere spațial, de atomul de carbon din poziția 4 sau 5. Aproximarea în spațiu a acestor atomi face posibilă interacțiunea grupei aldehydice (sau cetonice) și hidroxilice de pe lângă C-4 sau C-5, ceea ce duce la adiția nucleofilă intramoleculară cu formarea unui semiacetal ciclic.

La aldohexoze, în reacție cu grupa aldehydică intră grupa hidroxil de pe lângă C-5, deoarece în acest caz se formează un ciclu stabil de șase atomi. Un astfel de ciclu se numește *piranozic*, iar grupa hidroxil semiacetalică ce se formează – *glicozidică*.

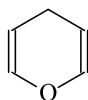
Echilibrul între structurile aciclică ale glucozei poate fi prezentat în felul următor:



Formarea semiacetalului ciclic duce la apariția unui centru chiralic suplimentar, deoarece primul atom de carbon C-1 devine asimetric. Acest centru chiralic C-1 se numește *anomer*, iar cele două monozaharide, care se diferențiază prin poziția grupei OH de la carbonul anomer, sunt anomeri și se notează cu  $\alpha$  și  $\beta$ .

Cele două forme anomere pot trece una în cealaltă prin intermediul formei aciclice, stabilindu-se astfel un echilibru dinamic numit *ciclo-oxo-tautomerie*.

Semiacetalul ciclic cu un ciclu de șase elemente este numit *piranozic*, prin analogie cu piranul, un heterociclu de șase elemente cu un atom de oxigen, iar ciclul din cinci elemente cu un atom de oxigen – *furanozic*.



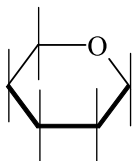
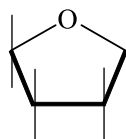
Piran



Furan

Pentru unele monozaharide, structurile caracteristice sunt cele piranozice, iar pentru altele – furanozice. De exemplu, în soluție, glucoza se găsește sub formă piranozică, iar fructoza furanozică.

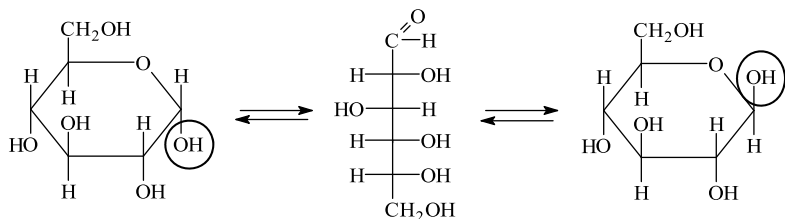
Formulele de proiecție Fischer, utilizate mai sus pentru reprezentarea  $\alpha$ - și  $\beta$ -anomerilor, sunt destul de simple și clare, dar ele nu redau structura reală a moleculei, în special stereostructura ei. O reprezentare mai veridică a piranozelor și furanozelor s-a obținut prin adoptarea *formulelor perspective* propuse de Haworth în 1920 (Premiul Nobel în 1937). Ciclurile piranozice și cele furanozice în formulele Haworth se reprezintă ca sisteme ciclice plane așezate perpendicular față de planul desenului, iar substituenții se situează sub sau deasupra planului ciclului:

*Ciclu piranozic**Ciclu furanozic*

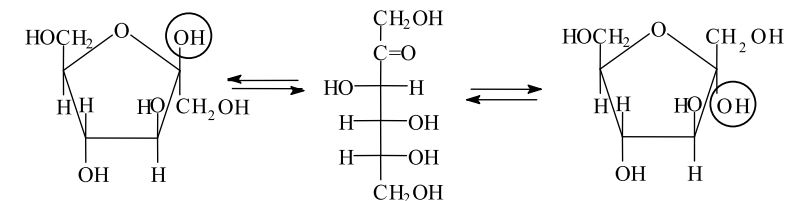
La trecerea de la formulele de proiecție Fischer la formulele de proiecție Haworth trebuie să se țină cont de faptul că o grupă OH situată în dreapta în proiecția Fischer va fi dispusă jos în proiecția Haworth și invers, grupele ce se găsesc în stânga în proiecția Fischer, în proiecția Haworth se va afla sus.

Pentru D-monozaharide, grupa terminală  $\text{CH}_2\text{OH}$  se va găsi întotdeauna sus în proiecțiile Haworth, în timp ce în cazul L-monozaharidelor aceeași grupă  $\text{CH}_2\text{OH}$  se va găsi jos.

De exemplu, pentru D-glucoză există mai multe forme tautomere, dintre care menționăm numai formele piranozice și forma deschisă (oxo):

 *$\alpha$ -D-glucopiranoză**D-glucoză* *$\beta$ -D-glucopiranoză*

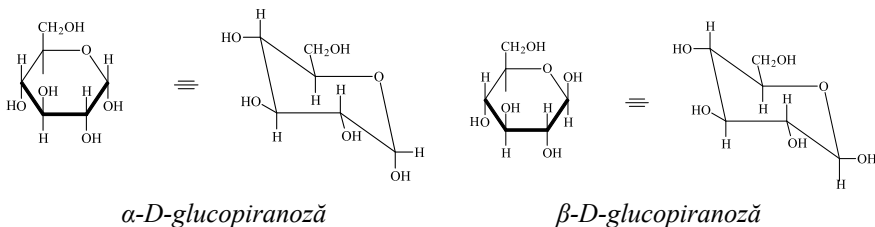
Transformări tautomere asemănătoare se produc în soluțiile apoase ale tuturor monozaharidelor. De exemplu, D-fructoza, reprezentant al cetohehexozelor, există sub formă de mai mulți tautomeri, printre care predomină formele furanozice:

 *$\beta$ -D-fructofuranoză**D-fructoză*  
(forma deschisă, oxo-) *$\alpha$ -D-fructofuranoză*

Formulele propuse de Haworth arată clar configurația fiecărui centru chiral, dar nu și conformațiile. Încă în 1950 Reeves a arătat că inelul

piranozic poate exista, ca și în cazul ciclohexanului, sub formă de conformații fără tensiune scaun și baie.

Conformația scaun, mai stabilă, a inelelor piranozice are substituenții dispuși ecuatorial și axial. De exemplu, cea mai stabilă conformație a glucopiranozelor este conformația scaun cu legături axiale și ecuatoriale:



Glucosa există în două forme cristaline care nu conțin grupa carbonil, așa cum se observă în spectrele IR, forme ce corespund anomerilor  $\alpha$  și  $\beta$ .

Cei doi anomeri ai D-glucopiranozei pot fi cristalizați și purificați.  $\alpha$ -D-glucopiranoza pură are temperatura de topire  $146^\circ\text{C}$  și rotația specifică de  $+112,2^\circ$ , iar  $\beta$ -D-glucopiranoza are temperatura de topire  $148\text{-}155^\circ\text{C}$  și rotația specifică de  $+18,7^\circ$ .

Când o probă din oricare din cei doi anomeri este dizolvată în apă, rotația specifică se modifică lent până atinge valoarea constantă de  $+52,6^\circ$ .

Rotația specifică a anomerului  $\alpha$  scade de la  $+112,2^\circ$  la  $+52,6^\circ$ , iar a anomerului  $\beta$  crește de la  $+18,7^\circ$  la  $+52,6^\circ$ .

Variația lentă a puterii rotatorii în soluție este numită *mutorotație* și este datorată conversiei lente a celor doi anomeri  $\alpha$  și  $\beta$ , unul în celălalt, la echilibru existând raportul 36:64.

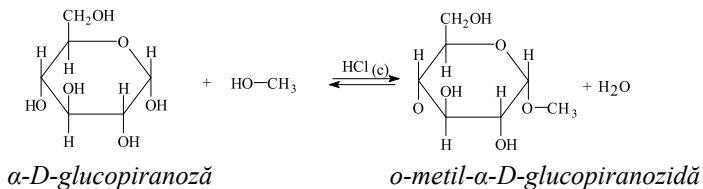
Mutorotația are loc prin intermediul formei aciclice, aldehidice și are ca explicație tautomeria oxo-ciclică a monozaharidelor.

### 25.1.3. Proprietăți chimice

Monozaharidele prezintă proprietăți specifice compușilor carbonilici și alcoolilor.

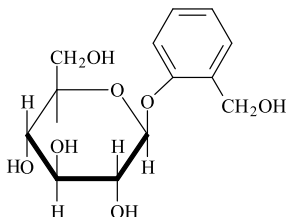
#### • Formarea și hidroliza glicozidelor

Monozaharidele ca semiacetali ciclici interacționează cu alcoolii în condiții de cataliză acidă, formând acetali numiți *glicozide*. De exemplu, D-glucosa cu alcoolul metilic în prezența clorurii de hidrogen uscată, formează metilglicozidă, cu participarea în reacție numai a hidroxilului semiacetalic (glicozidic):



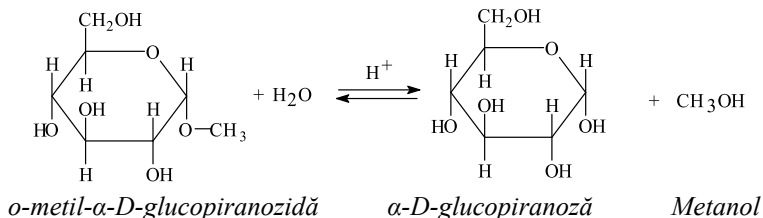
În această glicozidă radicalul metoxidic ( $\text{CH}_3\text{O-}$ ) reprezintă partea neglucidică a glicozidei și poartă denumirea de *aglicon*.

Glicozidele sunt răspândite pe larg în natură și au importanță în procesele vitale, în primul rând în plante (polizaharidele, glicozidele cardiace etc.). Un exemplu este *salicina*, identificată în arborele de chinină, în scoarța de salcie. Are gust acru, efect analgezic și antipiretic cunoscut din antichitate:



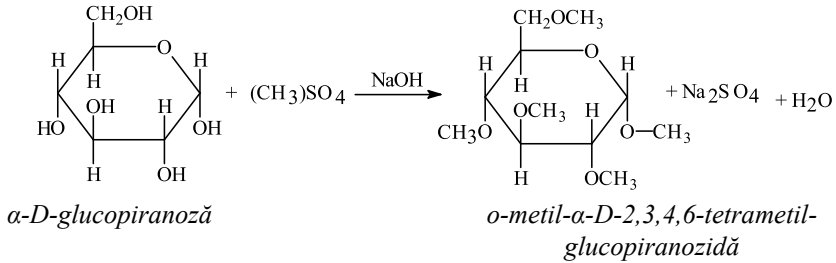
În natură se întâlnesc și N-glicozide, de exemplu, nucleozidele ca părți componente ale acizilor nucleici.

În mediul acid toate glucozidele ușor hidrolizează, formând în consecință glucidul inițial și agliconul respectiv. De exemplu, o-metil- $\alpha\text{-D-glucopiranozida}$  formează în urma hidrolizei  $\alpha\text{-D-glucosa}$  și alcoolul metilic:

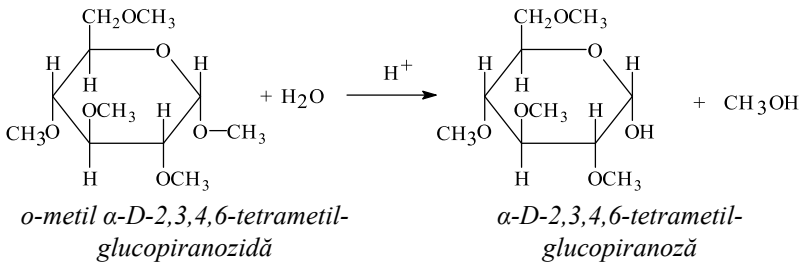


### • *Formarea eterilor (reacția de alchilare)*

La interacțiunea monozaharidelor cu  $\text{CH}_3\text{I}$  sau  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  (agenți de metilare) în mediu bazic se obțin eteri cu participarea în reacție a tuturor grupelor hidroxilice:

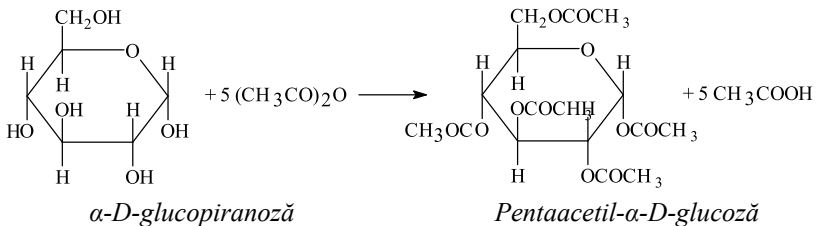


Eterii monozaharidelor servesc la determinarea structurii lor. La hidroliz\u0103 \u00een mediul acid scindeaz\u0103 numai leg\u0103tura glicozidic\u0103:

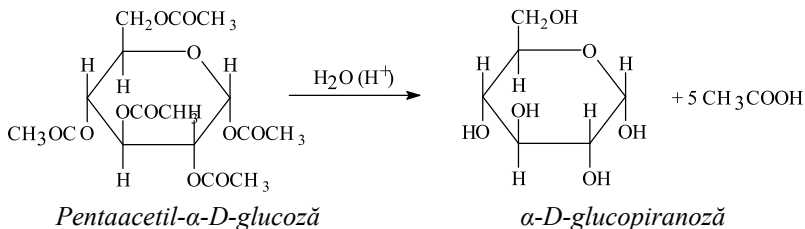


### • Esterificarea monozaharidelor

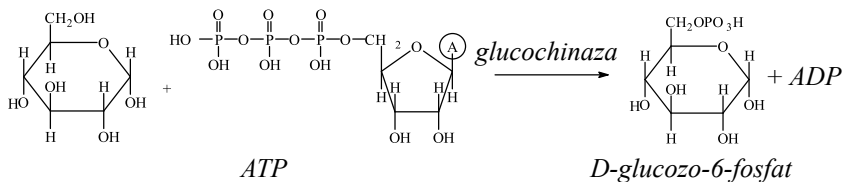
Monozaharidele, fiind combina\u0219ii polihidroxicelice, u\u0219or intr\u0103 \u00een reac\u0219iile de esterificare la tratarea cu agen\u0219i de acilare (cloranhidride, anhidride). De exemplu, la tratarea D-glucozei cu anhidrid\u0103 acetic\u0103 se ob\u0219ine pentaacetilglucoz\u0103:



Eterii monozaharidelor u\u0219or hidrolizeaz\u0103, rezult\u0103nd monozaharidele corespunz\u0103toare \u015i acidul acetic care, prin dozare, serve\u0219te la determinarea num\u0103rului de grupe hidroxil:

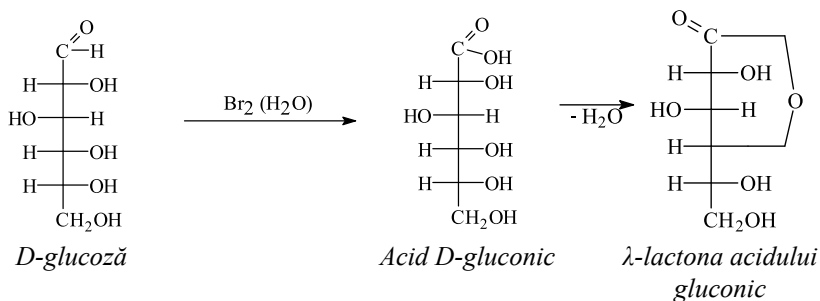


În celulele vii are loc reacția de fosforilare a monozaharidelor cu formarea esterilor acidului fosforic (fosfaților). De exemplu, fosforilarea glucozei are loc cu participarea ATP-ului și enzimei glucochinaza, care fosforilează glucoza în poziția 6:

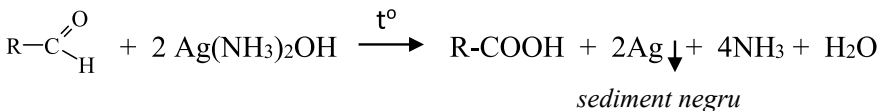
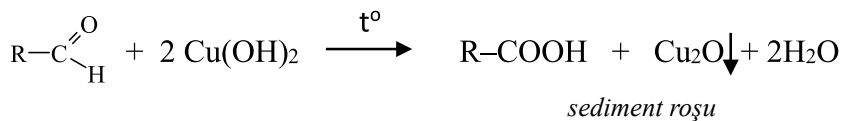


### • Oxidarea monozaharidelor

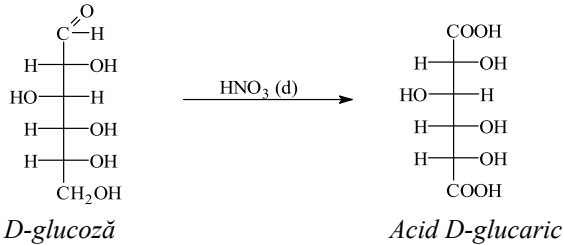
Oxidarea în condiții blânde, cu apă de clor, apă de brom sau acid azotic diluat, duce la formarea *acizilor aldonici*, fără degradarea moleculei:



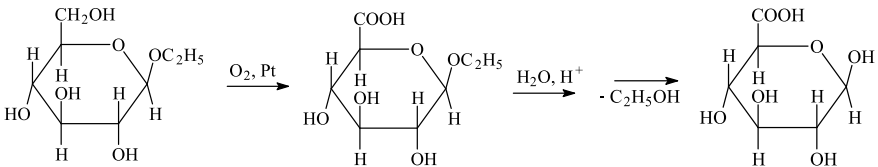
Reacțiile de oxidare a monozaharidelor cu hidroxid de cupru (II) sau cu oxidul de argint se folosesc la identificarea calitativă a aldozelor:



Oxidarea energetică, cu acidul azotic, transformă aldozele în acizi dicarboxilici numiți *acizi glicarici*. Oxidarea se face la grupa aldehydică și la alcoolică primară. De exemplu, la oxidarea glucozei cu acid azotic diluat la cald se obține acidul glucaric sau glucozaharic:



La oxidarea în condiții de protejare a grupei aldehydice se transformă numai grupa  $\text{CH}_2\text{OH}$  liberă în grupa carboxil. După punerea în libertate a grupelor protejate, rezultă acizi uronici:



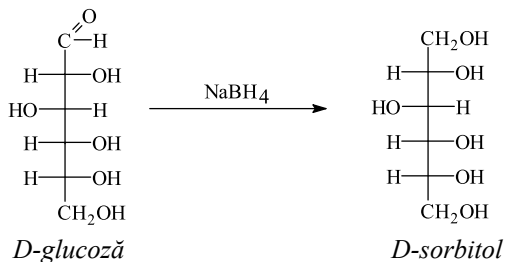
*O-etil-β-D-glucopiranozidă*    *O-etil-β-D-glucuronidă*    *Acid-β-D-glucuronic*

Acidul β-D-glucuronic îndeplinește funcții biologice importante în organism, de exemplu elimină din organism substanțe toxice (de natură fenolică) împreună cu urina sub formă de glucuronizi solubili.

Acidul β-D-glucuronic intră în componența heteropolizaharidelor, iar la decarboxilare se transformă în D-xiloză.

• **Reducerea monozaharidelor.** La reducerea monozaharidelor cu hidrurile metalelor sau cu hidrogen molecular în prezența catalizatorilor de nichel se formează alcooli polihidroxicici numiți și alcooli zaharici, ușor solubili în apă, cu gust dulce. Se folosesc ca adulcoranți în diabet zaharat.

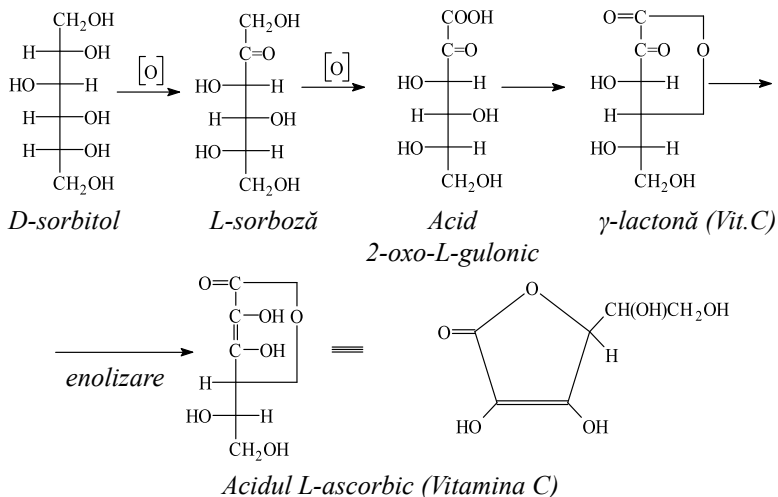
Astfel, din D-glucoză se obține D-sorbitol, din D-xiloză – D-xilitol, din D-manoză – D-manitol etc. De exemplu:



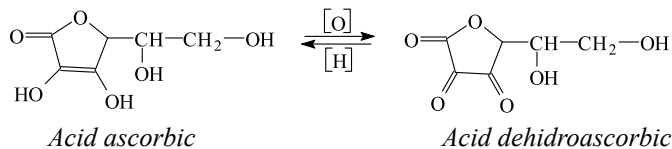


La reducerea cetozelor se obține un centru chiralic nou, care determină formarea a doi stereoisomeri. Astfel, din D-fructoză rezultă D-sorbitol și D-manitol.

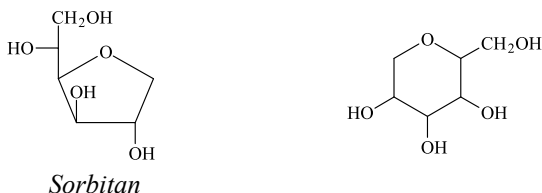
Reducerea D-glucozei în sorbitol este o etapă a procesului de obținere industrială a acidului ascorbic (vitamina C):



Acidul ascorbic joacă un rol esențial în viața organismului uman. Carența sa în alimentație duce la scorbut, scade rezistența organismului la bolile infecțioase. Acidul ascorbic posedă proprietăți reducătoare și ușor se oxidează în acid dehidroascorbic, astfel asigurând multe procese de oxido-reducere:



D-sorbitolul se transformă, prin deshidratare, într-un eter ciclic – sorbitan cu structură furanozică sau piranozică:



Grupele OH din *sorbitan* pot fi esterificate cu acizi grași sau etoxilate, formând *săpunuri și tvinuri*, utilizate ca agenți dispersanți și expicienți în farmaceutică.

## 25.2. Oligo- și polizaharide

Oligozaharidele sunt glucidele care conțin de la două până la zece resturi de monozaharide legate între ele prin legături glicozidice.

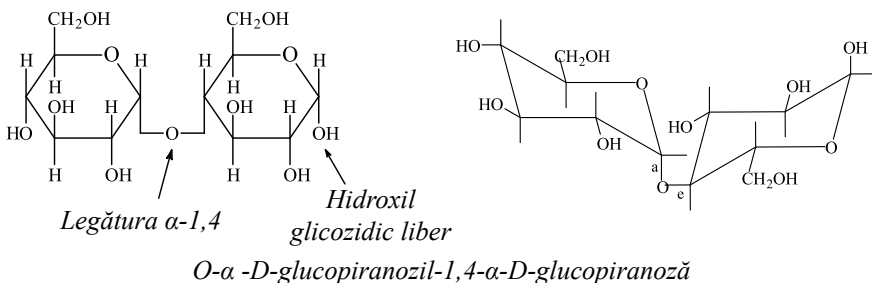
Cei mai simpli reprezentanți ai oligozaharidelor sunt dizaharidele, formate din două resturi monozaharidice, cu formula generală  $C_{12}H_{22}O_{11}$ . În funcție de natura grupelor OH din care se formează legătura glicozidică, dizaharidele sunt *reducătoare și nereducătoare*.

### 25.2.1. Dizaharide reducătoare

Dizaharidul este reducător dacă are o grupă OH anomică (glicozidică) liberă. Cele mai importante dizaharide reducătoare sunt *maltoza, celobioza și lactoza*.

• **Maltoza** se găsește în extractul apos al orzului încolțit, denumit *malț*, și este constituită din două resturi de  $\alpha$ -D-glucopiranoză, unite între ele prin legătura glicozidică  $\alpha(1-4)$ . Conformația maltozei este determinată de configurația legăturii glicozidice care este axială.

Structura maltozei prin formula Haworth și conformația pot fi prezentate în felul următor:

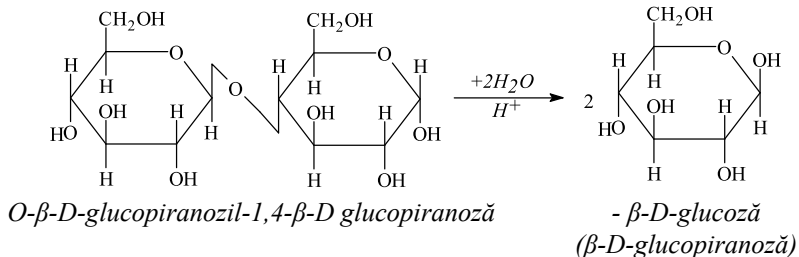


Pentru maltoză sunt caracteristice toate reacțiile specifice monozaharidelor, de exemplu, ușor formează glicozide, eteri și esteri.

Datorită prezenței hidroxilului anomic liber la unul din resturile de glucoză, maltoza ușor se oxidează, manifestând proprietăți reducătoare, asemănător glucozei. În mediul bazic, la încălzire cu sulfat de cupru (II), maltoza reduce hidroxidul de cupru până la  $Cu_2O$  sau cupru metalic (proba Tromer).



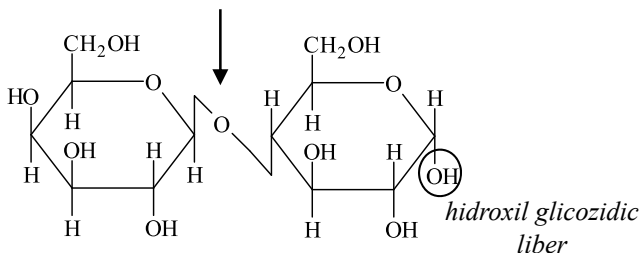
Celobioza, fiind un dizaharid reducător, manifestă aceleași proprietăți ca și maltoza: există în formele ciclică și aciclică, la hidroliză dă două molecule de  $\beta$ -D-glucoză:



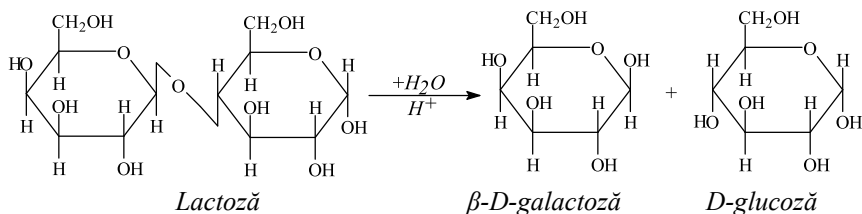
Contrar asemănărilor structurale, celobioza și maltoza prezintă proprietăți biologice diferite: celobioza, spre deosebire de maltoză, nu poate fi digerată și nici fermentată de organismul uman.

• **Lactoza** este unul dintre cele mai răspândite dizaharide de origine animală. Se găsește în laptele tuturor mamiferelor. Este formată din resturi de  $\beta$ -D-galactoză și D-glucoză unite prin legătura  $\beta$ (1-4) glicozidică care leagă atomul de carbon  $\beta$  C-1 al galactozei cu atomul C-4 al glucozei:

Legătura  $\beta$ (1-4) glicozidică



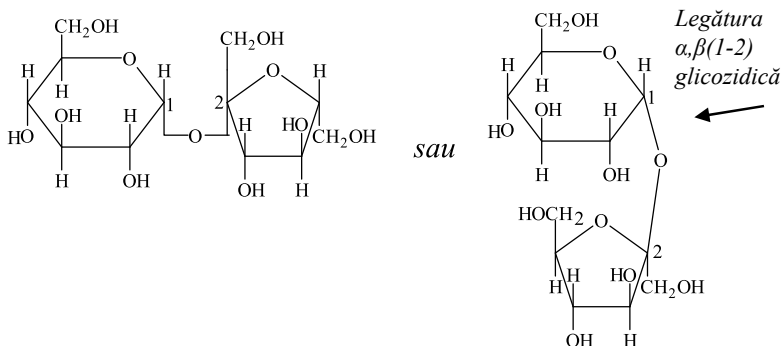
Lactoza prezintă anomerie  $\alpha, \beta$  și reacționează cu reactivul Fehling și Tollens ca și celelalte dizaharide reducătoare, iar la hidroliză se transformă în  $\beta$ -D-galactoză și D-glucoză:



### 25.2.2. Dizaharide nereducătoare

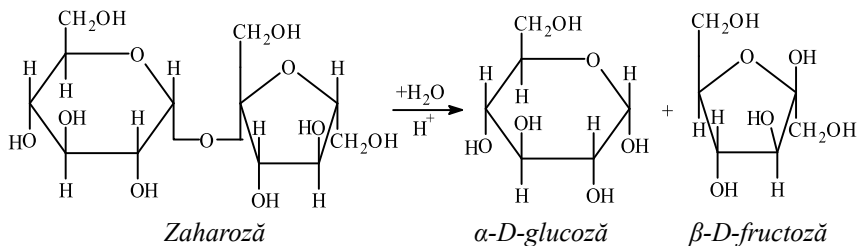
• **Zaharoza** este cea mai importantă dintre dizaharidele nereducătoare și cea mai răspândită în natură. Se găsește în sfecla-de-zahăr și în trestia-de-zahăr în cantități mari (până la 28%), suficiente pentru prelucrarea industrială. În cantități mici se conține în sucuri de plante, în frunze, în fructe și servește ca sursă de energie și de carbon.

Zaharoza este formată din resturi de  $\beta$ -D-fructoză și  $\alpha$ -D-glucoză, legate prin legătura  $\alpha,\beta(1-2)$  glicozidică. În molecula zaharozei nu sunt grupe hidroxilice anomerice (glicozidice) libere, de aceea nu formează forme anomerice și nu manifestă proprietăți reducătoare:



Zaharoză (*O*- $\alpha$ -D-glicopiranozil-1,2- $\beta$ -*D*-fructo-furanozid)

La hidroliza acidă sau fermentativă, zaharoza scindează în  $\alpha$ -D-glucoză și  $\beta$ -D-fructoză:

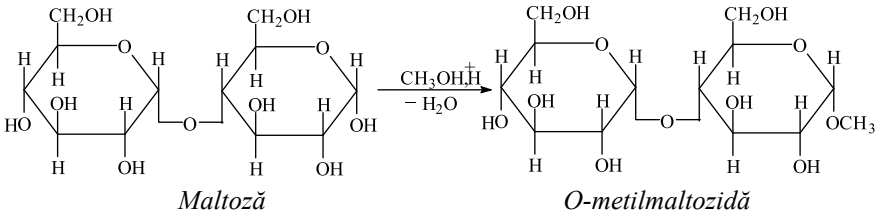


Zaharoza este dextrogiră, iar amestecul de glucoză și fructoză rezultat prin hidroliză este levogir, pentru că fructoza este mai puternic levogiră decât glucoza dextrogiră. Schimbarea sensului de rotație a planului luminii polarizate în urma hidrolizei este numită *invertirea zahărului*.

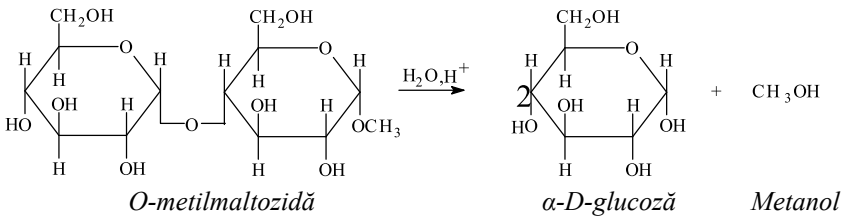
Dizaharidele participă în toate reacțiile caracteristice pentru monoza-

haride (formarea eterilor și esterilor), iar cele reducătoare ușor se oxidează, reducând ionii de cupru(II) sau argint, cu formarea de glicozide etc., de exemplu:

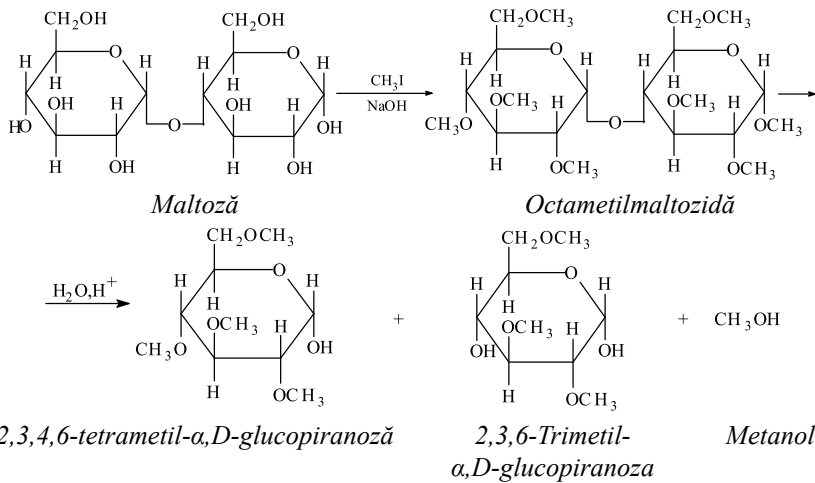
**Formarea și hidroliza glicozidelor:**



Hidroliza în mediu acid decurge cu scindarea ambelor legături glicozidice:



**Formarea și hidroliza eterilor:**



## 25.3. Polizaharide

Polizaharidele sunt compuși macromoleculari naturali obținuți la policondensarea monozaharidelor. Formula generală  $(C_6H_{10}O_5)_n$ . În cele mai multe polizaharide,  $n$  are valori de ordinul sutelor și miilor. Macromoleculele polizaharidelor sunt alcătuite după principiul de formare a oligozaharidelor, masa moleculară fiind însă mult mai mare.

Polizaharidele sunt răspândite îndeosebi în plante, inde asigură rezistența mecanică, intrând în componența pereților celulari (celuloza), nutriția, sunt substanțe nutritive de rezervă în semințe și rădăcini (amidonul), agent specific (heparina).

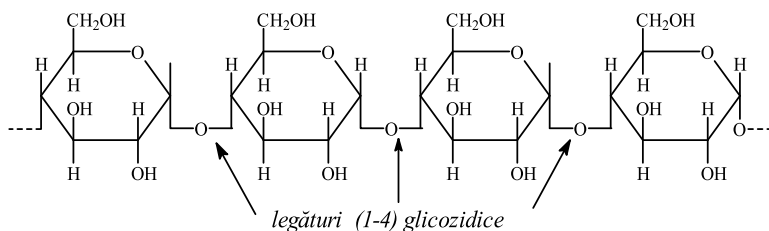
Polizaharidele, după compoziția monozaharidică, se împart în *homopolizaharide*, conțin aceeași unitate structurală, și *heteropolizaharide*, formate din resturi ale diferitor monozaharide.

### 25.3.1. Homopolizaharide

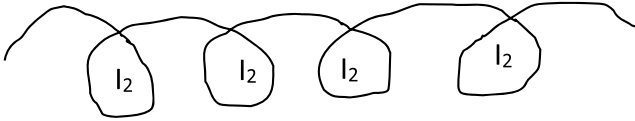
- **Amidonul** reprezintă polizaharidul de rezervă energetică din plante format în procesul de fotosinteză și depozitat în bulbi, rădăcini, semințe.

Depozitându-se în celulele vegetale în formă de granule, amidonul reprezintă un amestec din două homopolizaharide – *amiloză* (20%) și *amilopectină* (80%). Ambele componente sunt constituite din resturi de  $\alpha$ -D-glucoză.

**Amiloza** are structură liniară, neramificată, constituită din resturi de  $\alpha$ -D-glucoză, legate prin legături  $\alpha(1-4)$  glicozidice. Un fragment de macromoleculă de amiloză poate fi prezentat astfel:

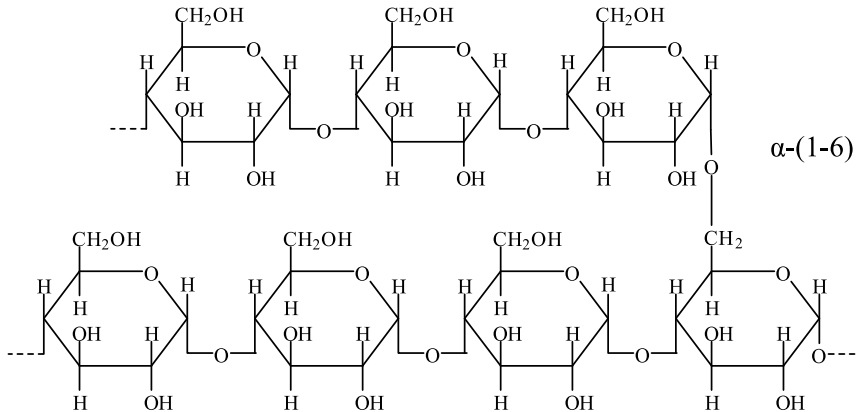


Structura secundară a macromoleculii de amiloză este reprezentată în formă de spirală, în care fiecărei spire îi revin șase resturi de  $\alpha$ -D-glucoză. În canalul interior al spiralei pot fi incluse molecule potrivite ca dimensiuni, de pildă, moleculele de iod, formând complecși, numiți compuși de incluziune. Complexul amilozei cu iodul are o culoare albastră intensă și servește la identificarea amidonului:



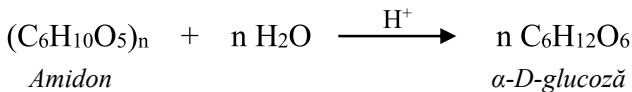
Gradul de policondensare a amilozei constituie circa 400-1000 de resturi de glucoză.

**Amilopectina** este un homopolizaharid cu structură ramificată și cu un grad de policondensare de circa 6000. În catena principală, resturile de  $\alpha$ -D-glucoză sunt legate prin legături  $\alpha(1-4)$ -glicozidice, iar în punctele de ramificare – prin legături  $\alpha(1-6)$  glicozidice. Între punctele de ramificare se situează 20-25 resturi de glucoză:

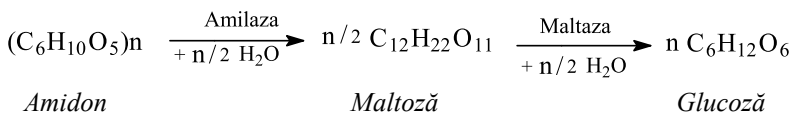


*Fragment de macromoleculă de amilopectină cu un punct de ramificare a catenei*

Prin hidroliză acidă, la încălzire, amidonul poate trece cantitativ în  $\alpha$ -D-glucoză:



Prin hidroliza enzimatică, amidonul trece în maltoză și apoi în glucoză.



Hidroliza amidonului în tubul digestiv se produce sub acțiunea enzimelor capabile să scindeze legăturile glicozidice  $\alpha(1-4)$  și  $\alpha(1-6)$ , dând ca produse finale glucoză și maltoză.



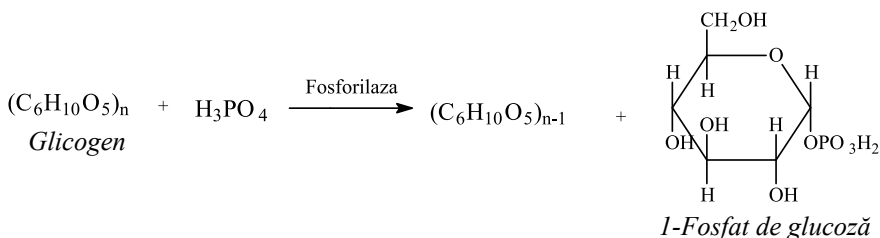
Hidroliza enzimatică a amidonului la maltoză și glucoză, denumită *zaharificare*, are importanță în digestie, deoarece prin ea amidonul poate trece în sânge, unde suferă transformările biochimice ce stau la baza metabolismului glucidelor.

Amidonul este utilizat în tehnologia farmaceutică, ca excipient diluant, absorbant, aglutinant sau dezagregant, și la prepararea unor pulberi.

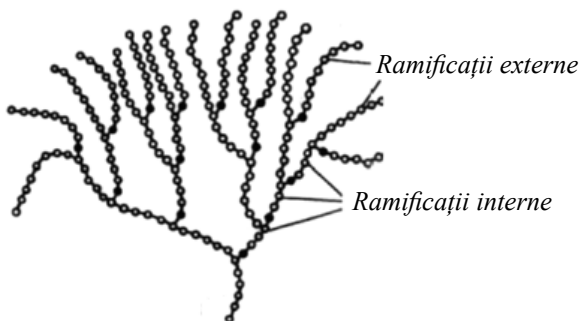
• **Glicogenul** este polizaharidul de rezervă energetică din organismul animal și uman, îndeplinind aceeași funcție ca și amidonul din plante.

După structura primară se aseamănă cu amilopectina, însă are o ramificare a catenei mai mare și un grad mai înalt de policondensare. În macromolecula glicogenului ramificările se repetă peste 8-10 resturi de glucoză din catena principală. Cel mai mult glicogen se conține în celulele ficatului și mușchilor. Glicogenul nu difuzează prin membranele celulare și de aceea constituie rezerva de energie a organismului animal.

În procesul glicolizei, glicogenul reacționează cu un fosfat anorganic sub acțiunea *fosforilazei* și se transformă în *1-fosfat de glucoză*. Fosforilarea este un proces reversibil. Enzima fosforilării este o enzimă specifică legăturilor 1,4-glicozidice:

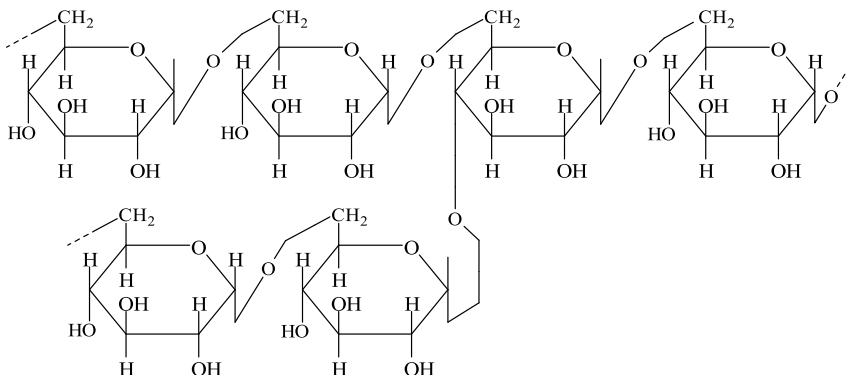


Când organismul are nevoie, glicogenul este transformat de celulele hepatice în glucoză, transportată de sânge spre mușchi și alte organe. Datorită gradului mare de ramificare, organismul este asigurat suficient cu glucoză în intervale mici de timp.



*Reprezentarea structurii secundare a glicogenului*

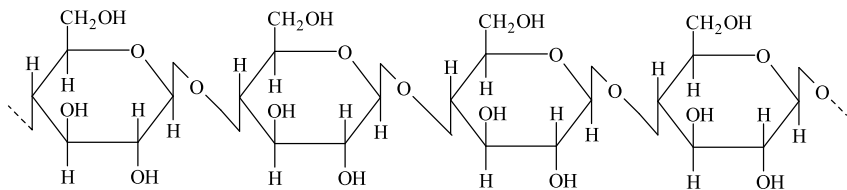
• **Dextranii** sunt polizaharide de origine bacteriană constituite din resturi de  $\alpha$ -D-glucoză unite prin legături  $\alpha(1-6)$ -glicozidice în catena principală, iar ramificările prin legături  $\alpha(1-4)$ ,  $\alpha(1-3)$ , mai rar  $\alpha(1-2)$ -glicozidice. Macromoleculele dextranilor sunt foarte ramificate. După hidroliză parțială, dextranii se folosesc în calitate de substituenți ai plasmei sanguine:



*Un fragment de macromoleculă de dextran cu un punct de ramificare  $\alpha(1-4)$*

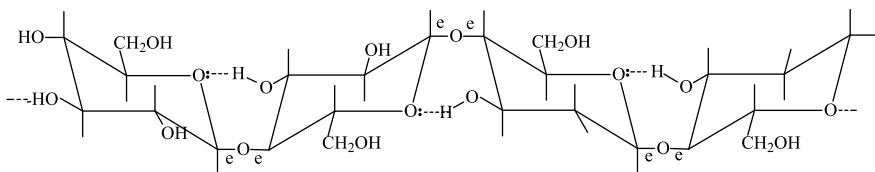
• **Celuloza** este cea mai răspândită homopolizaharidă vegetală. Are o rezistență mecanică mare și îndeplinește rolul de material de susținere al plantelor. Fibrele lemnoase conțin 50-70% celuloză, iar bumbacul până la 98-99% de celuloză pură.

Celuloza reprezintă un polizaharid liniar, neramificat, constituit din resturi de  $\beta$ -D-glucoză unite prin legături  $\beta(1-4)$  glicozidice:



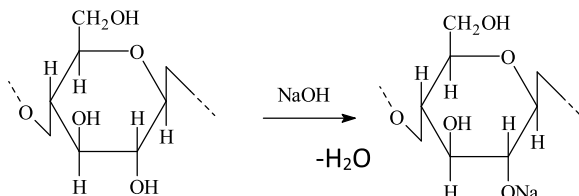
*Un fragment de macromoleculă de celuloză*

$\beta$ -configurația atomului de carbon anomic face ca macromolecula de celuloză să aibă structură strict liniară. Aceasta contribuie la formarea legăturilor de hidrogen în interiorul catenei și între catenele vecine, ceea ce asigură celulozei o rezistență mecanică înaltă, fibrozitate, insolubilitate în apă, pasivitate chimică. Datorită acestor proprietăți, celuloza este un material excelent pentru construcția pereților celulelor vegetale:



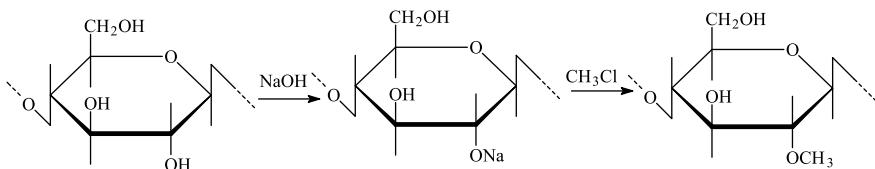
Grupele hidroxil din *celuloză*, fiind implicate în formarea legăturilor de hidrogen intercatenare, sunt mai puțin disponibile pentru reacții chimice. Totuși, în anumite condiții, aceste grupe participă la formarea de eteri, esteri, alcaliceluloză. Concomitent cu reacțiile grupelor hidroxil se produce degradarea macromoleculilor de celuloză care duce la creșterea solubilității, reactivității chimice și micșorarea rezistenței mecanice.

**Alcaliceluloza** se obține prin tratarea celulozei cu hidroxid de sodiu de 20%:



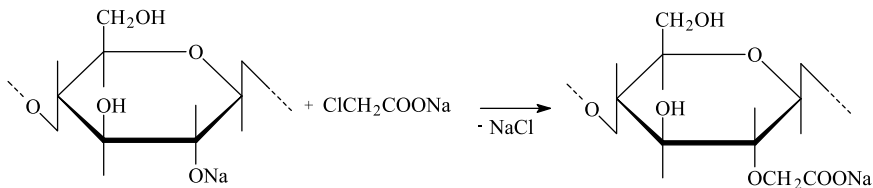
Alcaliceluloza este întrebuințată la obținerea eterilor celulozei și xantogenatului de celuloză.

**Metilceluloza** se poate obține în urma reacției celulozei cu hidroxid de sodiu și clorura de metil:



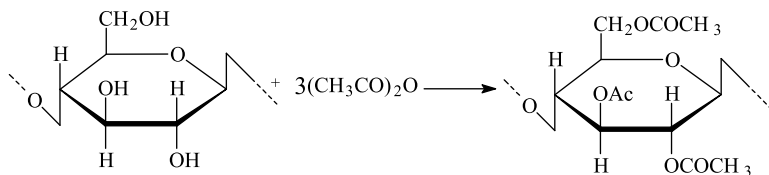
Este un produs de culoare albă, fără gust și fără miros, puțin higroscopic, care se poate conserva timp îndelungat, fiind caracterizat și de stabilitate biologică. Se dizolvă în apă, cu formare de soluții vâscoase. Deoarece este inofensivă și inertă din punct de vedere fiziologic, metilceluloza este întrebuințată în farmaceutică ca aglutinant la fabricarea comprimatelor. Datorită proprietăților tensioactive este folosită la obținerea de emulsii, ca agent de îngroșare a siropurilor fără zahăr și ca coloid protector.

**Carboximetilceluloza sodică** se obține prin tratarea alcalicelulozei cu cloracetat de sodiu:



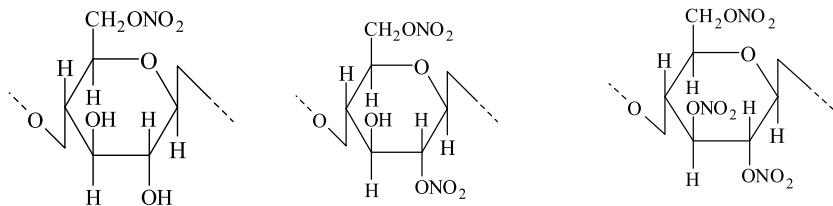
Fiind inertă din punct de vedere fiziologic este folosită în farmaceutică ca aglutinant la fabricarea comprimatelor, fiind mai bună decât gelatina, amidonul sau metilceluloza. Este recomandată ca agent de stabilizare a suspensiilor și pentru prepararea de unguente. Mai este folosită în cantități mari ca aditiv pentru săpunuri, detergenți și pastă de dinți.

**Acetații de celuloză** se obțin prin acetilarea celulozei anhidridă acetică și acid acetic în prezență de catalizatori (acid sulfuric, acid fosforic, clorură de zinc):



Reacția de esterificare este astfel condusă încât să se obțină mai mult triacetat sau diacetat, folosiți ca materiale plastice, lacuri sau fibre. În funcție de aceste utilizări se mai adaugă coloranți, plastifianți și alți agenți susceptibili de a modifica proprietățile acetaților de celuloză.

**Nitrații de celuloză** se obțin prin tratarea celulozei cu un amestec de acid azotic și sulfuric. Numărul grupelor hidroxil esterificate depinde de concentrația acizilor, de temperatură, de presiune și timpul de reacție. Se pot obține mononitrați, dinitrați și trinitrați de celuloză:



Nitrații de celuloză au importanță practică în diferite domenii.

**Piroxilina (fulmicoton)** conține 2,7 grupe  $\text{NO}_2$  la o unitate elementară a celulozei și este solubilă în acetonă, acetat de etil și alți esteri. Arde fără

explozie, dar explodează la lovire sau încălzire bruscă cu formare de gaze ( $H_2$ ,  $CO_2$ ,  $CO$ ,  $H_2O$ ,  $N_2$ ). Se folosește la fabricarea pulberii fără fum.

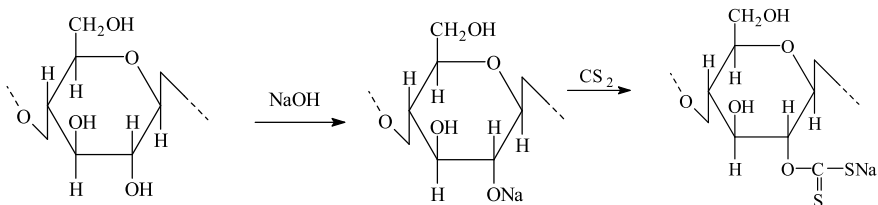
**Colodiul** este un amestec de nitrați de celuloză ce conține 2,2 grupe  $NO_2$  la un rest  $C_6$ . Soluțiile de colodiu într-un amestec etanol-eter dietilic se folosesc în medicină la acoperirea rănilor.

**Celuloidul**, una dintre primele mase plastice cunoscute, se obține prin amestecarea unei soluții de colodiu cu o soluție alcoolică de camfor (plastifiant) și eliminarea solvenților.

### **Obținerea de compuși din care celuloza este regenerată**

Celuloza este transformată într-un intermediar, solubil și ușor filabil, care după filare este transformat din nou în celuloză.

**Fibrele de tip vâscoză** se obțin prin tratarea celulozei monosodice cu sulfură de carbon, rezultând **xantogenatul de celuloză**, solubil în apă:



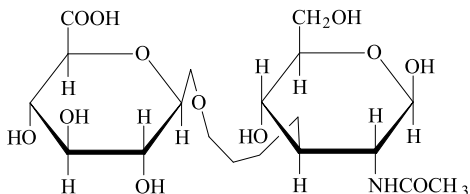
Soluția coloidală de xantogenat de celuloză, fiind vâscoasă, a fost numită **viscoză**. La trecerea acesteia prin filiere se obțin fire, care, tratate cu un acid ( $H_2SO_4$ ), devin rezistente în urma refacerii celulozei.

Celofanul se obține prin același procedeu chimic. După regenerare, pentru a nu fi sfărâmicioasă, celulozei i se adaugă un plastifiant.

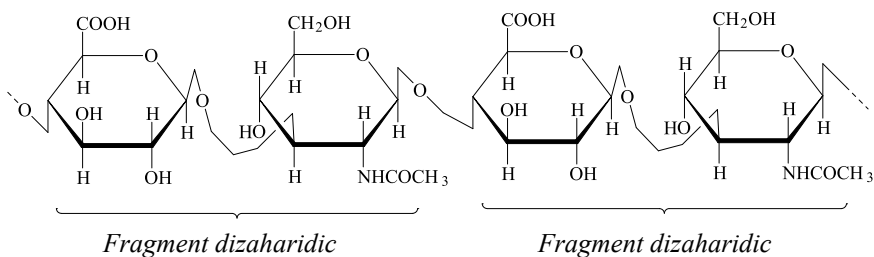
### **25.3.2. Heteropolizaharide**

Din clasa heteropolizaharidelor fac parte și mucopolizaharidele, printre care polizaharidele țesutului conjunctiv. Cele mai importante heteropolizaharide sunt *acidul hialuronic* (cartilajele, cordonul ombilical, umoarea sticloasă a ochiului, lichidul articular), *condroitinsulfatii* (pielea, ligamentele) și *heparina* (ficatul).

• **Acidul hialuronic** este constituit din fragmente dizaharidice unite prin legături glicozidice  $\beta$  (1-4). Fragmentul dizaharidic prezintă o dizaharidă din resturi de acid  $\beta$ -D-glucuronic și N-acetil- $\beta$ -D-glucozamină unite prin legături  $\beta$ (1-3)-glicozidice:

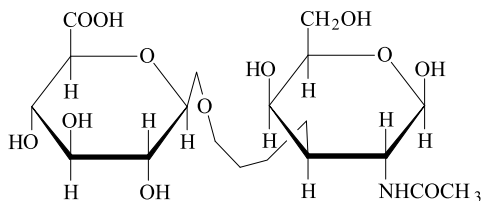


Macromolecula acidului hialuronic este neramificată, formată din unități dizaharidice unite prin legături  $\beta(1-4)$ -glicozidice:

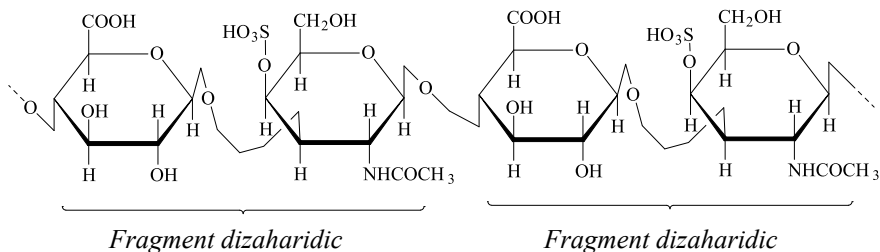


Acidul hialuronic în organism îndeplinește câteva funcții biologice importante: legarea unor cantități mari de apă și reglarea permeabilității țesuturilor, legarea cationilor de sodiu, potasiu, calciu și participarea la metabolismul salinic, crearea unei bariere care asigură impermeabilitatea țesutului conjunctiv pentru bacteriile patogene.

• **Condroitinsulfati.** În țesuturile conjunctive ale animalelor și omului se conțin și alte mucopolizaharide – condroitinsulfatii. După structură se aseamănă cu acidul hialuronic, fiind constituiți din unități structurale dizaharidice, legate prin legături  $\beta(1-4)$ -glicozidice, constituite din acid  $\beta$ -D-glucuronic și N-acetil- $\beta$ -D-galactozamină, legate prin legături  $\beta(1-3)$ -glicozidice. Fragmentele dizaharidice constau din resturi de acid  $\beta$ -D-glucuronic și N-acetil- $\beta$ -D-galactozamină, legate prin legături  $\beta(1-3)$ -glicozidice:



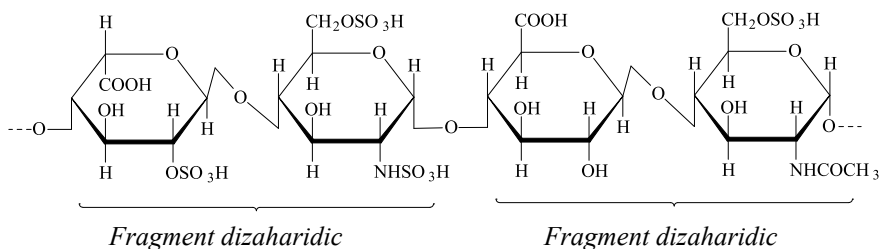
Macromolecula **hondroitin-4-sulfatului** este neramificată, formată din unități dizaharidice unite prin legături  $\beta(1-4)$ -glicozidice:



Condroitin-4-sulfatul în cantități mari se conține în cartilaje, țesutul osos, unde ia parte la calcificarea lui.

- **Heparina** este un anticoagulant natural puternic care, în cantități foarte mici, împiedică coagularea sângelui, deoarece leagă enzima, trombochinaza, care înlesnește acest proces.

Macromolecula heparinei constă din unități dizaharidice care alternează și care conțin resturi de  $\alpha$ -D-glucozamină și de acizi  $\beta$ -D-gluconici și  $\beta$ -L-iduronic:



Heparina se utilizează pe larg în practica medicală pentru prevenirea trombozelor, conservarea sângelui.

## 26. COMPUȘI HETEROCICLICI AROMATICI

### 26.1. Clasificarea și nomenclatura compușilor heterociclici

Compușii, în care toți atomii din ciclu (de obicei atomi de carbon) sunt identici, se numesc **homociclici** (*carbociclici*), iar în al căror ciclu sunt cel puțin două specii de atomi – **heterociclici**.

În compușii organici heterociclici, unul sau mai mulți atomi de carbon sunt înlocuiți de un alt atom denumit **heteroatom** (azotul, oxigenul și sulfură).

Compușii heterociclici sunt deosebit de importanți deoarece se regăsesc într-o serie de compuși naturali (proteine, alcaloizi, acizi nucleici, vitamine etc.), și sunt utilizați farmaceutic ca substanțe medicamentoase.

Cei mai importanți compuși heterociclici sunt cei cu caracter aromatic cu cicluri din 5-6 atomi cu un heteroatom, doi și mai mulți. Există și mulți compuși heterociclici cu inele condensate.

Majoritatea compușilor heterociclici au denumiri triviale, dar sunt utilizate și cele sistematice care constau în adăugarea prefixului sau sufixului potrivit la o rădăcină dată. Pentru denumirea fiecărui compus trebuie respectate următoarele reguli IUPAC:

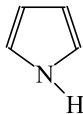
- Mărimea unui ciclu este indicată prin rădăcinile *ir*, *et*, *ol*, *in*, *ep*, ce corespund numărului de atomi din ciclu, respectiv 3, 4, 5, 6, 7.
- Heteroatomul este indicat prin prefixul *oxa* (oxigen), *tia* (sulf), *aza* (azot). În cazul existenței a doi heteroatomi identici se întrebuințează prefixele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

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

#### **Heterocicluri pentaatomice cu un heteroatom:**



*Furan*  
*Oxol*

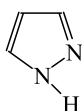


*Pirrol*  
*Azol*

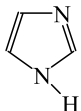


*Tiofen*  
*Tiol*



**Heterocicluri pentaatomice cu doi heteroatomi:**

Pirazol  
1,2-Diazol



Imidazol  
1,3-Diazol



Tiazol  
1,3-Tiazol

**Heterocicluri hexaatomice cu unul sau doi heteroatomi:**

Piridină  
Azină



Pirimidină  
1,3-Diazină



Pirazină  
1,4-Diazină

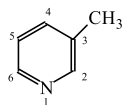


Oxazină  
4H-1,4-oxazină

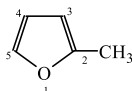


Tiazină  
4H-1,4-Tiazină

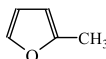
În cazul derivaților funcționali ai compușilor heterociclici, pozițiile într-un ciclu se notează prin cifre (sau cu nomenclatura  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\lambda$ -), iar prima poziție corespunde heteroatomului:



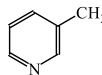
3-metilpiridină



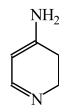
2-metilfuran



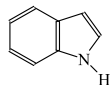
$\alpha$ -metilfuran



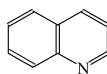
$\beta$ -metilpiridină



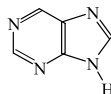
$\gamma$ -amino-  
piridină

**Heterocicluri cu inele condensate:**

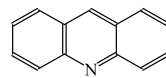
Indol  
Benzopirrol



Chinolină  
Benzopiridină



Purină  
Imidazolopirimidină



Acridină  
Dibenzopiridină

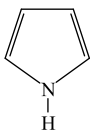
**26.2. Aromaticitatea heterociclicurilor**

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

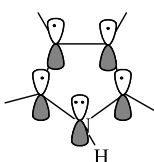
1. Conține un ciclu plan închis.
2. Are un sistem conjugat de electroni  $\pi$ , care cuprinde toți atomii ciclului.
3. Conține  $(4n+2)$  electroni  $\pi$  ( $n = 1, 2, 3 \dots$ ).

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

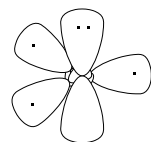
Folosind pirolul ca exemplu putem urmări particularitățile apariției aromaticității la compușii heterociclici cu ciclu din cinci atomi. Sistemul aromatic în molecula pirolului se formează prin întrepătrunderea a cinci  $p_z$ -orbitali atomici: patru  $p_z$ -orbitali hibridizați  $sp^2$  ai atomilor de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



*Pirol*



*Modelul orbital-molecular*



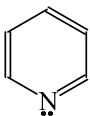
*Configurația nivelului electronic exterior al atomului de azot pirolic*

Posedând șase electroni  $\pi$  delocalizați, molecula pirolului satisface criteriile de aromaticitate (regula lui Huckel). Având în ciclu cinci atomi (cinci nuclee) și șase electroni, pirolul reprezintă un sistem cu densitate electronică în exces și se comportă foarte activ în reacțiile de substituție electrofilă caracteristice pentru compușii aromatici.

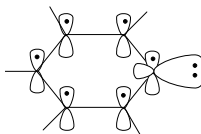
În mod analog se comportă și alte sisteme heterociclice cu ciclu de cinci atomi ca tiofenul și furanul.

Un alt sistem heterociclic aromatic important este piridina, ciclul căreia intră în componența nicotinaidei (vitamina PP), piridoxalului (vitamina B<sub>6</sub>), coenzimei NAD<sup>+</sup> ș.a.

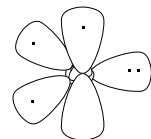
Piridina este un sistem heterociclic cu ciclu de șase atomi, cu un heteroatom de azot. În molecula de piridină aromaticitatea apare în urma delocalizării a șase electroni  $\pi$ , cinci de pe cinci  $p_z$ -orbitali ai atomilor de carbon și unul de pe orbitalul  $p_z$ -al atomului de azot. Piridina satisface criteriile de aromaticitate – are structură plană și șase electroni  $\pi$ .



*Piridină*



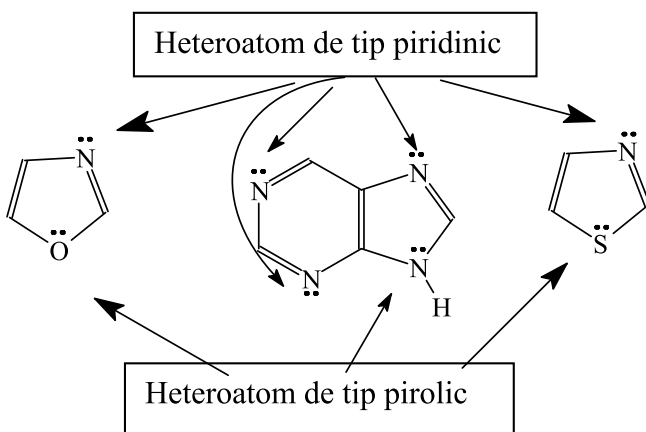
*Modelul orbital-molecular*



*Configurația electronică a atomul de azot piridinic*

Prezența heteroatomului de azot în molecula piridinei duce la repartizarea neuniformă a densității electronice, deplasată spre atomul de azot mai electronegativ. Prin urmare, piridina devine un sistem aromatic cu densitatea electronică micșorată (cu deficit de electroni) și mai puțin activă în reacțiile de substituție electrofilă.

Alte sisteme heterociclice aromatice cu un heteroatom sau cu doi heteroatomi, inclusiv cu inele condensate, pot conține heteroatomi de tip pirolitic sau piridinic:

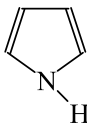


### 26.3. Compuși heterociclici pentaatomici cu un heteroatom

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



*Furan*



*Pirol*

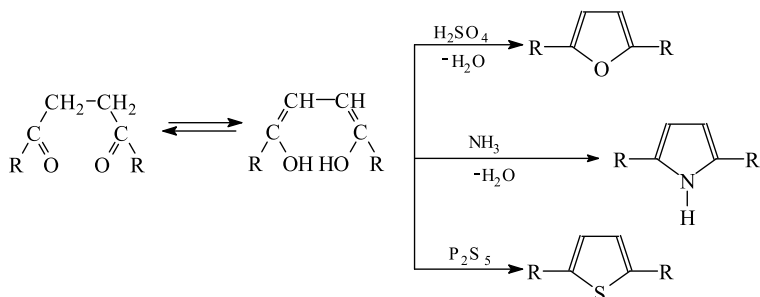


*Tiofen*

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

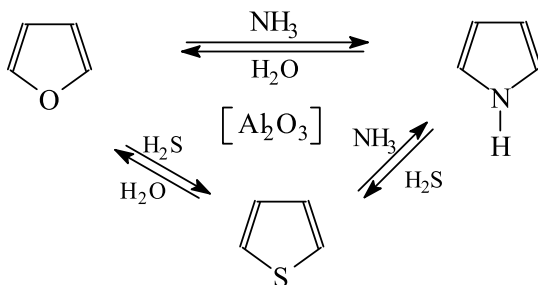
### 26.3.1. Metode de obținere

#### • *Ciclizarea compușilor 1,4-dicarbonilici (sinteza Pale-Cnorr):*



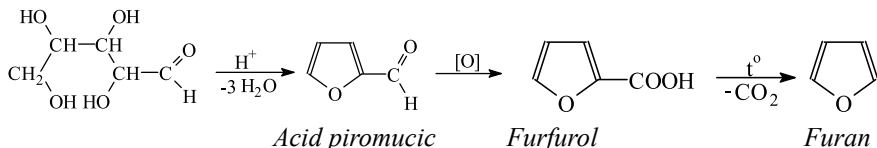
#### • *Transformări reciproce furan – pirol – tiofen (ciclul de reacții Iuriev)*

Iu. Iuriev (1936) a demonstrat posibilitatea transformării reciproce dintre furan, pirol și tiofen la încălzire (400-500 °C) în prezența catalizatorului clorură de aluminiu. Intermediar are loc scindarea ciclului furanic pe lângă legătura polară C-O cu formarea derivaților 1,5-amino- sau 1,5-mercaptohidroxicilici:

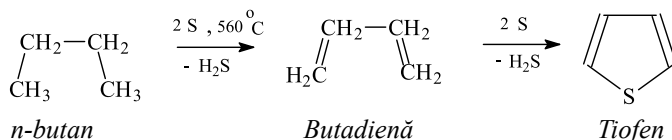


Procesul de transformare a furanului în pirol sau tiofen este eficient și se aplică în industrie.

• **Obținerea furanului din aldopentozе.** O metodă industrială de obținere a furanului, iar din el a pirolului sau tiofenului, are la bază deșeurile agricole bogate în pentozani (coceni de porumb, coji de semințe de floarea-soarelui). La încălzire cu acizi, pentozanii se transformă în aldopentozе din care, prin deshidratare intramoleculară, se obține furfuralul. Acesta se decarboxilează în prezența unui amestec de oxizi de zinc și crom sau se oxidează până la acid piromucic, care prin decarboxilare dă furan:

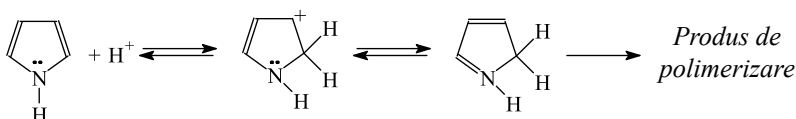


• **Obținerea tiofenului.** Procedul industrial de sinteză a tiofenului constă în reacția sulfurii cu butanul, la temperatură înaltă și în fază gazoasă. Intermediar se formează butadiena care se transformă în tiofen prin reacția cu sulfurii:



### 26.3.2. Proprietăți chimice

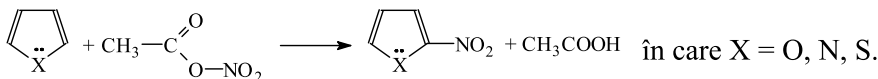
• **Interacțiunea cu acizii minerali.** Furanul și pirolul sunt *acidofobi*, în prezența acizilor tari are loc protonarea lor (cu destabilizarea sistemului ciclic conjugat), urmată de polimerizare. De exemplu:



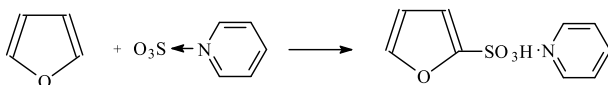
De aceea, furanul și pirolul necesită condiții reactante ce exclud protonarea, deci și rezinificarea. Introducerea unor substituenți electronoacceptori stabilizează aceste sisteme.

• **Reacții de substituție electrofilă.** Furanul, pirolul și tiofenul sunt mai activi decât benzenul și se aseamănă după reactivitate cu fenolul și anilina. Ușor interacționează cu agenții elektrofilii în condiții specifice.

**a. Nitrarea** se efectuează cu acetilnitrat (amestec de acid azotic și anhidridă acetică) și duce la 2-nitroderivații respectivi. De exemplu:

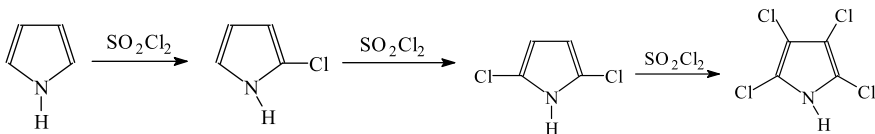


**b. Sulfonarea.** Tiofenul, la fel ca benzenul, se sulfonează cu acid sulfuric concentrat, iar furanul și pirolul se pot sulfona fără descompunere, doar cu sulfotrioxid de piridiniu:

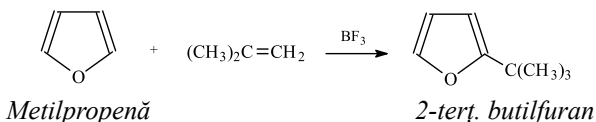


Furan      Piridinsulfotrioxid      Acid 2-furansulfonic      Piridină

**c. Halogenarea.** De obicei halogenarea pirolului, furanului și tiofenului decurge ușor și se termină cu formarea derivaților tetrahalogenați. Pentru a obține derivați mono- sau dihalogenați se folosesc reagenți speciali. De exemplu, sub acțiunea clorurii de sulfură substituția are loc treptat:



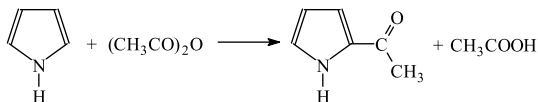
**d. Acilarea.** Reacția după Friedel-Crafts poate fi aplicată doar în cazul tiofenului. Pentru furan și pirol se aleg condiții mai blânde (alchene în prezență de BF<sub>3</sub> sau H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>):



Metilpropenă

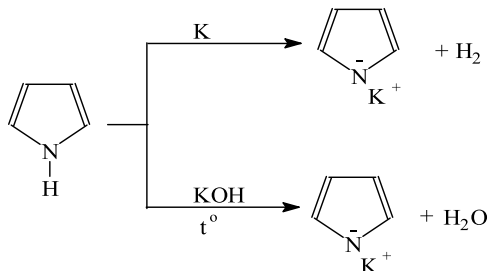
2-terț. butilfuran

**e. Acilarea** furanului și pirolului după Friedel-Crafts poate fi efectuată cu anhidride și catalizatori cu activitate redusă (BF<sub>3</sub>, SnCl<sub>4</sub>), deoarece produșii de reacție conțin substituenți electronoacceptori, care stabilizează molecula și exclud scindarea nucleului:



2-acetilpirol

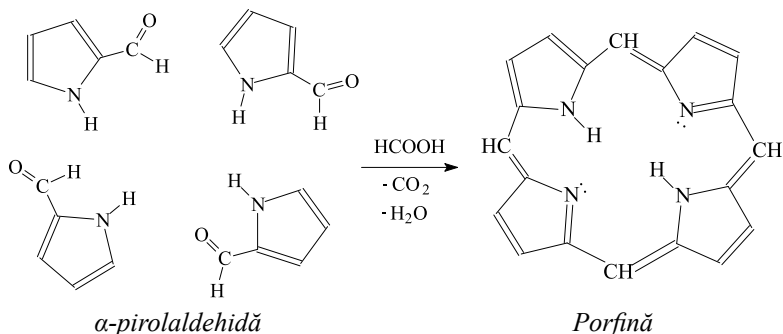
**Proprietăți specifice ale pirolului.** Este acidofob, manifestă aciditate slabă, formează săruri cu metalele alcaline sau cu bazele alcaline:



Pirolat de potasiu



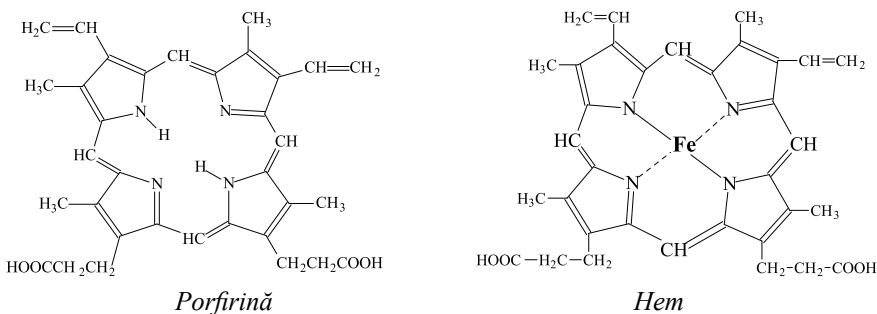
**Compuși naturali cu nuclee pirolice.** În natură există compuși în a căror structură se găsește patru nuclee pirolice legate între ele în pozițiile 2 și 5 prin patru grupe metin (=C-). Cel mai simplu compus, **porfina**, nu a fost identificat în compușii naturali, însă a fost obținut prin încălzirea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



Porfina îndeplinește condițiile aromaticității, conține un sistem conjugat ciclic de 18 electroni  $\pi$  ( $4n+2 = 18$  când  $n=4$ ). De fapt, numărul total de electroni în sistemul conjugat este 26, care la fel corespunde formulei  $4n+2$ .

În natură se găsește derivații C-alkil substituiți ai porfinei, numiți **porfirine**. Acestea formează combinații complexe cu magneziul și fierul, în care metalul este legat de cei patru atomi de azot.

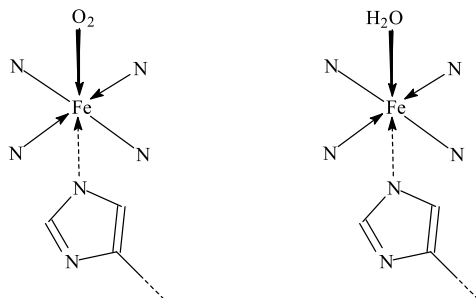
Sistemul porfirinic prezintă mare importanță deoarece constituie structura de bază a pigmentului roșu din sânge, hemoglobina, și a pigmentului verde din vegetale – clorofila.



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



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

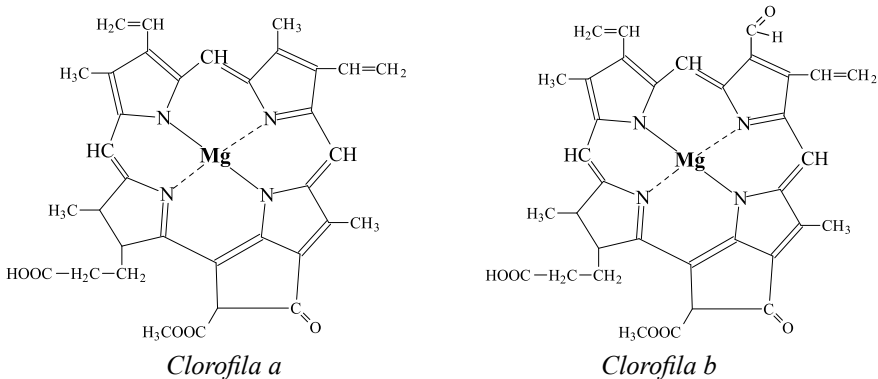


*Monoxidul de carbon* acționează ca o otravă deoarece formează cu hemoglobina un complex mai stabil decât cel cu oxigenul. Din această cauză, chiar în concentrații mici, monoxidul de carbon poate provoca moartea prin asfixiere.

**Clorofila** este pigmentul verde din vegetale cu un rol deosebit în procesul de fotosinteză. Este un amestec al *clorofilelor a* și *b* cu structură porfirinică în care cei patru atomi de azot ai inelelor pirolice sunt complexați de *magneziu*. Spre deosebire de hemină, clorofilele au în plus doi atomi de hidrogen la unul din inelele pirolice și un inel carbociclic.

Conținând trei atomi de carbon asimetric, clorofila, spre deosebire de hemină, este optic activă.

În clorofila naturală predomină *clorofila a*. Clorofila b, spre deosebire de clorofila a, are o grupă CHO în locul grupei CH<sub>3</sub> din poziția β a nucleului porfinic:



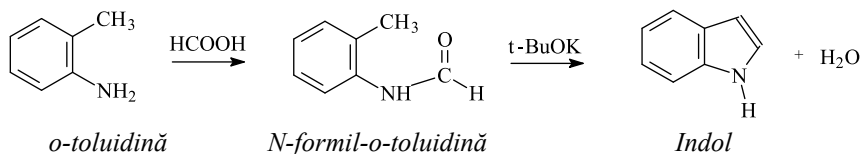
**Vitamina B<sub>12</sub>**, (C<sub>63</sub>H<sub>90</sub>O<sub>14</sub>N<sub>14</sub>PCo) este un alt derivat cu patru inele pirolice, în care locul fierului sau magneziului este luat de Co<sup>3+</sup>, de care este legată o grupă CN. *Vitamina B<sub>12</sub>* joacă un rol important în hematopoieză, deficitul ei determinând anemia.

• **Derivați ai pirolului cu inele condensate**

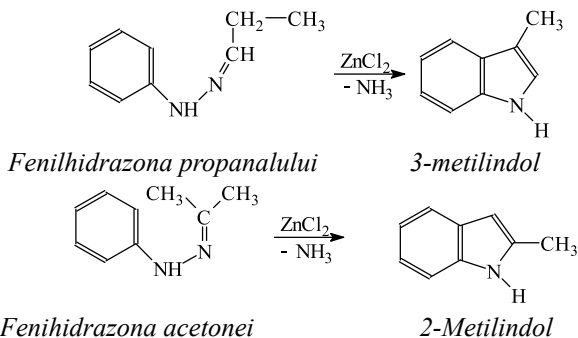
**Benzopirolul** sau **indolul** se găsește în proporție de 3-5% în fracția de gudroane, în cantități mici este întâlnit în unele uleiuri eterice cum sunt cele obținute din flori de portocal sau iasomie.

Pe cale sintetică indolul se poate obține prin diferite metode:

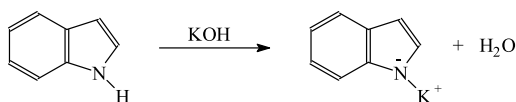
– **Deshidratarea N-formil-o-toluidinei** prin încălzire cu t-butoxid de potasiu, pornind de la o-toluidină:



– **Ciclizarea fenilhidrazonelor** (*Sinteza Fischer, 1886*). În această reacție fenilhidrazona unei aldehide sau a unei cetone este încălzită cu un acid tare în prezență de clorură de zinc:

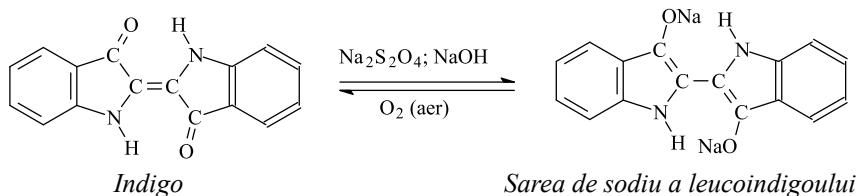


Chimic indolul se comportă ca pirolul și poate forma săruri cu metalele și hidroxizii alcalini:



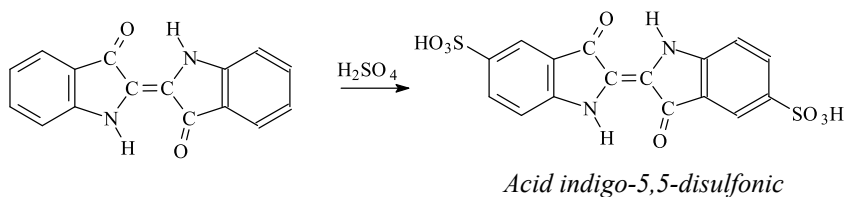
În reacțiile de substituție electrofilă, poziția 3 ( $\beta$ ) este mai reactivă decât poziția 2 ( $\alpha$ ). Reactivitatea mărită a poziției  $\beta$  din inelul indolic este o consecință a creșterii densității electronice în această poziție în urma conjugării cu electronii neparticipanți ai heteroatomului:





Folosirea indigoului drept colorant este menționată încă din antichitate. În epoca modernă, indigoul este colorant pentru blue jeans.

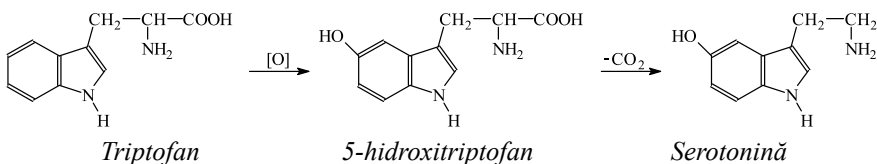
Prin sulfonarea indigoului cu acid sulfuric concentrat se obține acidul indigo-5,5-disulfonic, solubil în apă, de culoare albastră, folosit la vopsirea lânii, numit *indigo-carmin*:



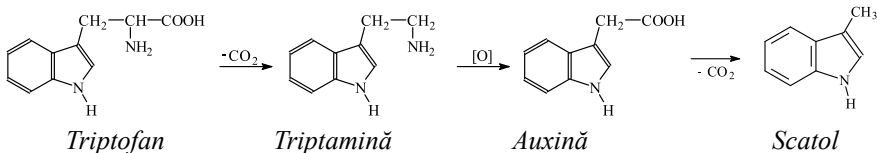
Sarea de sodiu a acestui acid este un colorant alimentar, iar sarea de aluminiu este folosită la colorarea medicamentelor.

• **Compuși naturali cu structură indolică.** Un derivat important cu structură indolică este *triptofanul* (*acidul  $\alpha$ -amino- $\beta$ -indolil-(3-)*propionic sau  $\beta$ -indolilalanină*), un important  $\alpha$ -aminoacid proteinogen. Se găsește în cantități mici în majoritatea albuminelor naturale, din care s-a putut obține prin hidroliza enzimatică. În organism suferă reacții de degradare ca dezaminare, decarboxilare și oxidare în urma cărora se obțin metaboliți importanți.*

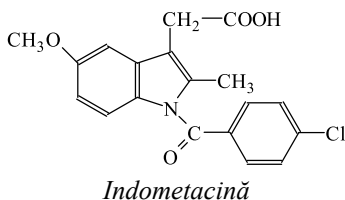
Prin decarboxilarea oxidativă a triptofanului, care decurge în două etape – hidroxilarea enzimatică cu formarea 5-hidroxitriptofanului care, la decarboxilare, se transformă în serotonină (amină biogenă). Serotonina reglează tensiunea arterială și este un neuromediator din encefal. Dereglarea metabolismului serotoninei în organism duce la schizofrenie:



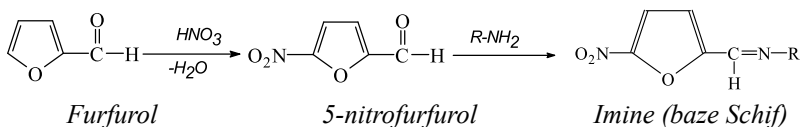
Din dezaminarea oxidativă a triptofanului rezultă acidul  $\beta$ -indolil acetic (*auxina*), hormonul de creștere din materiile vegetale, iar din decarboxilarea auxinei 3-metilindol (*scatol*):



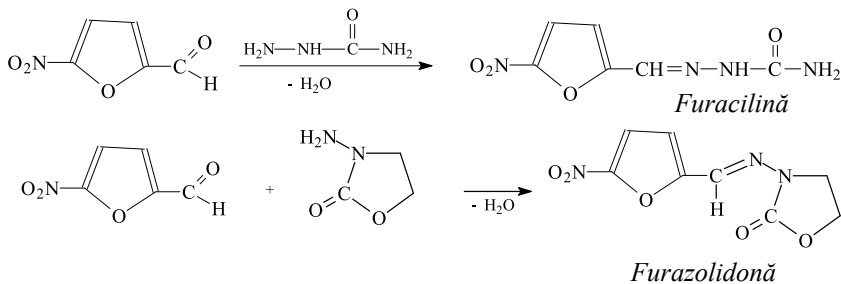
Fragmentul auxinei se întâlnește în componența unor preparate medicamentoase, cum este *indometacina* (*acid 1-(p-clorbenzoil)-5-metoxi-2-metil-3-indolilacetic*), cu proprietăți antiinflamatorii, antipiretice și analgezice:



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

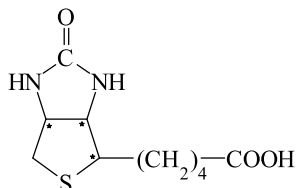


Dintre preparatele din grupa furanului cel mai des sunt folosite *furacilina* și *furazolidona* în procesele inflamatorii provocate de microorganisme:

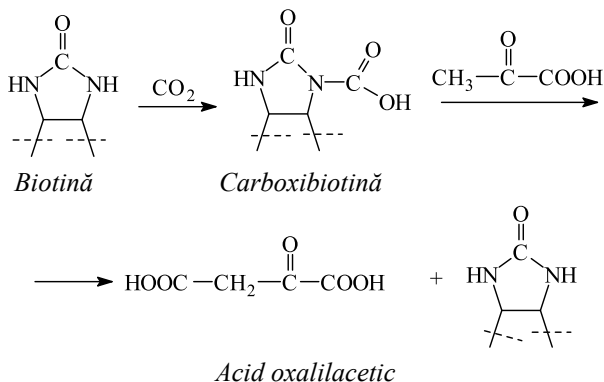


• **Derivații tiofenului.** La reducerea tiofenului se obține *tetrahidrotiofenul*. Un derivat al tetrahidrotiofenului este *biotina* (*vitamina H*), lipsa

căreia în hrană duce la dereglarea metabolismului proteic și lipidic în organism și, prin urmare, la apariția unor boli de piele.



Constituentele biotinei sunt *tetrahidrotiofenul*, condensat cu *uree* și *acidul valerianic*. Molecula biotinei conține trei atomi de carbon chiralici, deci sunt posibili opt stereozomeri optic activi. Activitate biologică posedă numai izomerul natural (+) biotina care participă în reacțiile de transfer al grupelor carboxil în organism, de exemplu, obținerea *malonilcoenzimei A* din *acetilcoenzima A* și bioxidul de carbon. La carboxilarea *acidului piruvic* se obține *acidul oxalilacetic*:

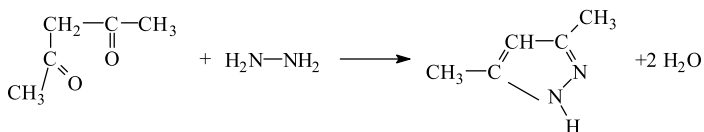


## 26.4. Compuși heterociclici pentaatomici cu doi heteroatomi (azoli)

Azoli sunt compuși heterociclici cu caracter aromatic, cu ciclul din cinci atomi, cu doi heteroatomi în ciclu, dintre care unul este un atom de azot. Azolii derivă normal din sistemele heterociclice fundamentale cu un heteroatom, prin înlocuirea unei grupe  $\text{CH}_2$  cu azot. Astfel, de la furan derivă oxazolii, de la tiofen – tiazolii, iar din pirol – diazoli.

Cei mai importanți diazoli sunt *pirazolul* și *imidazolul*.

**Pirazolul** și omologii lui se obțin prin condensarea compușilor 1,3-dicarbonilici cu hidrazina:

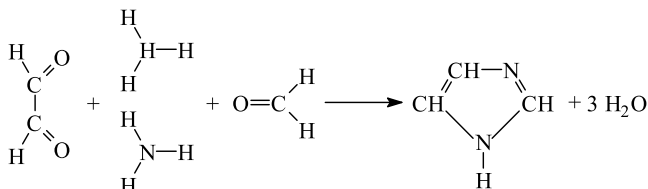


Acetilacetona

Hidrazină

3,5-Dimetilpirazol

**Imidazolul** și derivații lui se obțin prin condensarea compușilor 1,2-dicarbonilici cu aldehide și amoniac:

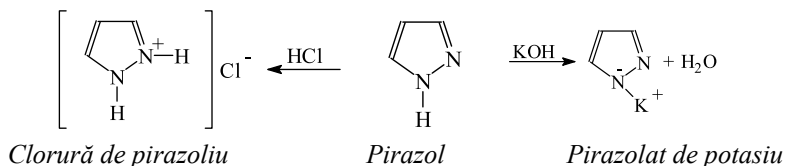


Gloxal

Imidazol

### 26.4.1. Proprietăți fizice și chimice

Pirazolul și imidazolul prezintă compuși cristalini, incolori, solubili în apă și solvenți polari. Ciclurile de pirazol și imidazol conțin câte un atom de azot *pirolic* (centru slab acid) și un atom de azot *piridinic* (centru bazic) care și determină proprietățile amfotere ale acestora.



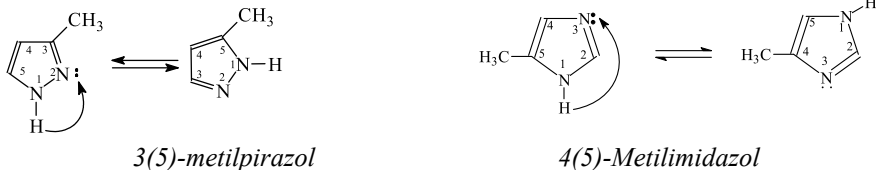
Clorură de pirazoliu

Pirazol

Pirazolat de potasiu

În mod similar se pot forma și sărurile de imidazoliu.

Structurile de rezonanță ale ionilor de pirazoliu și imidazoliu demonstrează că cei doi atomi de azot în realitate sunt echivalenți. Ca urmare, devin echivalente în pirazol pozițiile 3 și 5, iar în imidazole pozițiile 4 și 5:

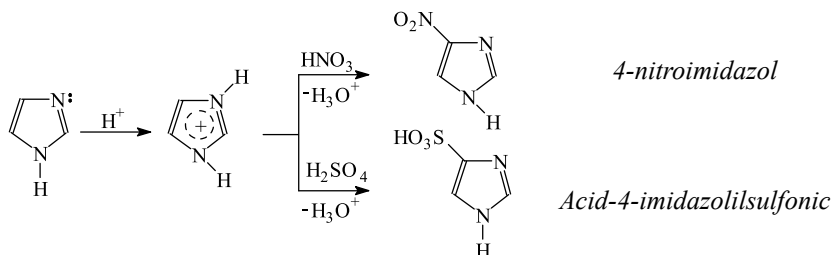


3(5)-metilpirazol

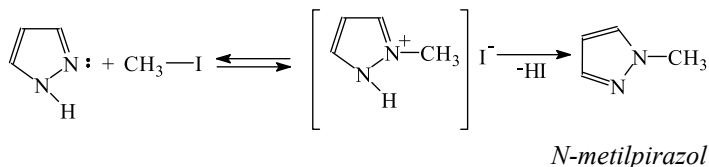
4(5)-Metilimidazol

Reacțiile de substituție electrofilă a diazoliilor decurg mai greu comparativ cu cele din seria piroliului. Procesele cu participarea acizilor tari duc

la protonare, iar cationii formați sunt mai inerti față de particulele electrofile. În aceste condiții, substituția are loc în poziția 4, de exemplu nitrarea și sulfonarea:

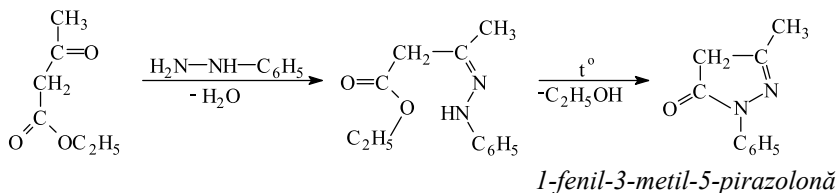


Reacțiile cu electrofilii slabi (alchilare, acilare) practic nu decurg, obținând săruri de diazoniu, care trec în derivați N-alchilați sau N-aciilați:



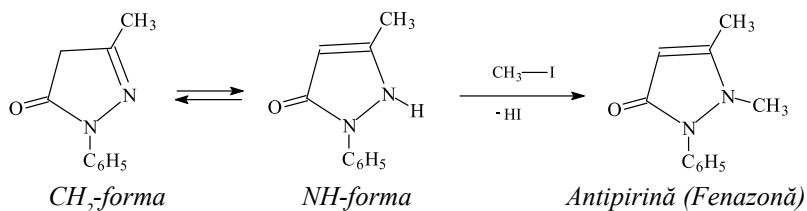
### 26.4.2. Derivații mai importanți

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

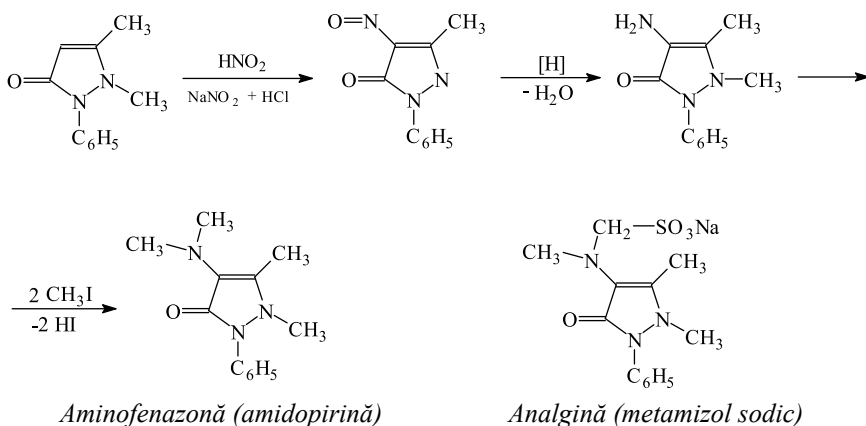


**Fenazona** (antipirina, *1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazonă*) se obține prin metilarea *1-fenil-3-metil-5-pirazolonei* cu iodură de metil la  $100^\circ C$  și sub presiune:





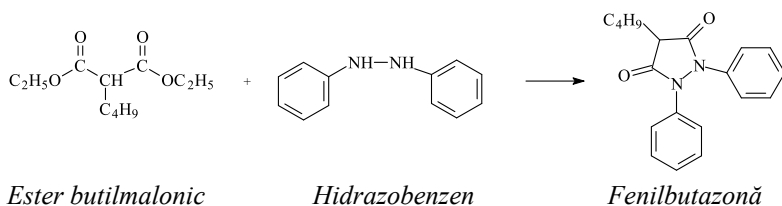
Prin nitrozare, reducere, metilarea ulterioară se obține **aminofenazona** (*amidopirina*, 1-fenil-3-metil-4-amino-5-pirazol-3(2H)-onă):



**Analgină** este derivatul sulfonic al amidopirinei cu solubilitate mai mare și activitate mai bună.

3,5-dicetoderivații pirazolidinei au, de asemenea, importanță terapeutică.

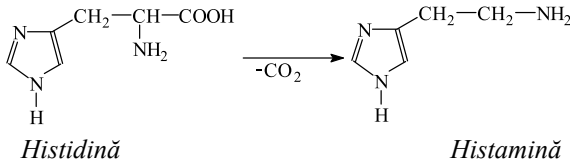
**Fenilbutazona** (1,2-difenil-4-butil-3,5-pirazolidonă), importantă în tratamentul reumatismului, se obține prin condensarea esterului butilmalonic cu hidrazobenzen:



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

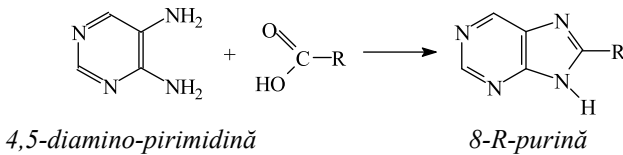
**Histidina** (*acid  $\alpha$ -amino- $\beta$ -imidazolilpropionic*) este un aminoacid natural, derivat de la imidazol, ce intră în componența multor albumine.

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

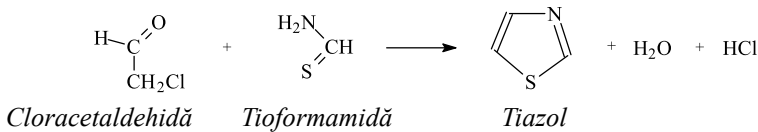


**Histamina** stimulează mușchii netezi și are efect dilatant asupra capilarelor, contribuind la micșorarea tensiunii arteriale.

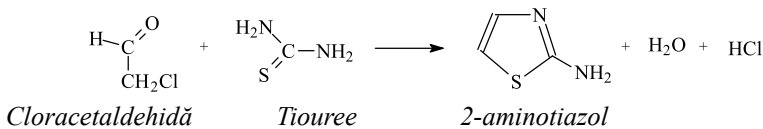
**Purinele** sunt compuși heterociclici cu inele condensate, dintre care unul este imidazolul. Purina și derivații alchil se obțin prin condensarea 4,5-diamino-pirimidinei cu acizii carboxilici:



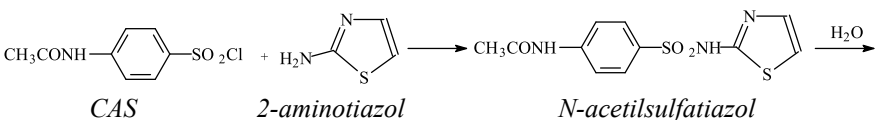
• **Tiazolul**. Este un compus heterociclic pentaatomic cu doi heteroatomi dintre care unul este sulful, iar celălalt azotul. Se poate obține prin reacția cloracetaldehidei cu tioformamida:

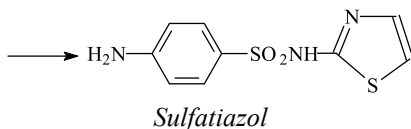


Cu tiourea formează un derivat important – 2-aminotiazolul:



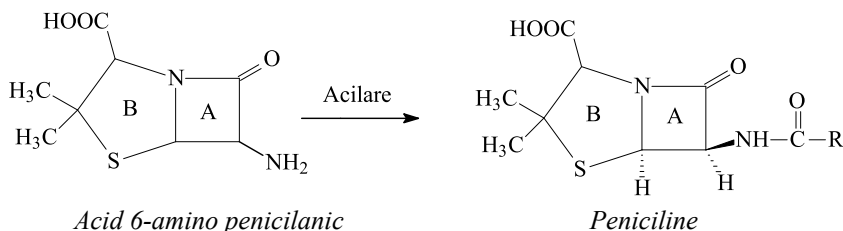
Un derivat al 2-aminotiazolului, **sulfanilamidotiazolul (sulfatiazol)**, este întrebuințat ca preparat bacteriostatic. Se obține prin condensarea 2-aminotiazolului cu clorura acidului N-acetilsulfanilic (CAS), urmată de hidroliză:





Dintre compușii naturali cu inel tetrahidrotiazolic (tiazolidină) trebuie menționată **penicilina**, primul antibiotic folosit în terapeutică (1943).

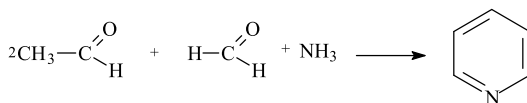
La baza structurii penicilinelor se află **acidul penicilanic** cu două heterocicluri:  $\beta$ -lactamic (A) și tiazolidinic (B). Penicilinele naturale și semi-sintetice prezintă derivați N-aciilați de acid 6-amino penicilanic:



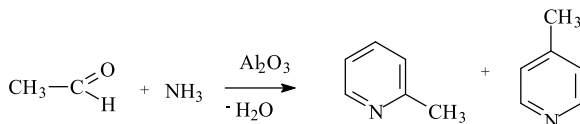
## 26.5. Compuși heterociclici hexaatomici cu un heteroatom

### 26.5.1. Grupa piridinei

**Piridina**, cel mai important reprezentant al compușilor hexaatomici cu un atom de azot, este un sistem aromatic cu insuficiență de electroni  $\pi$ . A fost izolată din gudroanele cărbunilor de pământ și pe cale sintetică. Poate fi obținută prin condensarea acetaldehidei și formaldehidei în prezența amoniacului:



Omologii piridinei se obțin la încălzirea amestecului gazos de aldehydă și amoniac trecut peste oxid de aluminiu. De exemplu, din acetaldehydă și amoniac se obține un amestec de 2- și 4-metilpiridine:



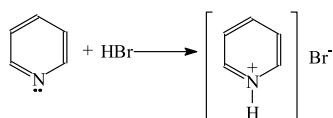
### 26.5.1.1. Proprietăți fizice și chimice

Piridina este o substanță lichidă, incoloră, cu miros neplăcut, persistent, solubilă în apă și în solvenți organici.

Proprietățile chimice ale piridinei sunt determinate de prezența în moleculă a atomului de azot piridinic și de caracterul aromatic al ciclului.

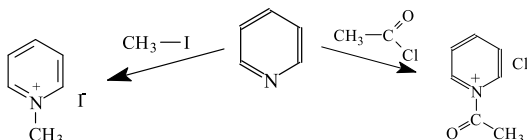
#### • Reacții cu participarea heteroatomului

a) **Bazicitatea** piridinei este datorată electronilor neparticipanți ai azotului, neimplicați în conjugarea aromatică. Fiind o bază slabă, similar anilinei, formează săruri cu acizii tari, solubile în apă, în care ionul de piridiniu este stabilizat prin conjugare:



Bromură de piridiniu

b) **Interacțiunea cu alchil- și acilhalogenuri.** Cu halogenalcarii primari și cu halogenuri de acil, piridina formează săruri cuaternare de piridiniu. În aceste reacții, piridina se comportă ca un reactant nucleofil:

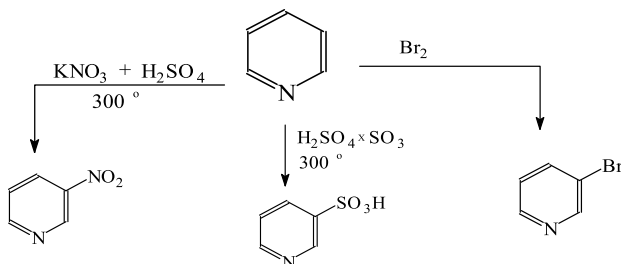


Iodură de *N*-metilpiridiniu

Clorură de *N*-acetilpiridiniu

#### • Reacții de substituție în ciclul piridinic

a) **Substituția electrofilă** are loc în poziția  $\beta$  numai în condiții energice. Nitrarea și sulfonarea nu se pot face decât în condiții energice, deoarece, decurgând în mediu acid, se formează ionii piridiniu cu nucleu dezactivat. Halogenarea are loc la temperaturi ridicate:

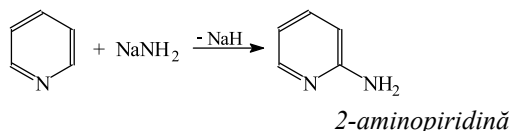


3-nitropiridină

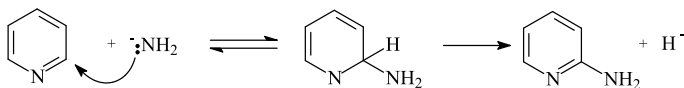
Acid 3-piridinsulfonic

3-brompiridină

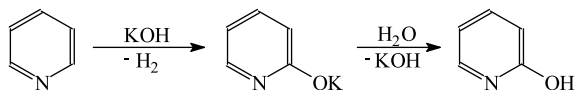
b) **Reacții de substituție nucleofilă.** Spre deosebire de benzen și pirol, piridina participă cu ușurință la reacții de substituție nucleofilă. Aceasta are loc în pozițiile  $\alpha$  și  $\lambda$  cu densitate electronică scăzută. Piridina poate fi aminată prin încălzire cu amidură de sodiu (*reacția Cicibabin*) sau hidroxi-lată prin încălzire cu hidroxid de potasiu:



Mecanismul reacției Cicibabin presupune atacul nucleofil al anionului de amidură, urmat de eliminarea unui ion de hidruură:



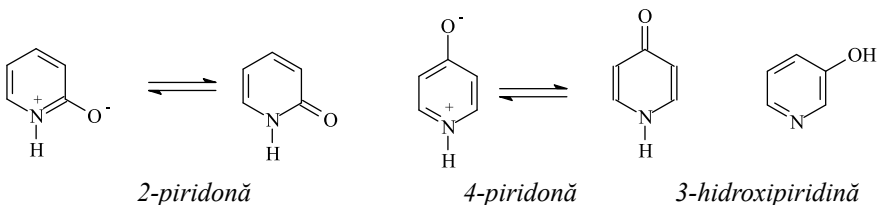
Piridina reacționează în mod asemănător cu hidroxidul de potasiu, rezultând 2-hidroxipiridina:



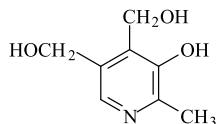
### 26.5.1.2. Derivații piridinici cu grupe funcționale

• **Hidroxipiridine.** 2-hidroxipiridina și 4-hidroxipiridina nu sunt stabile, fiind denumite, în mod curent,  $\alpha$ -piridonă și  $\lambda$ -piridonă, datorită reprezentării ca tautomeri cetonici.

3-hidroxipiridina posedă proprietăți tipice unui fenol:

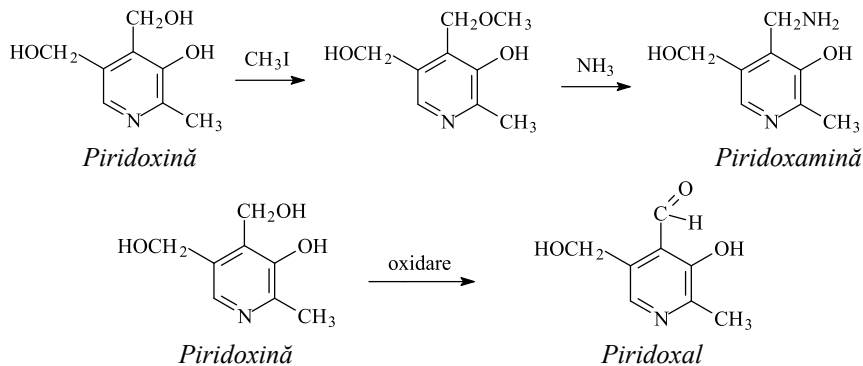


Un derivat important al 3-hidroxipiridinei este **piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>)**:

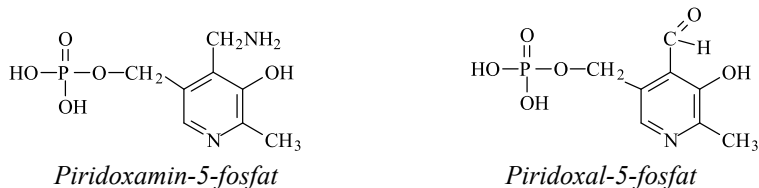


2-metil-3-hidroxi-4,5-di(hidroximetil)piridină

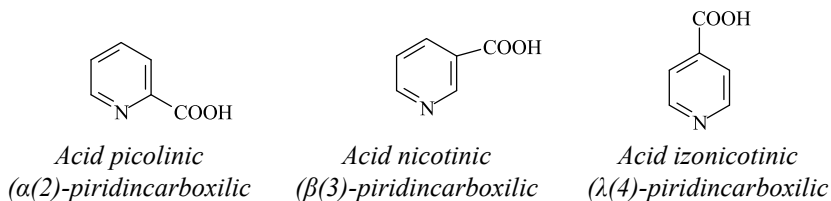
*Piridoxina* este transformată în *piridoxamină* prin reacții succesive cu iodura de metil și amoniacul. Prin oxidare este transformată în *piridoxal*:



Sub formă de *fosfați*, *piridoxamina* și *piridoxalul* au rol de enzime (*cotransaminază*, *codecarboxilază*) în organism, cu un rol primordial în numeroase transformări biochimice ale aminoacizilor precum decarboxilarea și transaminarea:

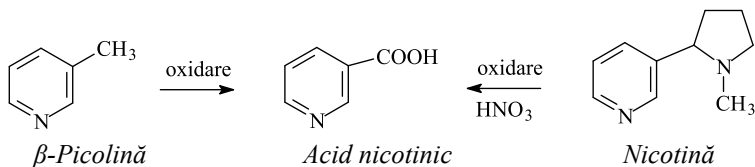


• **Acizii piridincarboxilici.** Cei mai cunoscuți derivați carboxilici ai piridinei sunt acizii: *picolinic*, *nicotinic* și *izonicotinic*:

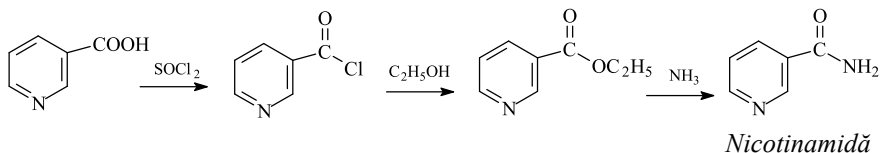


Se obțin prin oxidarea omologilor piridinei sau prin degradarea oxidativă a unor alcaloizi.

Cel mai important acid piridincarboxilic este **acidul nicotinic** deoarece sub formă de *nicotinamidă* face parte din grupul *vitaminelor B*:

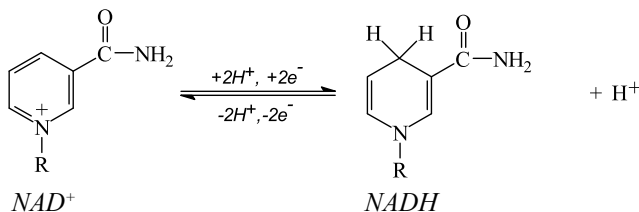


Absența acidului nicotinic și amidei sale din organismul uman provoacă pelagră. *Amida acidului nicotinic*, numită *vitamina antipelagroasă* sau *factor PP* (pelagro-preventiv), se conține în diferite produse vegetale, în drojdia de bere, în ficat și rinichi, dar se obține și pe cale sintetică din acid nicotinic:

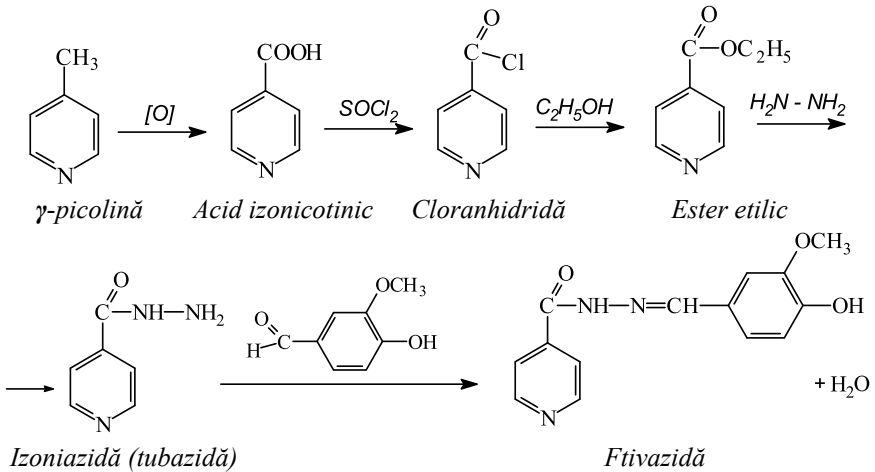


Anumite săruri cuaternare complexe ale nicotinamidei, denumite de biochimisti *NAD* (*nicotinamid adenin dinucleotid*) și *NADP* (*nicotinamid adenin dinucleotid fosfat*), joacă un rol esențial în procesele fundamentale de oxido-reducere, respectiv reacțiile ce permit respirația celulară, biosinteza acizilor grași, fotosinteza.

Reacția chimică, care stă la baza funcționării coenzimei  $\text{NAD}^+$ , constă în adăția ionului de hidrură la fragmentul nicotinamic:

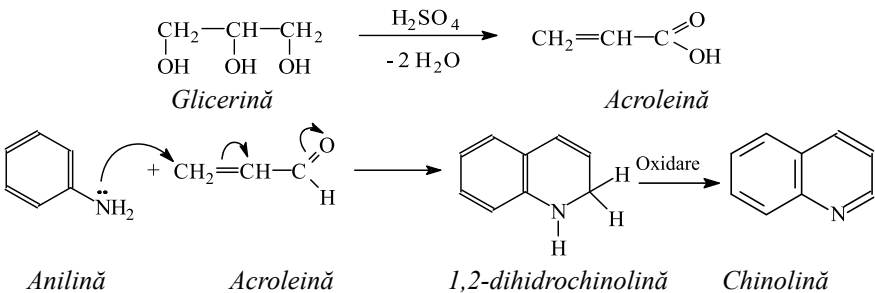


*Acidul izonicotinic*, obținut prin oxidarea  $\lambda$ -picolinei, este important pentru fabricarea hidrazidei sale, denumită *izoniazidă* (*tubazidă*), și a *ftivazidei*, folosite în terapeutică ca preparate antituberculoase:



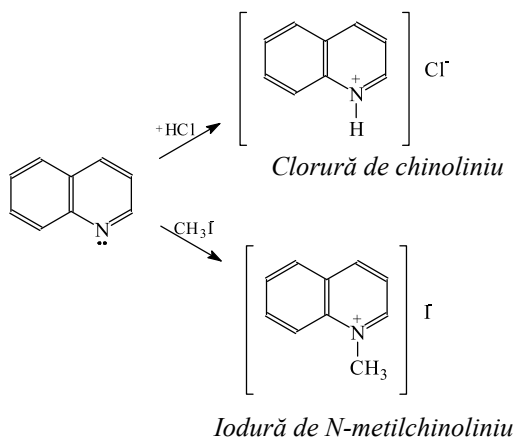
### 26.5.1.3. Derivații piridinei cu inele condensate

• **Chinolina (benzopiridina)** este un sistem aromatic izolat din gudroanele cărbunilor de pământ. Pe cale sintetică se poate obține prin **metoda Skraup** (1880): încălzirea anilinei cu glicerina și acid sulfuric în prezență de nitrobenzen. Sub acțiunea deshidratantă a acidului sulfuric, glicerina trece în acroleină, apoi are loc o adădire a anilinei la acroleină, urmată de ciclizarea produsului de adădire – 1,2-dihidrochinolina care, prin oxidare, se transformă în chinolینă.



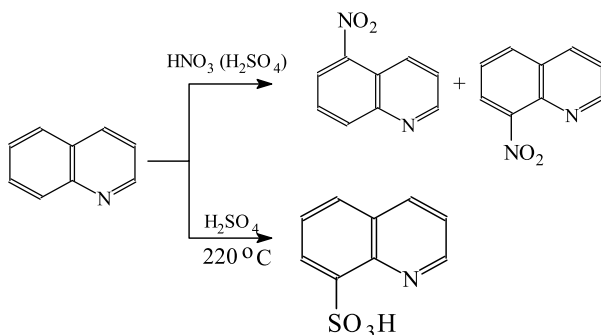
Chinolina este un lichid cu miros caracteristic, insolubil în apă, dar solubil în solvenți organici. Structura electronică a chinolinei este asemănătoare cu a piridinei, datorită prezenței atomului de azot piridinic, poate manifesta proprietăți bazice și nucleofile:



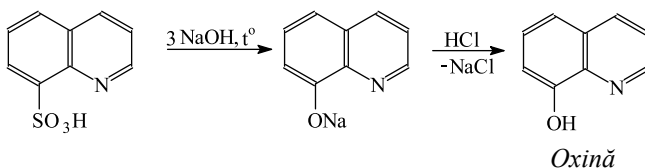


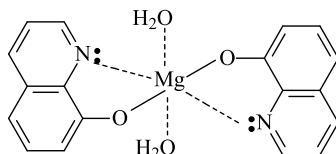
Inelul benzenic din chinolină este mai reactiv decât inelul piridinic în reacții de substituție electrofilă sau oxidare.

*Substituția electrofilă* are loc în pozițiile 5,8 și numai în condiții energice, la temperaturi ridicate. De exemplu, la nitrare se obține un amestec de 5-nitro- și 8-nitronaftaline, iar în cazul sulfonării predomină substituția în poziția 8 cu formarea acidului chinolin-8-sulfonic:

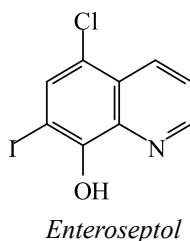
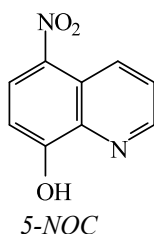


Prin topirea alcalină, acidul chinolin-8-sulfonic se transformă în derivatul hidroxilat corespunzător **8-hidroxichinolina (oxina)**, importantă în analiza minerală cantitativă datorită formării de chelați cu numeroase metale:

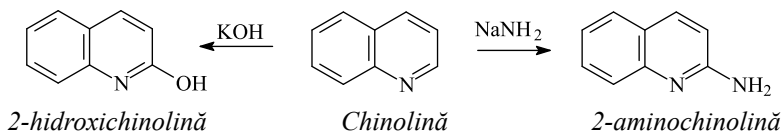




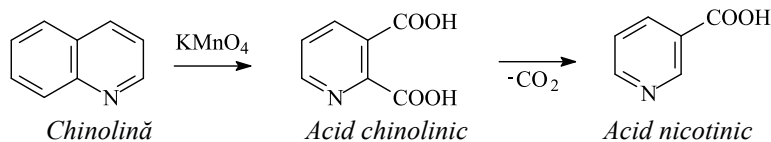
*8-hidroxichinolina (oxina)* este și un bun antiseptic. O acțiune bactericidă puternică manifestă *8-hidroxi-5-nitrochinolina (5-NOC)* precum și *8-hidroxi-7-iod-5-clorchinolina (enteroseptol)*. La baza acțiunii biologice a acestor preparate stă capacitatea lor de a forma compuși chelați stabili cu ionii unor biometale:



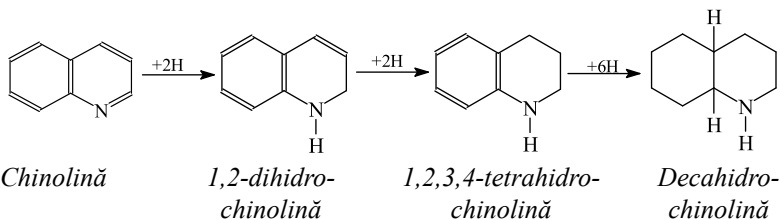
*Substituția nucleofilă* este caracteristică pentru chinolină asemănător cu piridina. Cu reactanți nucleofili puternici se obțin derivați substituiți în pozițiile 2 și 4:



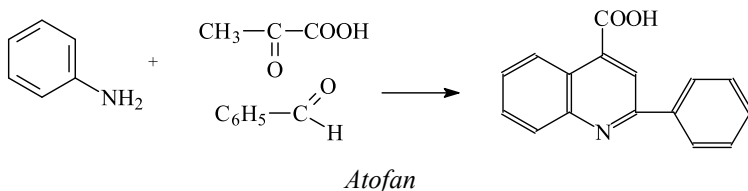
*Oxidarea chinolinei* decurge relativ ușor cu permanganatul de potasiu: este atacat inelul benzenic și se formează *acidul piridin-2,3-dicarboxilic (acid chinolinic)*, care ușor se decarboxilează:



*Prin hidrogenare* (cu zinc și acid clorhidric sau sodiu și alcool etilic) este atacat inelul piridinic și rezultă tetrahydrochinolina, din care, prin hidrogenare catalitică (pe Ni sau Pd), se obține decahidrochinolina:

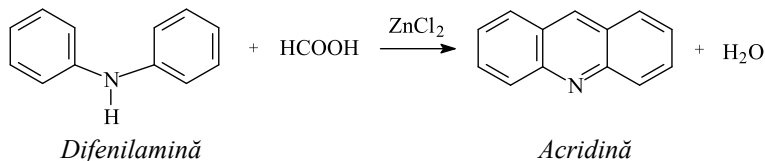


**Atofanel (acidul 2-fenilchinolin-4-carboxilic)**, un medicament folosit contra gutei, se obține prin condensarea anilinei cu acid piruvic și benzaldehidă:

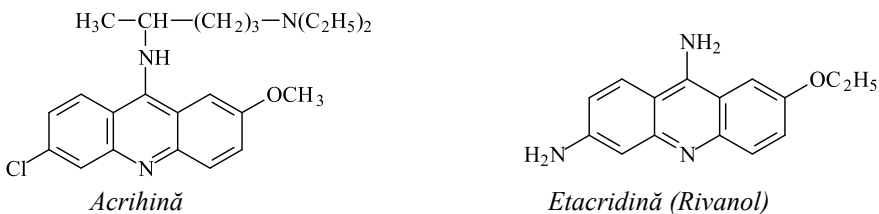


**Acridina (9-azaantracen)**, dibenzopiridină sau benzochinolină, se găsește în fracția antracenică a gudroanelor rezultate la distilarea uscată a cărbunilor.

Se poate sintetiza ușor prin condensarea difenilaminei cu acid formic în prezență de clorură de zinc ca deshidratant.



Unii derivați ai acridinei se folosesc în calitate de preparate medicamentoase, de exemplu acrihina și etacridina (rivanol):



Acrihina este utilizată în tratamentul malariei, iar etacridina este un preparat antiseptic.

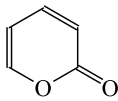
### 26.5.2. Grupa piranului

Heterociclurile hexaatomice cu un heteroatom de oxigen,  $\alpha$ -*piranul* și  $\gamma$ -*piranul*, sunt compuși nearomatici instabili cu caracter nesaturat și care nu prezintă interes practic.

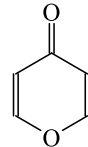


$\alpha$ -*piran* (2H-*piran*)     $\gamma$ -*piran* (4H-*piran*)

Cetonele corespunzătoare  $\alpha$ - și  $\gamma$ -*piranului* se numesc *pirone*. Prezintă compuși pseudoaromatici, derivații lor se întâlnesc în natură:

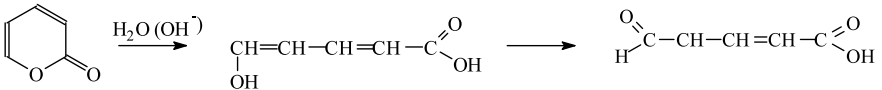


$\alpha$ -*pironă*



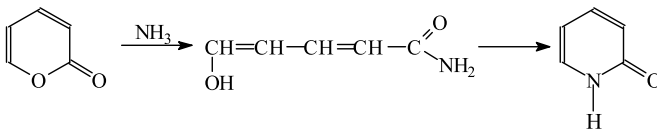
$\gamma$ -*pironă*

$\alpha$ -*pirona* se comportă ca lactonă nesaturată și hidrolizează ușor:



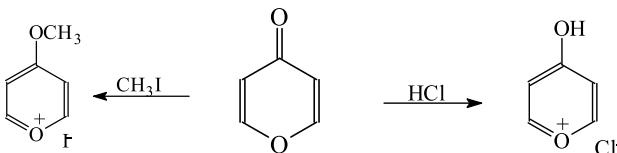
*Acid 5-oxo-2-pentenoic*

În prezența amoniacului, hidroxiamida intermediară se recicelizează formând o *piridonă*:



*2-piridonă*

$\gamma$ -*pironele* formează săruri de piriliu prin interacțiunea cu acizi minerali (HCl, HClO<sub>4</sub>) sau cu halogenalcani:



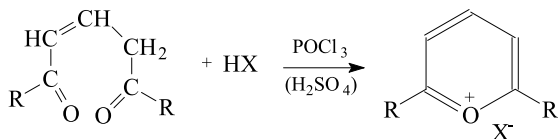
*Iodură de 4-metoxipiriliu*

$\gamma$ -*pironă*

*Clorură 4-hidroxipiriliu*

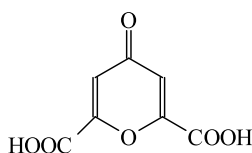
*Cationul de piriliu* este sistemul fundamental al compușilor heterociclici hexaatomici cu un atom de oxigen drept heteroatom. Sărurile de piriliu sunt foarte stabile datorită caracterului aromatic al cationului de piriliu.

**Sărurile de piriliu** se pot obține prin tratarea compușilor 1,5-dicarbonilici nesaturați cu agenți deshidratați:

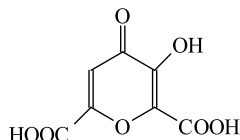


*Halogenură de 2,6-dialchilpiriliu*

Derivații  $\gamma$ -pironei se întâlnesc în natură, de exemplu:



*Acid chelidonic*

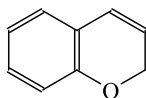


*Acid meconic*

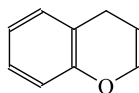
*Acidul chelidonic* a fost izolat din rostopască, iar acidul meconic se găsește în opiu, legat ca sare de alcaloizii macului.

### 26.5.3. Grupa benzopiranului

$\alpha$ - și  $\gamma$ -benzopirani sunt la fel de instabili ca și piranii.

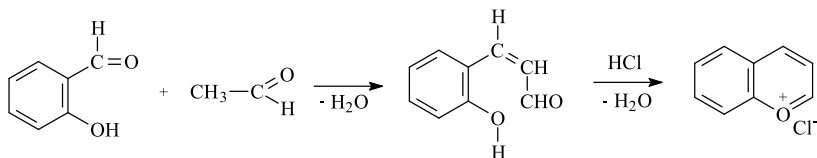


*Benzo- $\alpha$ -piranul*



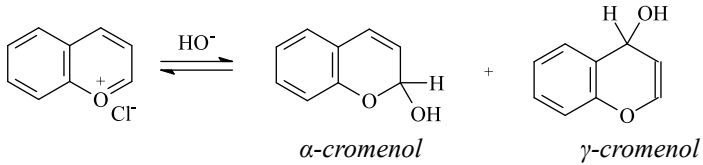
*Benzo- $\gamma$ -piranul*

Sărurile de benzopiriliu se pot obține prin condensarea salicilaldehidei cu acetaldehida în prezența unui acid mineral:

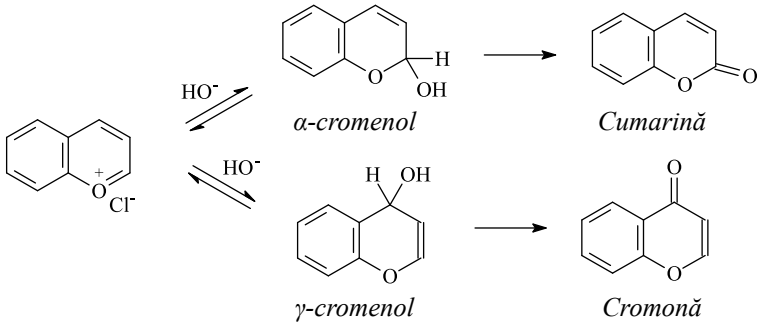


*Clorură de benzopiriliu*

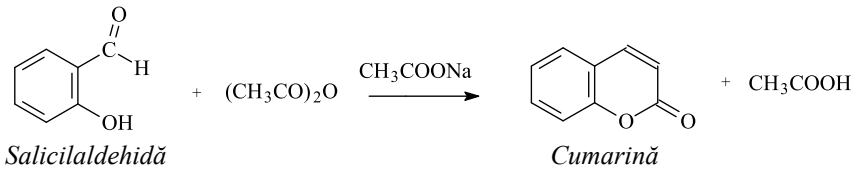
Din tratarea sărurilor de benzopiriliu cu hidroxizi alcalini rezultă pseudobaze numite *cromenoli*:



Prin oxidare,  $\alpha$ -cromenolul se transformă în **cumarină (benzo- $\alpha$ -pironă)**, iar  $\gamma$ -cromenolul în **cromonă (benzo- $\gamma$ -pironă)**:

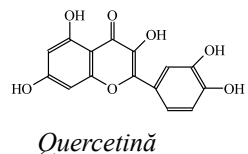
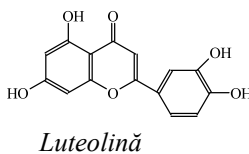
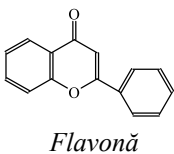


**Cumarina** este un compus cristalin, cu miros de fân proaspăt cosit, folosit în parfumerie ca fixator de miros. Poate fi sintetizată prin condensarea salicilaldehidei cu anhidrida acetică în prezență de acetat de sodiu:

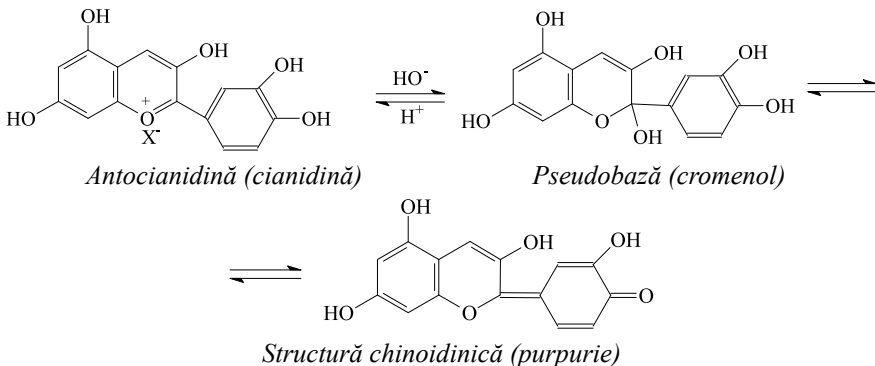


**Fenilcromona (flavonă)** face parte dintr-o clasă de substanțe naturale colorante galbene, numite flavone, răspândite în plante în stare liberă sau sub formă de glicozide. Flavonele naturale conțin în molecula lor grupe hidroxil cu care formează compuși chelatici mai ales cu metalele trivalente, fapt care a permis folosirea lor la vopsitul textilelor și în chimia analitică.

**Luteolina** se găsește în rezedă sălbatică, în mușetel. Complexul cu aluminiul este portocaliu. **Quercetina** este colorant galben conținut în pansele, trandafir:



Derivații hidroxicilici ai unor săruri de benzopiriliu, numite **antocianidine**, sunt colorați în roșu. În flori, **antocianidinele** se găsesc sub formă de glicozide, numite **antociani**. Prin neutralizarea sărurilor (de culoare roșie) acestea își schimbă culoarea în purpuriu:



Varietatea de culori a florilor și fructelor se datorează schimbărilor de structuri ale antocianilor și antocianidelor în funcție de pH și de natura substituenților.

## 26.6. Compuși heterociclici din șase atomi cu doi heteroatomi

Compuși heterociclici cu caracter aromatic constituiți din inele hexaatomice cu doi sau mai mulți heteroatomi, dintre care cel puțin unul este un atom de azot, sunt numiți **azine**.

În funcție de natura celui de al doilea heteroatom, există *diazine*, *oxazine* și *tiazine*.

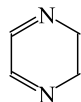
Se cunosc trei diazine izomere. Poziția atomilor de azot din diazine se notează cu cifre, iar denumirile triviale se folosesc în mod curent:



*Piridazină (1,2-diazină)*



*Pirimidină (1,3-diazină)*

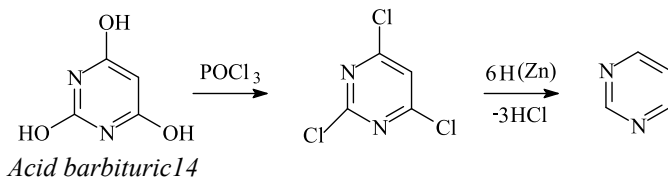


*Pirazină (1,4-diazină)*

Dintre cele trei diazine izomere, **pirimidina** este cea mai importantă, deoarece intră în componența unor compuși naturali (vitamina B<sub>1</sub>, acizii nucleici) și a unor medicamente de sinteză (hipnotice, barbiturice, sulfamide).

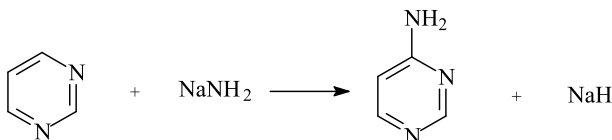
### 26.6.1. Grupa pirimidinei

**Pirimidina** se obține din acidul barbituric prin transformare în triclorpirimidină și reducerea cu hidrogen:



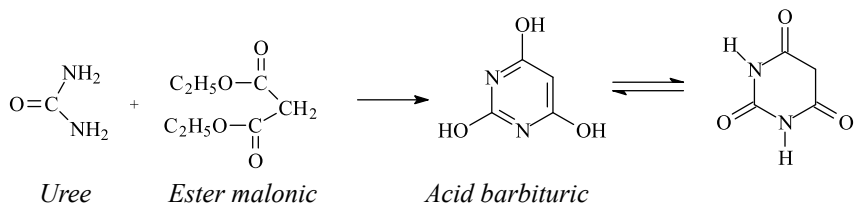
Datorită celor doi atomi de azot, densitatea electronică scade în nucleul diazinelor. Din această cauză scad proprietățile bazice și diazinele nu dau reacții de substituție electrofilă.

În schimb, pirimidina dă reacții de substituție nucleofilă, cel mai ușor în poziția 4. Prin reacția Cicibabin, din pirimidină și amidură de sodiu rezultă 4-aminopirimidina:



Cei mai importanți derivați ai piridinei sunt hidroxii și aminopirimidinele: *uracil*, *citozină*, *timină*, *acid barbituric*.

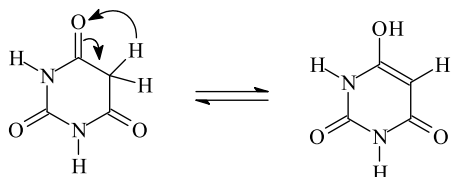
**Acidul barbituric**, 2,4,6-trihidroxipirimidina sau trioxohexahidropirimidină, nu se găsește în natură. Se obține prin condensarea ureei cu esterul malonic și este o ureidă:



Acidul barbituric prezintă două tipuri de tautomerie – lactam-lactimică și ceto-enolică:

*Tautomeria ceto-enolică:*

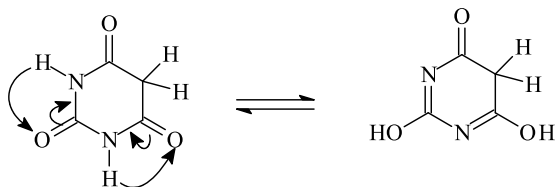




Forma cetonică

Forma enolică

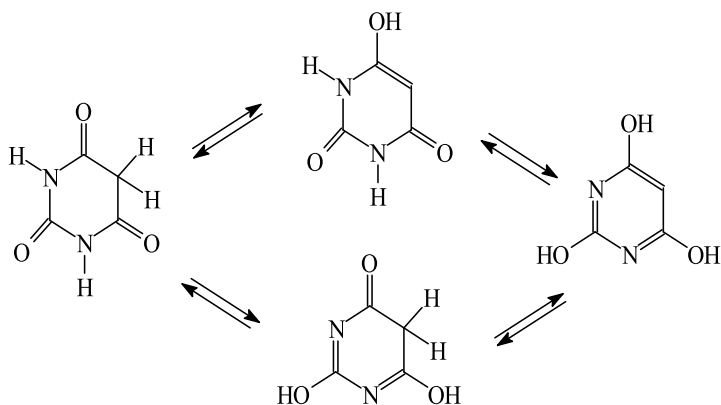
*Tautomeria lactam-lactimică:*



Forma lactamă

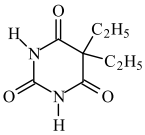
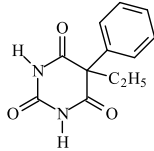
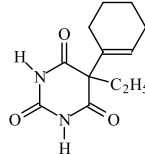
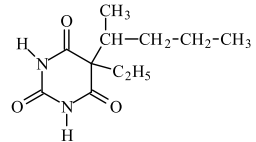
Forma lactimă

În soluție se manifestă ambele tipuri de tautomerie concomitent:



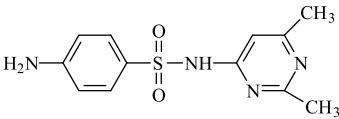
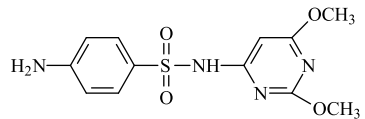
La echilibru se consideră că predomină forma cetolactamică (trioxoforma), deoarece prin hidroliză alcalină se obține amestec de acid malonic, amoniac și dioxid de carbon.

Unii derivați 5,5-disubstituiți ai acidului barbituric prezintă interes farmaceutic ca substanțe medicamentoase cu acțiune *sedativă* și *hipnotică*. Cele mai cunoscute medicamente din această categorie sunt: acidul 5,5-dietilbarbituric sau *barbitalul*, acidul 5-etil-5-fenilbarbituric sau *fenobarbitalul*, acidul 5-ciclohexil-5-etilbarbituric sau *ciclobarbitalul*, acidul 5-etil-5-(2-amil) barbituric sau *pentobarbitalul*:

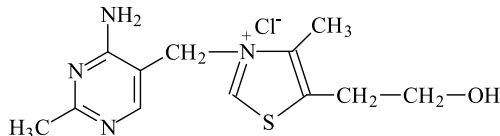

*Barbital*

*Fenobarbital*

*Ciclobarbital*

*Pentobarbital*

Se obțin prin condensarea ureei cu ester malonic, disubstituit în prealabil cu grupe alchil, cicloalchil, aril.

Inelul pirimidinic intră în structura unor sulfanilamide, vitaminei B<sub>1</sub>. Dintre preparatele sulfamidice o răspândire largă au sulfamidele pirimidinice așa ca sulfadimezina și sulfadimetoxina:

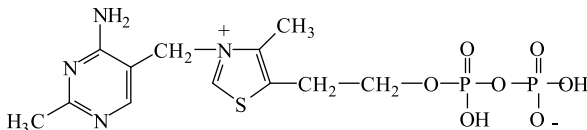

*Sulfadimezină*

*Sulfadimetoxină*

**Vitamina B<sub>1</sub> (tiamina)** este parte componentă a complexului de vitamine B, conținute în drojdia de bere, tărâțe, ficat:


*Vitamina B<sub>1</sub>*

Se obține și pe cale sintetică, deoarece este mult folosită în terapeutică ca sare cuaternară de tiazoliu.

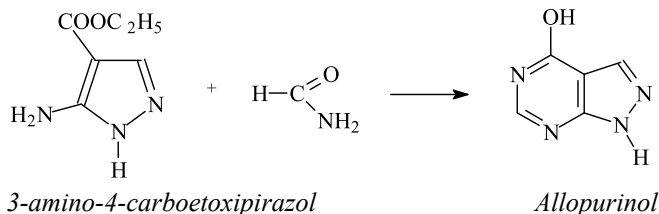
Esterul tiaminei cu acidul pirofosforic (tiamindifosfat) este coenzima numită *cocarboxilază*, cu rol important în metabolismul hidraților de carbon:


*Cocarboxilază*

Absența vitaminei B<sub>1</sub> din organism determină modificări ale concentrației acidului piruvic, compus deosebit de important în metabolismul hidraților de carbon.

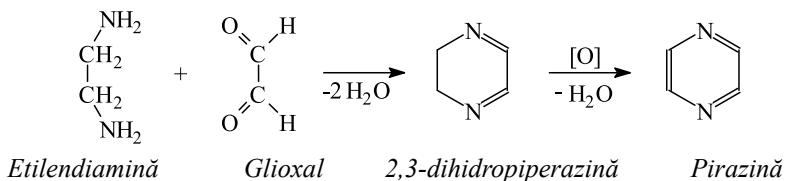
Inelul pirimidinic condensat cu unul pirazolic se regăsește în constituția moleculară a allopurinolului.

**Allopurinolul**, medicament cu acțiune antiartrică, se obține din formamidă și 3-amino-4-carboetoxipirazol:

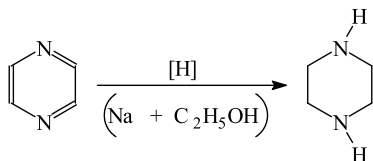


### 26.6.2. Grupa pirazinei

**Pirazina (1,4-diazina)** este un compus solid, cu caracter slab bazic, dar cu caracter aromatic pronunțat, rezistentă la acțiunea oxidanților. Se poate obține prin condensarea 1,2-diaminelor cu compușii 1,2-dicarbonilici:

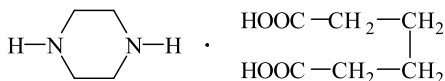


Prin reducere cu sodiu și alcool, pirazina trece în *hexahidropirazină* sau *piperazină*:

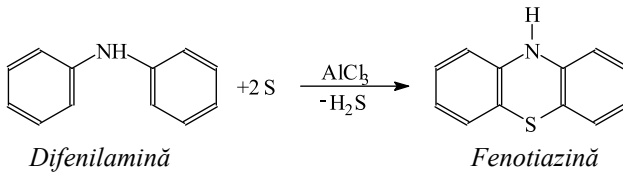


Piperazina este un compus cristalin, ușor solubil în apă, cu caracter pronunțat bazic.

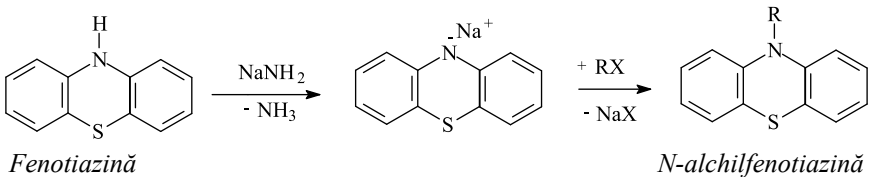
Datorită faptului că piperazina formează săruri solubile cu acidul uric a fost folosită în tratamentul gutei. De asemenea, piperazina se caracterizează prin acțiune antihelmintică și în calitate de preparat medicamentos este folosită sarea piperazinei cu acidul adipic numită *piperazin adipinat*:



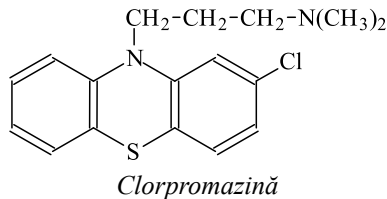
Din seria tiazinelor mai importantă este **fenotiazina (dibenzo-1,4-tiazina)**. Se poate obține prin condensarea difenilaminei cu sulf, în prezența catalizatorilor (clorură de aluminiu sau urme de iod):



Derivatul sodat al fenotiazinei, obținut prin reacția cu amidura de sodiu, duce la un N-alchilderivat, prin încălzire cu un compus halogenat:

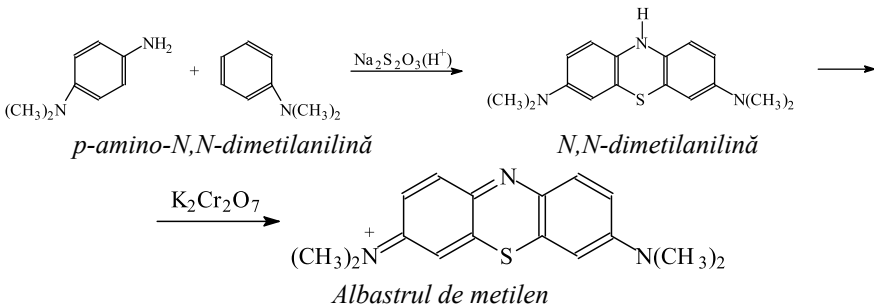


Unii derivați N-alchilați ai fenotiazinei, cum este **clorpromazina**, au acțiune antihistaminică sau tranchilizantă:



**Albastrul de metilen** este un colorant tiazinic deosebit de important nu numai pentru medicamente și produse cosmetice, ci și ca indicator de oxido-reducere. În bacteriologie este întrebuințat pentru colorarea unor agenți patogeni. Se mai folosește ca dezinfectant extern (piele, mucoase).

Se poate obține prin condensarea p-amino-N,N-dimetilanilinei cu N,N-dimetilanilină în prezența tiosulfatului de sodiu:

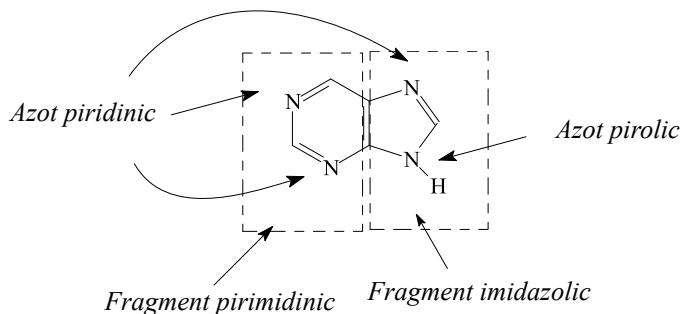


## 26.7. Compuși heterociclici cu inele condensate

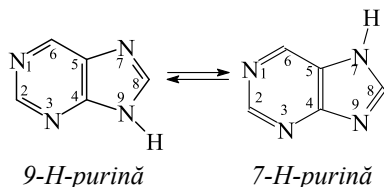
Sistemele heterociclice cu inele condensate se întâlnesc foarte frecvent în natură mai ales sub formă de hidroxi și aminoderivați. Din această grupă o importanță deosebită au grupa purinei și grupa pteridinei.

### 26.7.1. Grupa purinei

Purinele sunt compuși heterociclici poliheteroatomici cu un schelet condensat din două heterocicluri: *pirimidină* și *imidazol*:

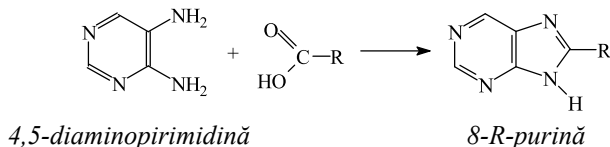


Numerotația atomilor din inelul purinic începe de la unul din atomii de azot ai inelului pirimidinic. Sunt cunoscute două forme tautomere identice – **9-H-purina** și **7-H-purina**:

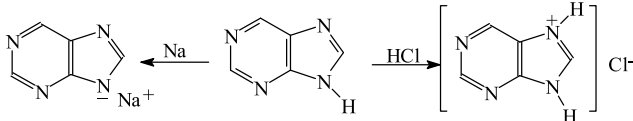


Purina este o substanță cristalină, greu solubilă în apă, neutră și cu caracter aromatic (combinarea caracterului aromatic al pirimidinei cu cel al imadazolului).

Purina și alți alchil derivați se pot obține prin condensarea *4,5-diamino-pirimidinei* cu acizii carboxilici:



Purina este un compus aromatic cu proprietăți amfotere:

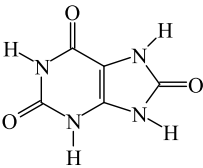


Sarea de sodiu

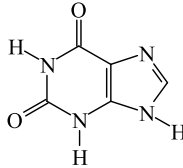
Clorură de puriniu

Cei mai importanți sunt oxo- și aminoderivații.

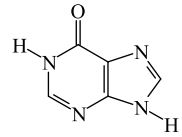
Se cunosc trei **oxo**-derivați mai importanți ai purinei:



Acid uric  
2,6,8-trioxopurină

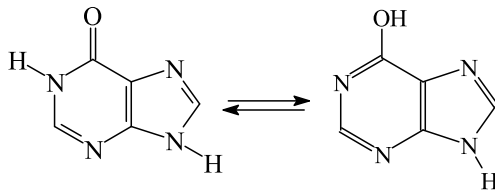


Xantină  
2,6-dioxopurină



Hipoxantină  
6-oxopurină

**Hipoxantina** ca și alți oxo-derivați purinici, se obține prin hidroliza acizilor nucleici. Prezintă tautomerie *lactam-lactimă*, de aceea există în două forme tautomere:



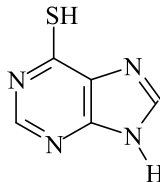
Hipoxantină

Forma lactamă

Forma lactimă

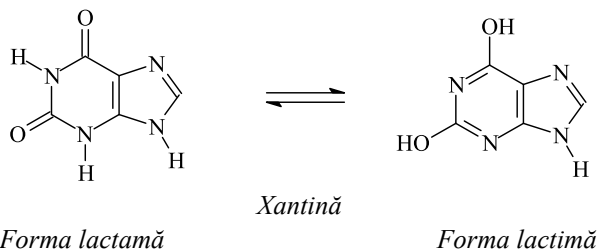
Datorită caracterului amfoter, formează săruri atât cu metalele, cât și cu acizii.

**6-Mercaptopurina** se aseamănă cu hipoxantina. Este un medicament important deoarece, în asociere cu alte chimioterapice, este întrebuințată pentru tratarea leucemiei la copii:

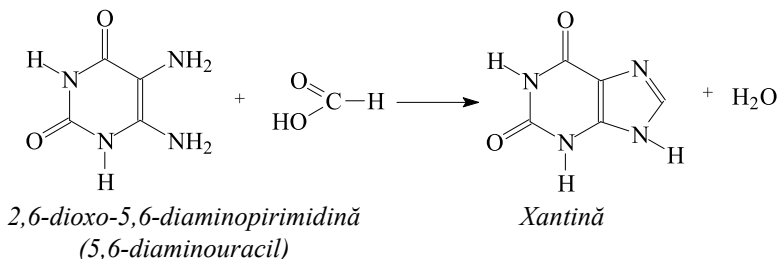


6-mercaptopurină

**Xantina (2,6-dihidroxiipurina sau 2,6-dioxipurina)** se conține în cantități mici, alături de acidul uric, în sânge, urină și calculi renali. Prezintă tautomerie lactam-lactimă:

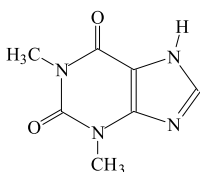


Se obține prin condensarea 2,6-dioxo-5,6-diaminopirimidinei cu acidul formic:

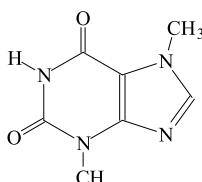


Este un compus cristalin, puțin solubil în apă. Având proprietăți slab bazice, formează săruri ușor hidrolizabile cu acizii minerali și cu metalele alcaline.

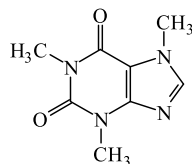
Derivații N-metilați ai xantinei sunt produși naturali importanți conținuți în unele plante:



*Teofilină*  
(1,3-dimetilxantină)



*Teobromină*  
(3,7-dimetilxantină)



*Cafeină*  
(1,3,7-trimetilxantină)

*Teofilina* este un compus cristalin incolor, prezent în frunzele de ceai, puțin solubil în apă, cu acțiune diuretică și de stimulare a sistemului nervos central.

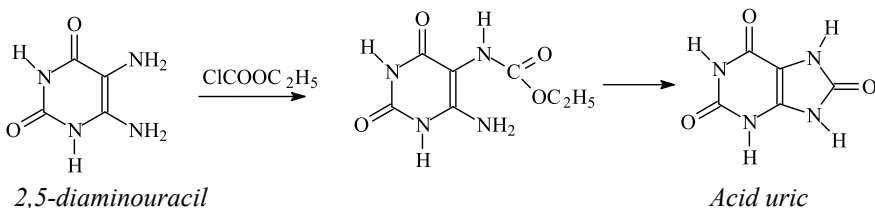
*Teobromina* este un compus cristalin conținut în boabele de cacao. Are gust amar, se dizolvă în apă la fierbere. Se întrebuințează ca diuretic.



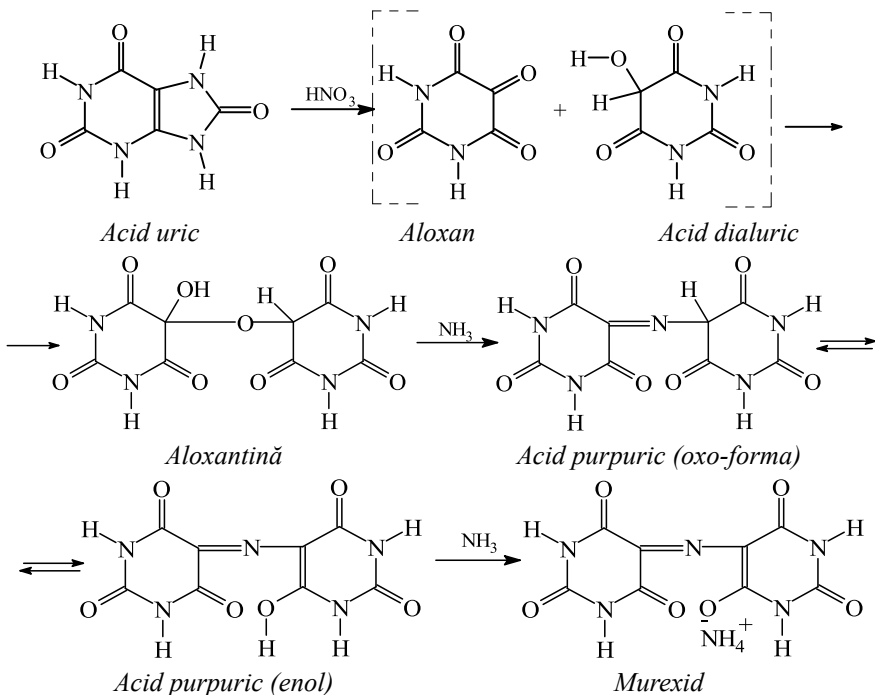


Urații neutri prezintă solubilitate mai mare decât cei acizi.

Acidul uric a fost sintetizat de Traube (1900) prin reacția 5,6-diaminouracilului cu clorformiatul de etil și ciclizarea uratanului format:

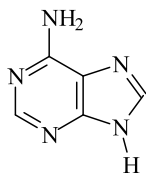


Prin încălzirea acidului uric cu acid azotic și adăugarea ulterioară la amestecul reactant a amoniacului se formează un compus roșu-purpuriu – sarea de amoniu a acidului purpuric, numită *murexid*. Reacția decurge în câteva etape. Sub acțiunea acidului azotic, acidul uric se oxidează, formând un amestec de aloxan și acid dialuric. Prin condensarea acestuia se formează aloxantină, iar în exces de amoniac se transformă în *murexid*:

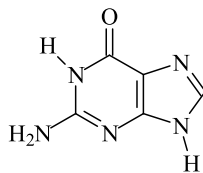


Formarea murexidului este o reacție calitativă pentru identificarea purinelor, oxidate în prealabil (cu acid azotic) până la aloxantină.

Dintre derivații aminați, respectiv aminohidroxilați, cei mai importanți sunt *adenina* și *guanina*:



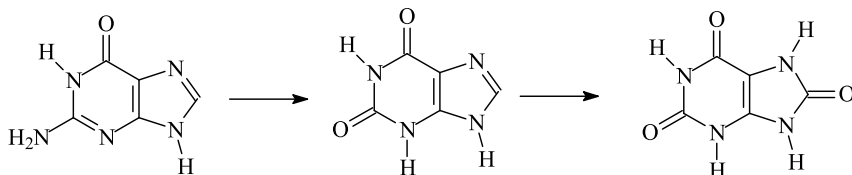
*Adenină*



*Guanină*

*Adenina* (6-aminopurina) și *guanina* (2-amino-6-hidroxipurina) se găsesc în mod constant în toți acizii nucleici, în cantități mici în organismele vegetale și animale.

În organism, adenina este transformată prin dezaminare în hipoxantină, iar guanina – în xantină, care ulterior se oxidează până la acid uric:

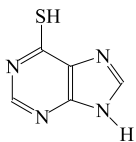


*Guanină*

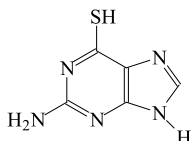
*Xantină*

*Acid uric*

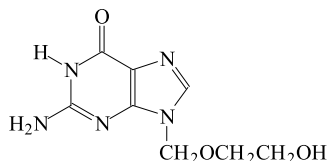
Analogii structurali ai adeninei și guaninei sunt utilizați ca preparate medicamentoase anticancer (6-mercaptopurina, tioguanina) sau ca preparat antiherpetic aciclovir:



*6-mercaptopurină*



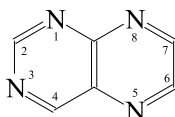
*Tioguanină*



*Aciclovir 9-(2-hidroxi-etoxi)-metilguanină*

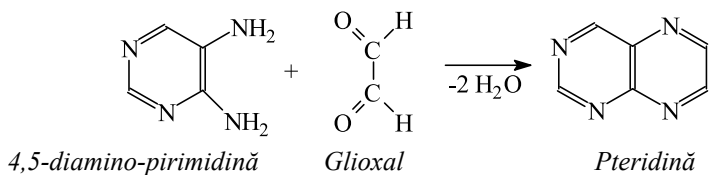
### 26.7.2. Grupa pteridinei

Pteridinea sunt compuși heterociclici poliheteroatomici, formați prin condensarea a două heterocicluri: pirimidina și pirazina:



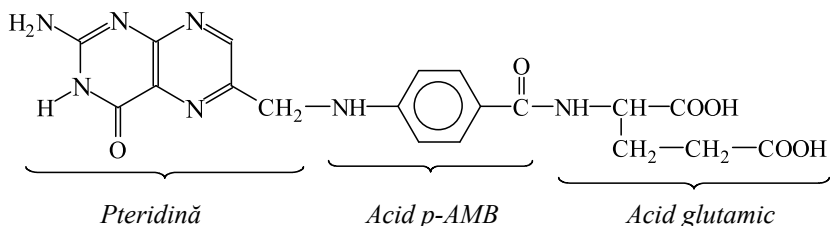
*Pteridină sau pirazino-(2,3)-pirimidină*

Pteridina este o substanță cristalină de culoare galbenă obținută prin condensarea 4,5-diaminopirimidinei cu glioxal:

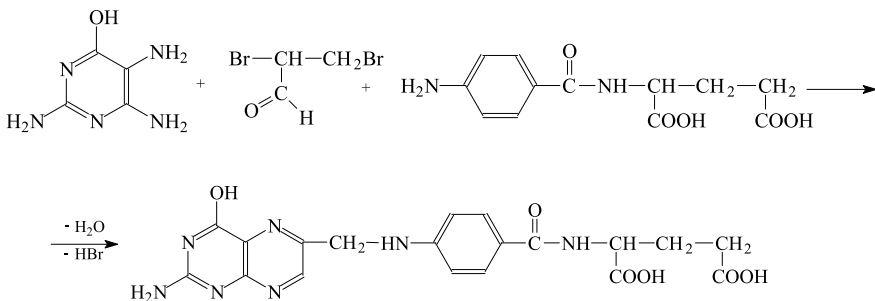


Nucleul pteridinic se găsește în structura acidului pteroil-monoglutamic (**acid folic**), cu rol important în stimularea creșterii unor bacterii și în producerea de globule roșii la mamiferele superioare.

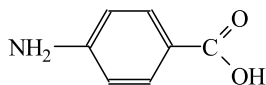
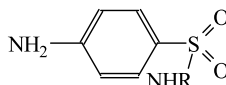
În structura acidului folic, alături de nucleul pteridinic, se mai găsesc un rest de acid *p*-aminobenzoic și un rest de acid glutamic:



Structura acidului folic a fost demonstrată prin degradare și sinteză care constă în condensarea 2,4,5-triamino-6-hidroxipirimidinei cu acroleina bromurată și cu acidul *p*-aminobenzoilglutamic:

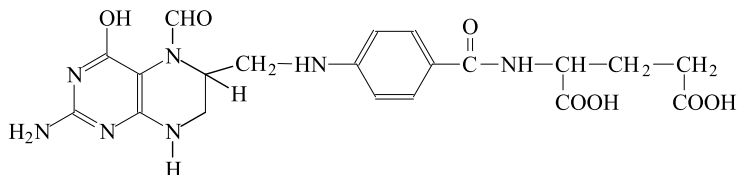


Acidul *p*-aminobenzoilglutamic se formează prin condensarea acidului *p*-aminobenzoic cu acidul glutamic. Acidul *p*-aminobenzoic are o structură asemănătoare cu cea a sulfanilamidului, de aceea sulfanilamidele blochează biosinteza acidului folic și, ca urmare, se stopează dezvoltarea microorganismelor:

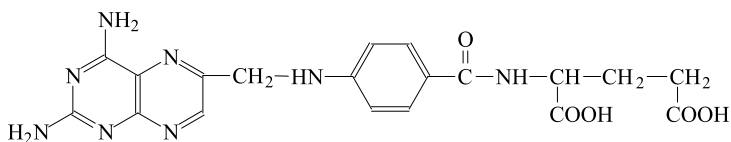
*Acid p-aminobenzoic**Sulfanilamidă*

În mod curent, acidul folic este întrebuințat pentru combaterea unor forme de anemie, provocate de malnutriție, alcoolism, graviditate, leziuni hepatice etc.

Acidul folic este indispensabil pentru dezvoltarea corectă a sistemului nervos la embrion în primele luni de sarcină. În organism acesta este transformat în acid tetrahidrofolic, din care se formează mai mulți compuși, cel mai important fiind *acidul folinic*:

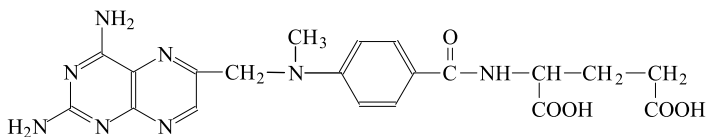
*Acid folinic*

Diviziunea celulelor din organism este condiționată de prezența acidului folinic și stopată de aminopterină:

*Aminopterină*

Structura aminopterinei este asemănătoare cu cea a acidului folic, singura deosebire constând în prezența grupei  $\text{NH}_2$  în locul grupei OH din poziția 4 a acidului folic.

**Metotrexatul** (*metilaminopterina*) este un alt derivat pteridinic important:

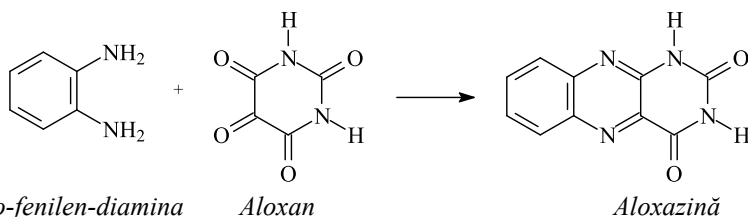
*Metotrexat*

Metotrexatul este primul medicament cu ajutorul căruia a fost obținută remisia temporară a leucemiei.

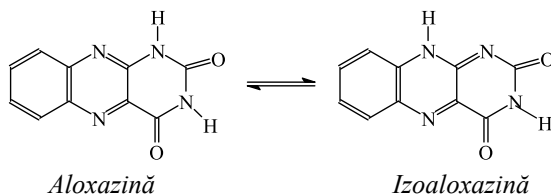
### 26.7.3. Grupa benzopteridinei

Sistemul benzopteridinic este caracteristic aloxazinei și izoaloxazinei (flavină).

Aloxazina se obține prin condensarea o-fenilendiaminei cu aloxanul:

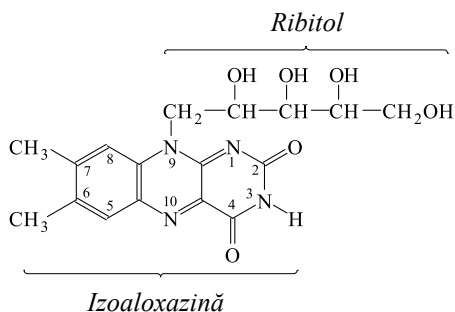


Aloxazina și izoaloxazina sunt două forme tautomere:

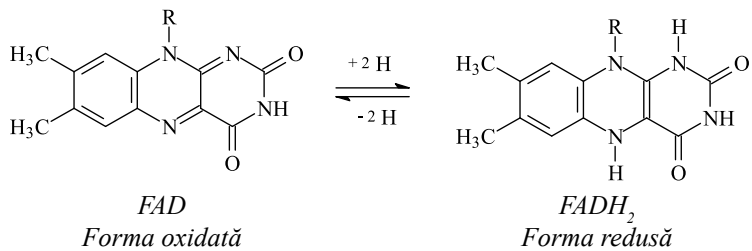


Izoaloxazina constituie temelia structurală a **vitaminei B<sub>2</sub> (riboflavina)** – una dintre cele mai importante vitamine ale grupului B.

Riboflavina (Vit. B<sub>2</sub>), factorul de creștere în organism, este constituită din două fragmente – sistemul heterociclic izoaloxazina și D-ribitol:



În organism, riboflavina formează cu ATP două flavinnucleotide. De exemplu, flavinadeninucleotida FAD, care participă la procese de oxido-reducere (dehidrogenare-hidrogenare). Partea activă a coenzimei FAD este sistemul heterociclic conjugat (sistemul izoaloxazinic) capabil să adăuneze reversibil doi atomi de hidrogen ( $2\text{H}^+ + 2\text{e}$ ):



## 27. ALCALOIZI

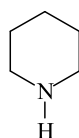
*Alcaloizii* sunt compuși naturali, de origine vegetală, care conțin azot într-un heterociclu, cu o importantă acțiune fiziologică asupra organismului. Numele de *alcaloizi* oglindește caracterul bazic al acestor substanțe.

Până în prezent au fost izolați peste 5000 de alcaloizi. Denumirea lor este trivială și în majoritatea cazurilor este dată conform plantei din care au fost izolați. Inițial și clasificarea alcaloizilor era bazată pe principiul botanic, adică conform sursei naturale din care au fost izolați. În prezent este utilizată clasificarea chimică a alcaloizilor bazată pe natura heterociclului din structura moleculară.

### 27.1. Alcaloizi cu nucleu piridinic sau piperidinic

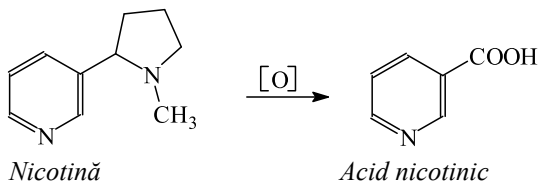


*Piridină*



*Piperidină*

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



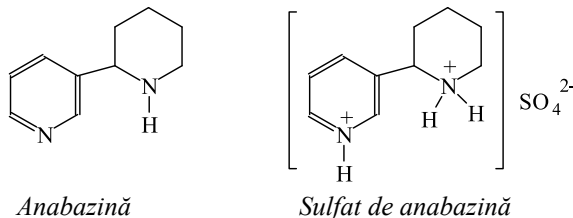
*Nicotină*

*Acid nicotinic*

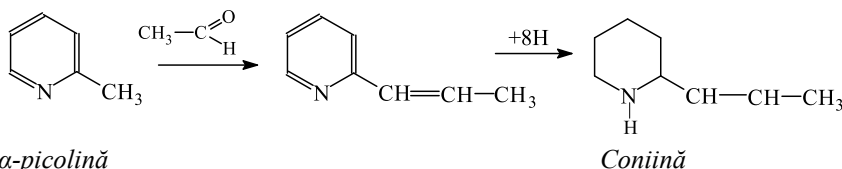
Nicotina este o otrăvă deosebit de puternică. În cantități mici este un excitant al sistemului nervos central, iar în concentrații mari provoacă depresii, greață, vomă și acțiune paralizantă. Pentru om doza letală este de 40 mg/kg corp.

Prin fumat nicotina este biotransformată în multe substanțe cancerigene toxice pentru organism, printre care oxidul de carbon, benzopirenul și alte hidrocarburi aromatice cu inele condensate.

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



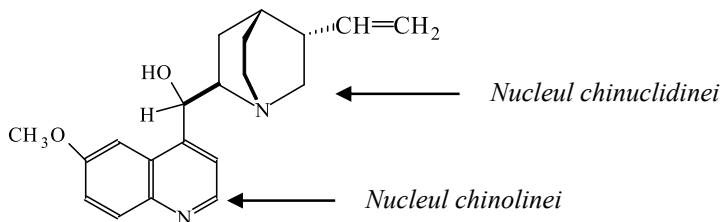
**Coniina (α-propilpiperidină)** – alcaloid ce conține inelul piperidinic. Se găsește în cucută. Provoacă paralizia centrilor respiratori. Este primul alcaloid obținut pe cale sintetică:



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

## 27.2. Alcaloizi cu nuclee chinolinice și izochinolinice

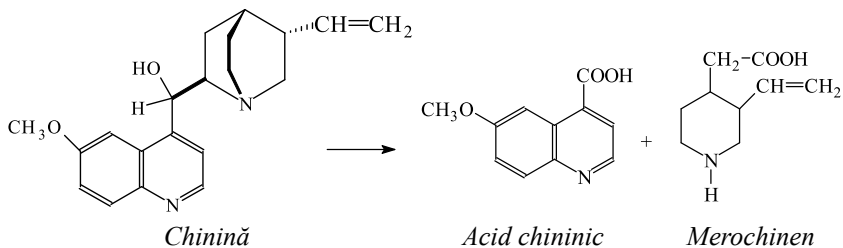
**Chinina**, alcaloid izolat din coaja arborelui-de-chinină constă dintr-un nucleu chinolinic legat, printr-o grupă alcoolică secundară, de un alt nucleu heterociclic numit chinuclidinic:



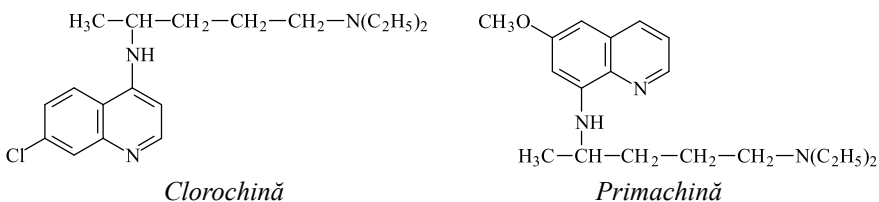
Chinina formează săruri cu acizii minerali, în cazul unui echivalent de acid are loc protonizarea azotului din nucleul chinuclidinei, iar în cazul a



doi echivalenți de acid se formează săruri cu participarea ambilor atomi de azot. Prezența nucleului chinolinic și celui chinuclidinic, nearomatic, a fost stabilită prin oxidare. Prin oxidare cu acid cromic are loc scindarea nucleului chinuclidinic cu formarea de acid chininic și merochinen:



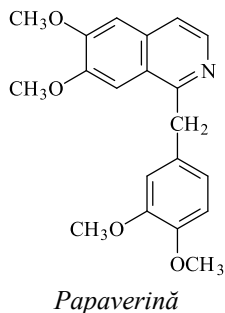
Chinina este cel mai vechi medicament folosit în tratamentul malariei. Antimalarice importante sunt și unii derivați ai chinolinei, precum *clorochina* și *primachina*:

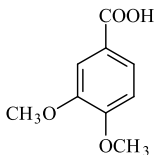


**Izochinolina** se regăsește în scheletul *papaverinei* și *morfinei* – alcaloizi din opiu.

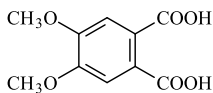
**Papaverina**, descoperită de Merk în 1848, se obține prin sinteză și este folosită ca antispastic, musculotrop, vasodilatator.

Prin degradare oxidativă, papaverina trece în acid veratric, care provine din partea benzilică, și trei acizi din restul izochinolonic:

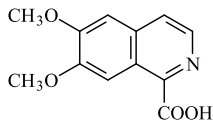




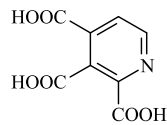
Acid veratric



Acid meta-hemipic



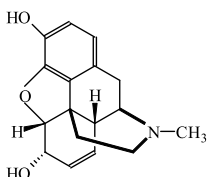
Acid 6,7-dimetozi-izochinolin-1-carboxilic



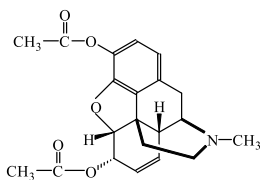
Acid 2,3,4-piridin-tricarboxilic

**Morfina** este primul alcaloid (Seturner 1806) izolat în stare pură din plante. Prezintă o amină terțiară cu o grupă metil legată de atomul de azot. Este folosită sub formă de clorhidrat (foarte activ), dar are și acțiune narcotică. La administrare repetată dă dependență numită *morfism* (de la Morfeus, zeul înaripat al viselor din mitologia greacă).

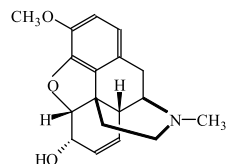
Derivatul diacetat al morfinei **heroina** este un narcotic mai activ decât morfina. **Codeina**, eterul metilic al morfinei cu participarea hidroxilului fenolic, este un narcotic slab utilizat contra tusei, dar poate provoca dependență:



Morfină



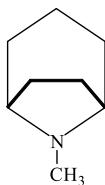
Heroină



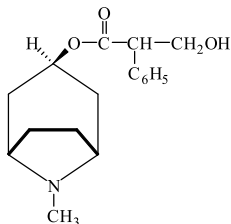
Codeină

### 27.3. Alcaloizii tropanului

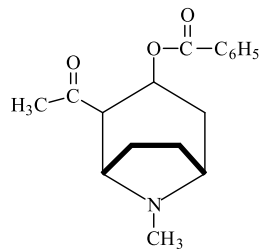
La baza structurii alcaloizilor tropanului stă sistemul heterocyclic biciclic *tropanul*, constituit din pirolidină și piperidină, având atomul de azot comun. Reprezentanții principali sunt atropina și cocaina:



Tropan

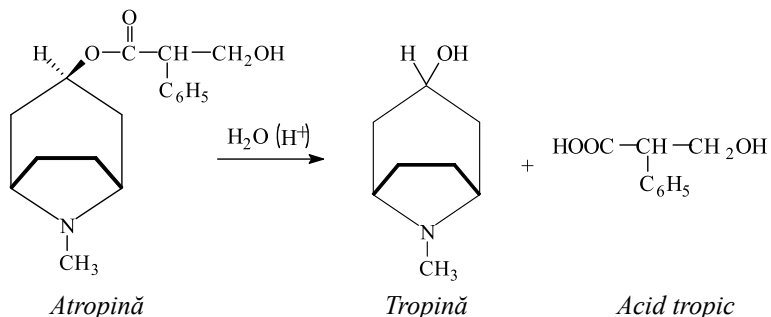


Atropină

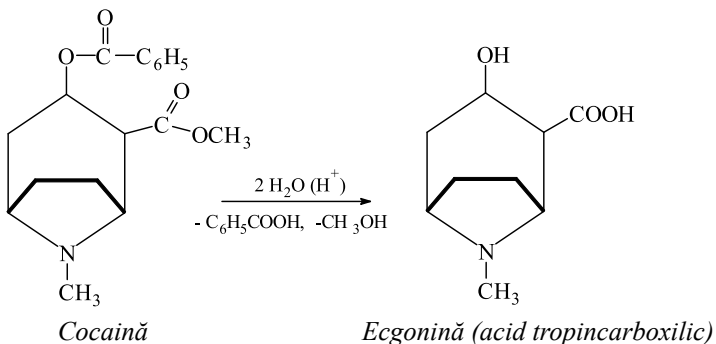


Cocaină

**Atropina** este un alcaloid puternic – *esterul tropinei cu acidul tropic* ce se conține în mătrăgună și măselărița.



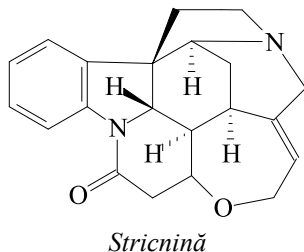
**Cocaina**, un dublu ester al hidroxi aminoacidului *ecgonina* cu *alcooolul metilic* și *acidul benzoic*. Se conține în frunzele arbustului coca:



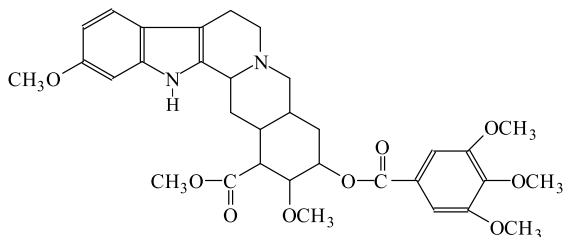
## 27.4. Alcaloizi indolici

Din cele câteva mii de alcaloizi izolați din plante, circa cinci sute sunt indolici care provin din triptofan, trecând prin triptamină.

**Stricnina** este un alcaloid indolic, structura fiind stabilită prin analiza cristalografică (1950). Este o otravă deosebit de puternică:



**Rezerpina** este un alcaloid cu nucleu indolic, cu acțiune antipsihotică și antihipertensivă. A fost izolată pentru prima dată din rădăcina uscată a plantei *Rauwolfia serpentina* care crește în India, Ceylon, Indonezia:

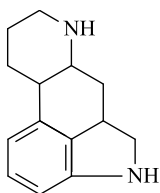


*Rezerpină*

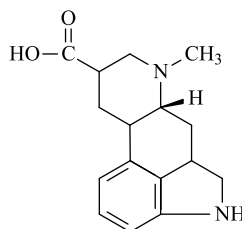
Extractul din rădăcina de *Rauwolfia* este utilizat de secole, în India, în stări de supraexcitație nervoasă. În prezent rezerpina este folosită ca medicament hipotensiv și tranchilizant, care acționează asupra sistemului nervos central.

### 27.5. Alcaloizi, derivați ai acidului lisergic

Au fost izolați din *ergot* (*cornul-secarei*) și prezintă derivați ai sistemului heterocyclic condensat – *ergolina*. Cei mai importanți ergoalcaloizi sunt amide substituie ale acidului lisergic:

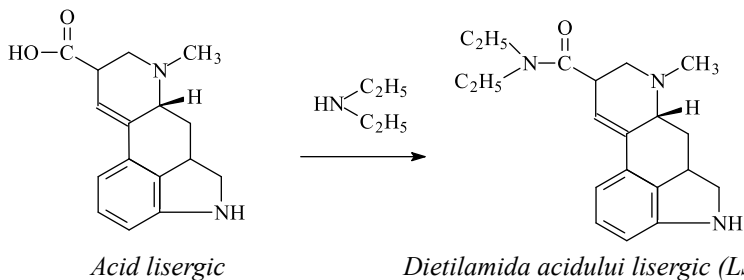


*Ergolină*



*Acid lisergic*

Dietilamida acidului lisergic (*LSD*) și este cel mai puternic agent halucinogen cunoscut, doza activă fiind de ordinul a zecimi de miligram.



*Acid lisergic*

*Dietilamida acidului lisergic (LSD)*

## 28. NUCLEOZIDE, NUCLEOTIDE, ACIZI NUCLEICI

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

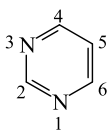
**Acizii nucleici** sau **polinucleotidele** sunt compuși macromoleculari a căror masă moleculară atinge câteva zeci de milioane.

În celule se conțin două tipuri de acizi nucleici. Cei concentrați în nucleu conțin în molecula lor dezoxi-D-riboza și au fost denumiți **acizi dezoxiribonucleici** sau prescurtat **ADN**, iar cei cu localizare în citoplasmă și alte organele conțin D-riboză și au fost numiți **acizi ribonucleici** sau **ARN**.

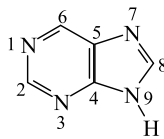
Catenele polimerice ale acizilor nucleici sunt construite din unități structurale mai mici – mononucleotide, de aceea se mai numesc și polinucleotide. Fiecare mononucleotidă reprezintă o structură din trei componente: bază heterociclică (azotată, nucleică) legată cu un rest de glucidă, esterificat cu acidul fosforic.

### 28.1. Baze nucleice (azotate)

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

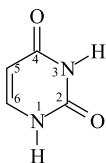


Pirimidină

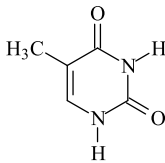


Purină

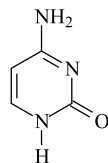
**Bazele pirimidinice** reprezintă oxo- și aminoderivați ai pirimidinei – uracil, timină, citozină.



2,4-dioxopirimidină



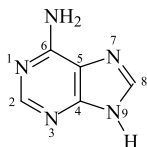
5-metil-2,4-dioxopirimidină



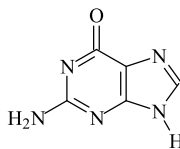
4-amino-2-oxopirimidină

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

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



6-aminopurină

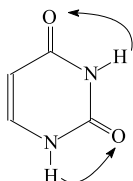


2-amino-6-oxopurină

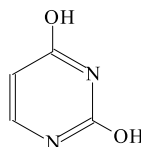
Atomii heterociclului purinic sunt numerotați de la 1 la 9 (astfel încât atomii de N din ciclu să primească indicele minim).

Bazele azotate prezintă fenomenul de tautomerie.

**Uracil (U)** (2,4-dioxipirimidină):

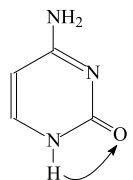


Forma lactamă

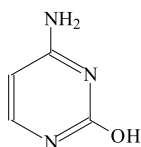


Forma lactimă

**Citozină (C)** (4-amino-2-oxopirimidină):

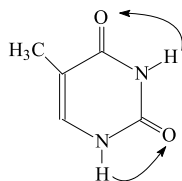


Forma lactamă

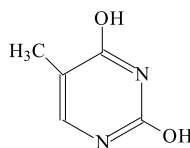


Forma lactimă

**Timina (T)** (5-metil-2,4-dioxipirimidină):

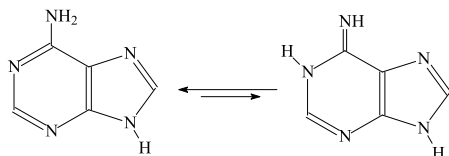
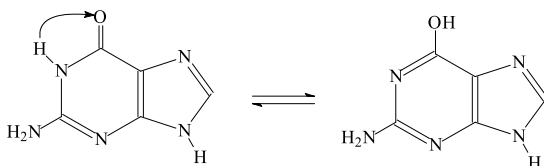


Forma lactamă



Forma lactimă

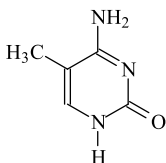
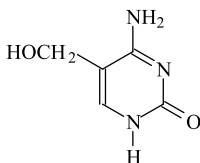
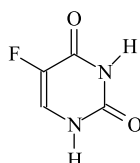
**Adenina (A)** (6-aminopurină):

*Forma amino**Forma imino***Guanina (G) (2-amino-6-oxopurină):***Forma lactamă**Forma lactimă*

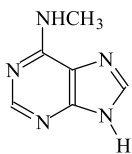
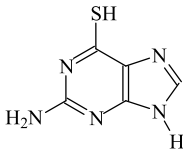
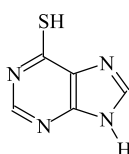
Cele mai stabile sunt formele tautomere lactamice și amino-, întâlnite și în componența acizilor nucleici.

Unele baze azotate, obținute pe cale sintetică, sunt utilizate ca preparate chimioterapeutice, fiind antimetaboliții bazelor nucleice naturale.

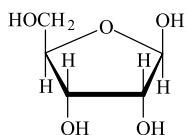
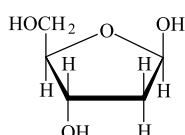
De exemplu, baze pirimidinice:

*5-metilcitozină**5-hidroximetilcitozină**5-fluoruracil*

Baze purinice:

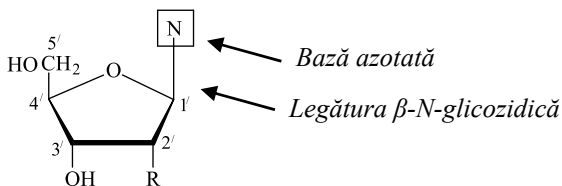
*N-metiladenină**Tioguanină**Mercaptopurină*

În molecula acizilor nucleici, pentoza se găsește sub forma de β-D-furanozică:

*β-D-ribofuranoză**β-D-dezoxiribofuranoză*

## 28.2. Nucleozide

În nucleozide, pentoza se leagă de molecula bazei azotate printr-o legătură  $\beta$ -glicozidică, de atomul de azot din poziția 1 a bazelor pirimidinice și din poziția 9 a bazelor purinice. Astfel de legături s-au pus în evidență nu numai la nucleozidele obținute prin hidroliza acizilor nucleici, ci și în nucleozidele ce se găsesc libere în vitamine, coenzime. Structura generală a nucleozidelor poate fi prezentată astfel:

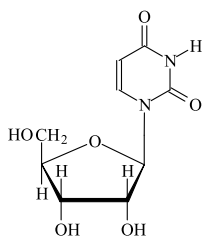


Ribonucleozide  $R = OH$

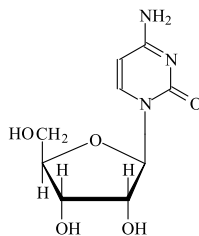
Dezoxiribonucleozide  $R = H$

Nucleozidele primesc denumiri după denumirea bazei din compoziția lor. Denumirile triviale se formează de la denumirea agliconului (a bazei nucleice), adăugând terminația – «*idină*» pentru nucleozidele pirimidinice și «*ozină*» pentru cele purinice.

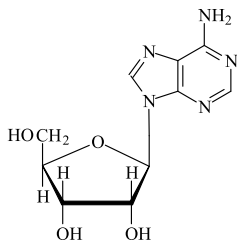
De exemplu, nucleozidele din componența ARN-ului (ribonucleozide):



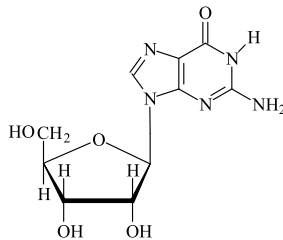
Uridină (**U**)



Citidină (**C**)



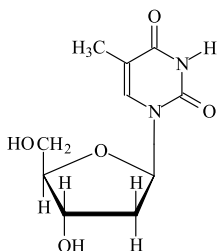
Adenzină (**A**)



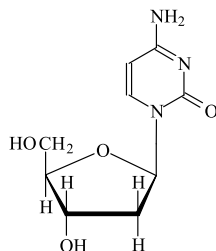
Guanozină (**G**)

Nucleozidele din componența ADN-ului (dezoxiribonucleozide):

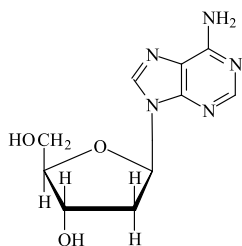




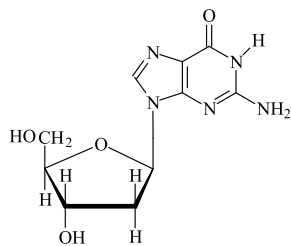
Deoxitimidină (dT)



Dezoxicitidină (dC)



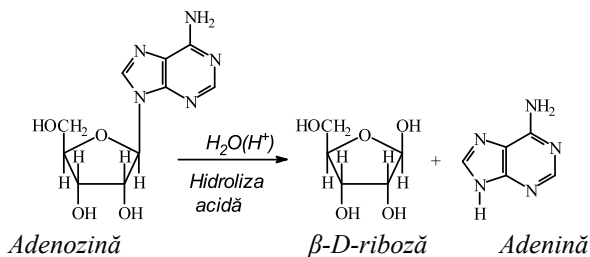
Dezoxiadenozină (dA)



Dezoxiguanozină (dG)

Nucleozidele, fiind N-glicozide, sunt capabile să hidrolizeze în mediul acid, însă sunt stabile în mediul bazic. Cele purinice hidrolizează foarte ușor, iar cele pirimidinice – mai greu (numai în mediul puternic acid și la încălzire).

De exemplu, hidroliza în mediul acid a adenozei:



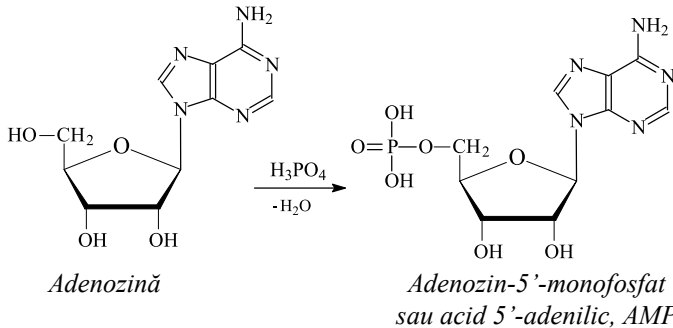
În mod asemănător hidrolizează și celelalte nucleozide.

### 28.3. Nucleotide

Nucleotidele sunt esteri ai nucleozidelor cu acidul fosforic (fosfați). De regulă, în nucleozide se esterifică gruparea hidroxil din pozițiile C-5' sau C-3' ale restului de riboză sau deoxiriboză.

În funcție de natura pentozei, nucleotidele se împart în *ribonucleotide* (se găsesc în ARN) și *deoxiribonucleotide* (se găsesc în ADN) subdivizate în nucleotide purinice și pirimidinice.

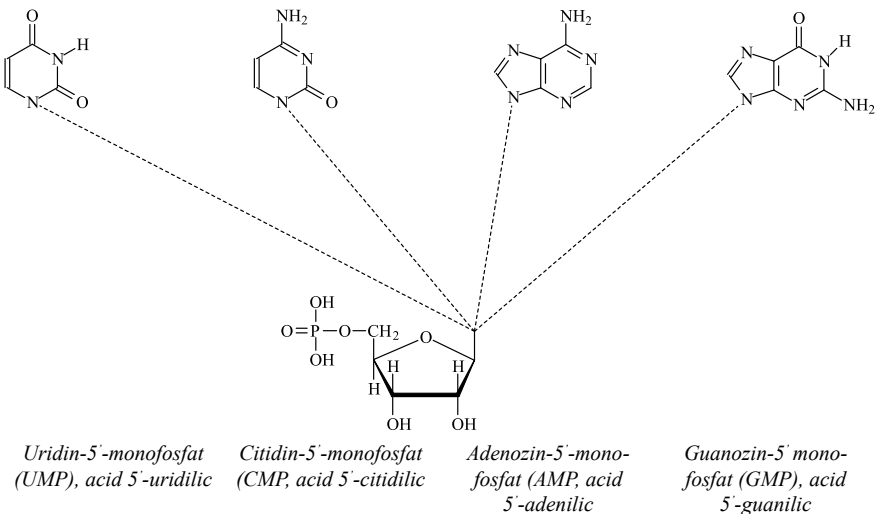
Întrucât esterificarea are loc la atomul de carbon 3' sau 5' din molecula pentozei, rezultă mai mulți izomeri care se denumesc precizând poziția la care este legat restul fosforic. De exemplu, acidul 5'-fosforic:



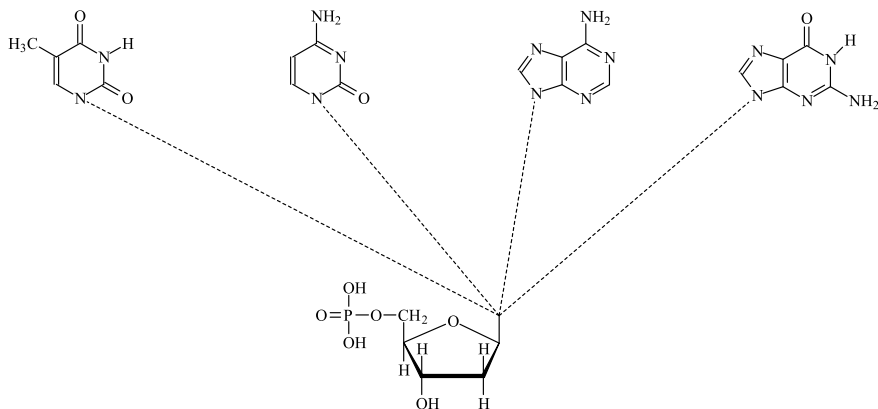
Nucleotidele pot fi abordate ca esteri ai nucleozidelor (fosfați) sau ca acizi, deoarece restul de acid fosforic din nucleotidă manifestă proprietăți de acid bibazic.

Reieșind din aceste considerente deosebim două variante de formare a denumirii nucleotidelor. Prima variantă pornește de la denumirea nucleozidei cu indicarea poziției restului de acid fosforic, care se prezintă prin cuvântul «monofosfat». A doua variantă se formează cu adăugarea cuvântului «acid» și terminației «ilic» la denumirea restului de bază pirimidinică sau purinică (mai precis la rădăcina denumirii acestor baze).

Ribonucleotidele ARN au următoarele structuri moleculare și denumiri:



Structuri moleculare asemănătoare au și dezoxiribonucleotidele ADN:



*Timidin-5'-monofosfat (UMP), acid 5-timidilic*

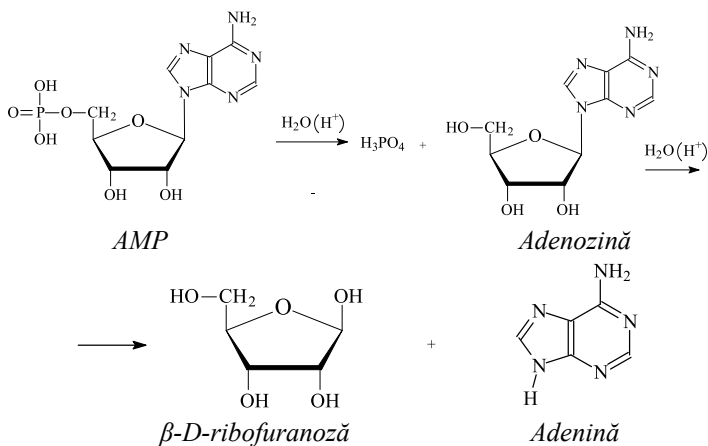
*Dezoxicitidin-5'-monofosfat (CMP, acid dezoxi-5'-citidilic*

*Dezoxiadenozin-5'-monofosfat (AMP, acid dezoxi-5'-adenilic*

*Dezoxiguanozin-5'-monofosfat (GMP), acid dezoxi-5'-guanilic*

Nucleotidele conțin atât legătura esterică, cât și legătura N-glicozidică, de aceea sunt capabile să hidrolizeze pe etape, cu scindarea mai întâi a legăturii esterice și apoi a celei N-glicozidice sau în condiții mai drastice cu scindarea concomitentă a ambelor legături.

De exemplu, hidroliza acidă a adenozin-5-monofosfatului:



## 28.4. Acizi nucleici

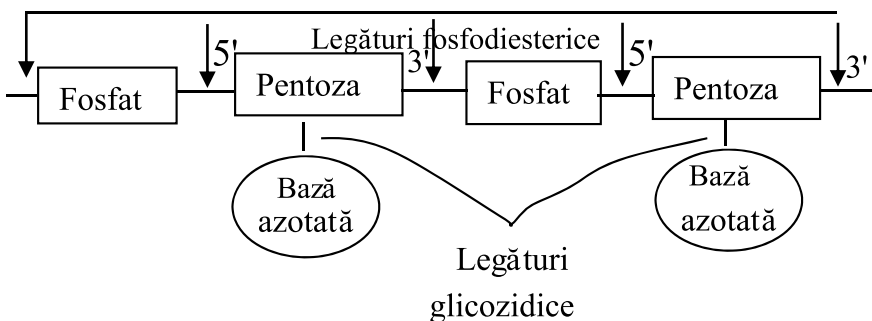
Acizii nucleici (ADN și ARN) sunt constituiți din patru nucleotide care se deosebesc după bază azotată: citozină, timină, adenină și guanină pentru ADN și citozină, uracil, adenină și guanină pentru ARN.

### 28.4.1. Structura primară și secundară a acizilor nucleici

Sucesiunea legării mononucleotidelor în catena polinucleotidică, atât în macromolecula de ADN, cât și în macromolecula de ARN, reprezintă *structura primară* a acizilor nucleici.

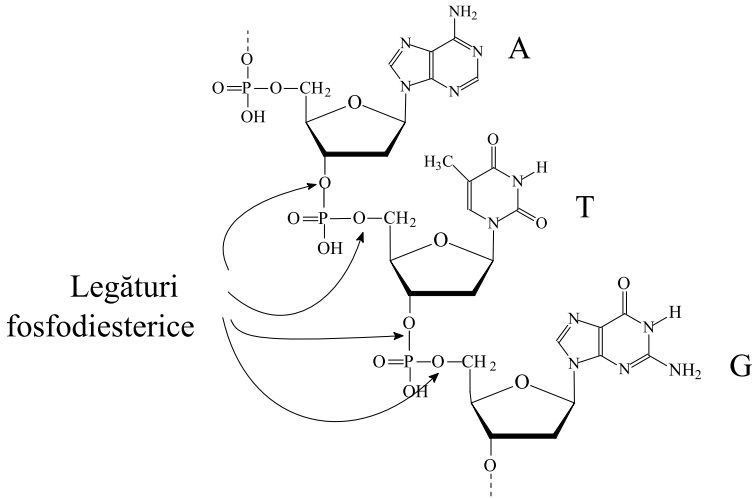
Catena polinucleotidică este constituită din resturi de glucid (pentoză) și de fosfat legate prin legături fosfodiesterice, iar bazele heterociclice (azotate, nucleice) legate lateral de resturile de glucid (riboză sau dezoxiriboză).

Structura generală a catenei polinucleotidice în mod schematic poate fi prezentată în felul următor:



În macromoleculele de acizi dezoxiribonucleici grupa 3'-OH a unui dezoxiribonucleotid este legată de grupa 5'-OH a altui dezoxiribonucleotid printr-o legătură fosforică diesterică.

De exemplu, structura primară a unui fragment de ADN cu secvența bazelor nucleice ATG:



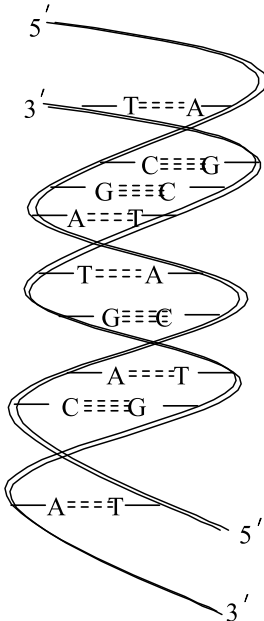
Secvența nucleotidelor din macromoleculele de ADN constituie informația genetică.

Organizarea spațială a catenelor polinucleotidice prezintă **structura secundară a acizilor nucleici**.

Studiul aprofundat cu diferite metode fizice moderne (cu raze X la cristalele de ADN)) le-a permis lui Watson și Crick (a.1953) să propună un model de structură secundară a ADN în formă de spirală dublă.

Conform acestui model, molecula de ADN constă din două catene polinucleotidice răsucite spre dreapta în jurul ax comune cu formarea unei spirale duble. Ambele catene polinucleotidice sunt reciproc antiparalele, adică direcțiile de formare a legăturilor fosfodiesterice în ele sunt opuse: în una din catene 5'-3', în cealaltă 3'-5'. La scara răsucită în spirală, cele două părți laterale sunt reprezentate de legăturile fosfodiesterice, iar treptele de legăturile de hidrogen dintre bazele heterociclice azotate orientate spre interior.

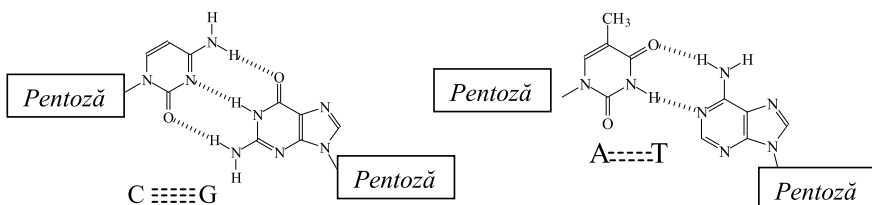
Legăturile de hidrogen se formează numai între aceleași perechi de baze azotate: adenina (A) cu timina (T) și guanina (G) cu citozina (C), una purinică de pe o catenă cu alta pirimidinică de pe



cealaltă. Cuplarea a două baze purinice nu este posibilă întrucât s-ar depăși diametrul dat de dubla elice de 2 nm, iar două baze pirimidinice din cauză ca sunt prea departe una față de alta.

Aceste baze formează perechi complementare. Între ele se stabilesc legături de hidrogen din contul grupării aminice a unei baze și a grupării cetonice a celeilalte. În felul acesta, A și T, G și C sunt perechi de baze ale bazelor complementare.

Între A și T se formează două legături de hidrogen, iar între G și C – trei. De aceea perechea GC este legată mai trainic și este mai compactă: dimensiunea geometrică este de 1,08 nm față de 1,11 la perechea AT.



Sucesiunea bazelor heterociclice azotate dintr-o catenă determină succesiunea acelorași baze din cealaltă, care este replica primei catene.

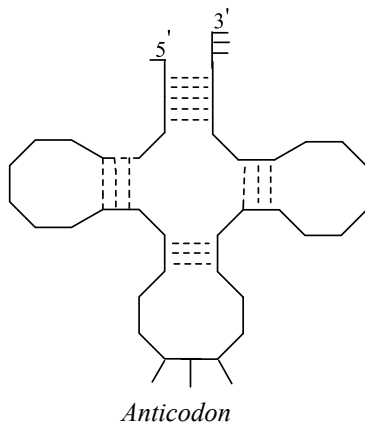
**Acizii ribonucleici** rezultă prin policondensarea ribonucleotidelor, cu formarea de legături fosfodiesterice între grupa OH din poziția 3' a unui nucleotid și grupa OH din poziția 5' a nucleotidului următor, similar ca la ADN.

Rolul general al ARN constă în participarea directă la biosinteza proteinelor.

Sunt cunoscute trei tipuri de ARN: de transfer (ARNt), mesager (ARNm) și ribozomic (ARNr).

Dintre aceste trei tipuri de ARN cel mai bine a fost studiată structura secundară a ARNt. Macromolecula de ARNt reprezintă o catenă unitară (formată dintr-o singură catenă polinucleotidică), care în spațiu se aranjază astfel încât unele sectoare devin complementare, cuplate, iar altele rămân libere, formând lanțuri.

În general toți ARNt au structura secundară asemănătoare cu frunza de trifoi.  $\alpha$ -aminoacizii se leagă la capătul 3'



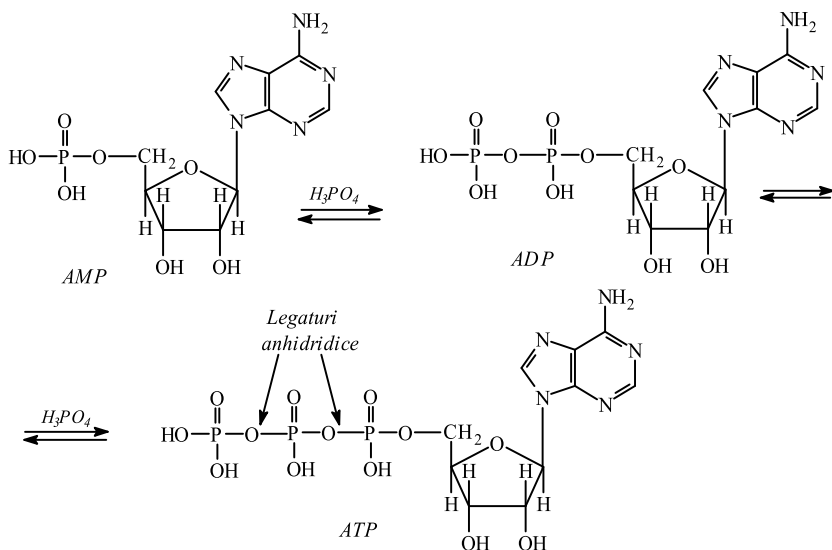
al ARNt și sunt transferați la ribozomi unde, prin interacțiunea codon-anti-codon cu ARNm, își găsește locul în catena polipeptidică.

Esența chimică a transferului  $\alpha$ -aminoacidului cu ajutorul ARNt constă în legarea covalentă a  $\alpha$ -aminoacidului cu ARNt prin acilarea grupării 3'-OH a acidului adenilic, care se găsește la capătul 3' al ARNt. Pentru ca această reacție să se realizeze e necesar ca în prealabil  $\alpha$ -aminoacidul să fie activat cu ATP. ARNt transportă  $\alpha$ -aminoacidul legat covalent cu el la ribozom, unde, datorită sistemului legăturilor de hidrogen între bazele complementare, găsește codonul în ARNm, corespunzător anticodonului propriu.

### 28.4.2. Nucleotidpolifosfați. Coenzime nucleotidice

În toate țesuturile organismului se conțin în stare liberă nucleozid mono-, di- și trifosfați. O importanță deosebită au nucleotidele ce conțin adenzin-5'-monofosfat (AMP), adenzin-5'-difosfat (ADP) și adenzin-5'-trifosfat (ATP).

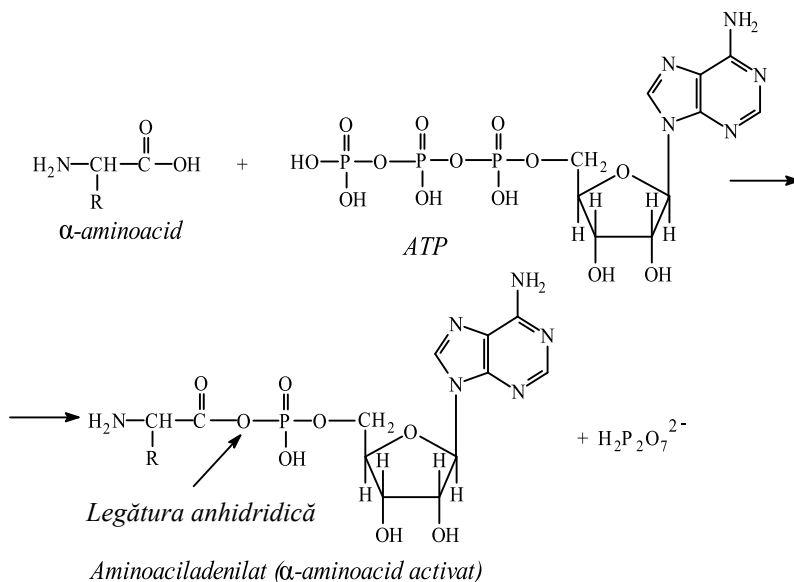
Nucleotidele cu un grad diferit de fosforilare sunt capabile de transformări reciproce, măbind sau micșorând numărul de grupe fosfat. Gruparea difosfatică conține una, iar trifosfatică două legături anhidridice, numite *legături macroergice*, deoarece la scindarea lor se pune în libertate o cantitate mare de energie. De exemplu, schema de transformări reciproce a AMP, ADP și ATP:



Acidul adozintrifosforic (adenozintrifosfat) ATP are o deosebită importanță energetică pentru organismele vii, participând ca sursă de energie în reacțiile de fosforilare, de biosinteză a acizilor nucleici, peptidelor și proteinelor.

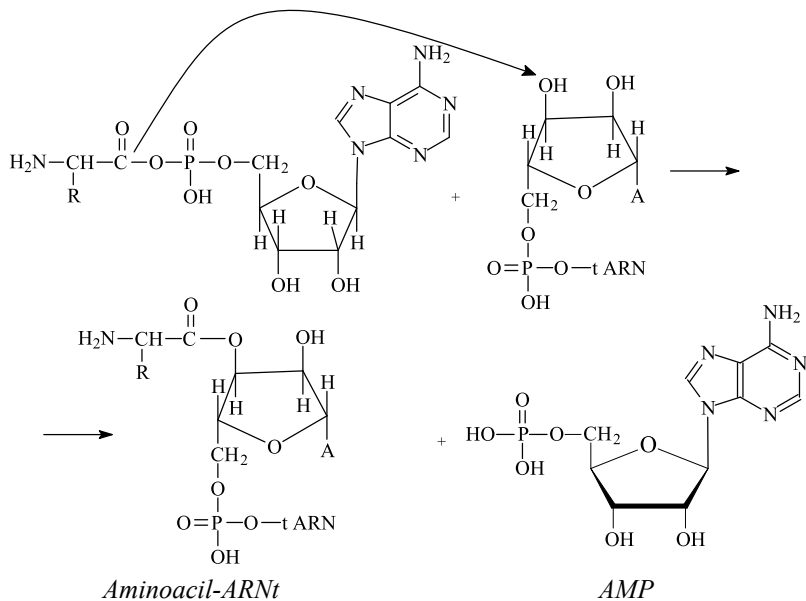
Funcția fiziologică a acidului adozintrifosforic constă în transferul resturilor de acid fosforic. Aceste reacții enzimaticе sunt însoțite și de un transfer de energie și de aceea sunt de o mare importanță biologică. La scindarea legăturii anhidridice se elimină 32 kJ/mol. Un exemplu al unei asemenea reacții este formarea 6-fosfatului de glucoză din glucoză (vezi tema Monozaharidele).

Un rol important are ATP în biosinteza proteinelor. În prima etapă a procesului de biosinteză a proteinelor are loc activarea  $\alpha$ -aminoacizilor, prin transformare în anhidride mixte în urma reacției  $\alpha$ -aminoacidului cu ATP:



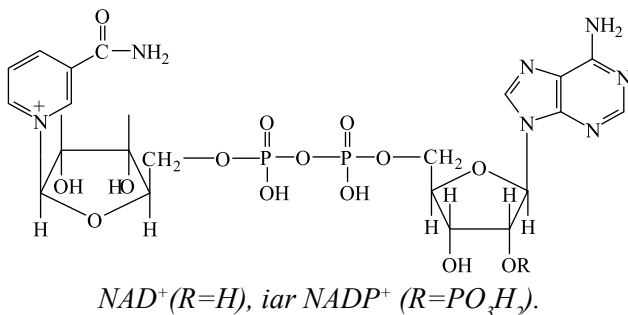
$\alpha$ -aminoacidul astfel activat, sub formă de „complex aminoaciladenilat” interacționează apoi cu ARNt corespunzător:



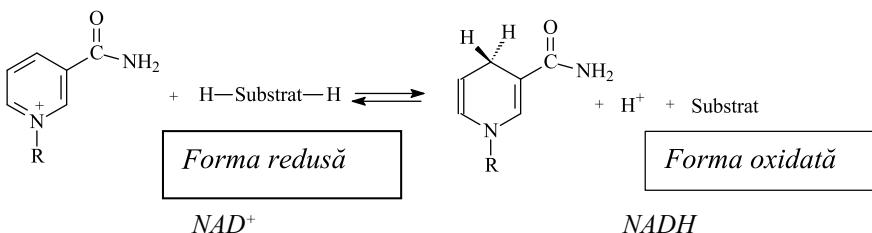


Aceste procese se realizează din contul energiei degajate la dezagregarea ATP până la AMP.

O serie de nucleotide, în procesele metabolice, îndeplinesc funcții de coenzime – cofactori ai enzimelor. Unele enzime își realizează funcția biocatalitică numai în comun cu coenzima. De exemplu, coenzima nicotinamidadenindinucleotid ( $\text{NAD}^+$ ) și fosfatul ei ( $\text{NADP}^+$ ) îndeplinesc funcția de transfer a protonilor și electronilor în reacțiile de oxido-reducere a unor substraturi. Aceste coenzime sunt constituite dintr-o moleculă de acid adenilic și o moleculă de mononucleotidă, în care rolul de bază azotată îl îndeplinește restul de nicotinamidă. Mononucleotidele sunt unite între ele prin legătura pirofosforică:

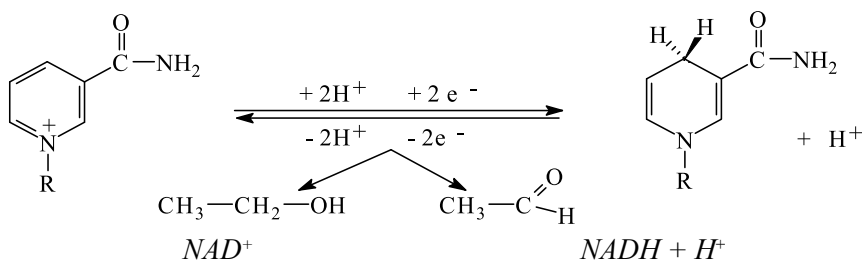


La baza acțiunii coenzimelor  $NAD^+$  și  $NADP^+$  stă capacitatea cationului de piridiniu de a adăuga reversibil ionul de hidură (adică doi electroni și un proton):

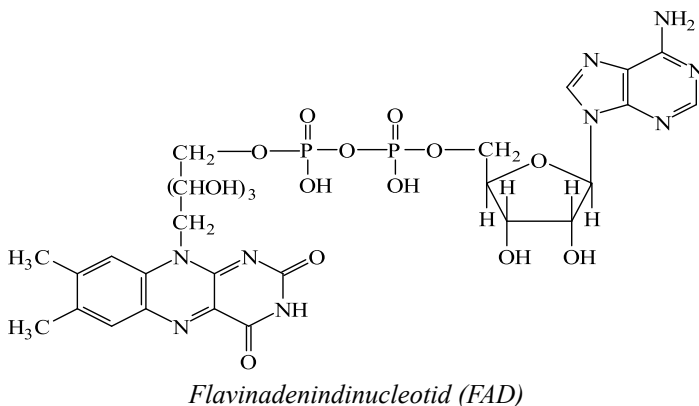


Protonul din substrat trece în soluție, formând ionul de hidroniu. Procesul este reversibil. Formele reduse ale coenzimelor  $NAD^+$  și  $NADP^+$  se notează ca  $NADH$  și  $NADPH$ .

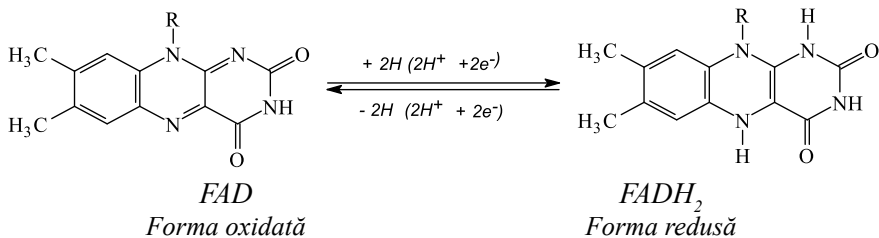
De exemplu, schema oxidării alcoolului etilic:



În procesele de oxido-reducere din organismele vii participă și alte coenzime, de exemplu coenzima flavinadeninucleotid (FAD) – forma metabolică activă a riboflavinei (vitaminei  $B_2$ ):



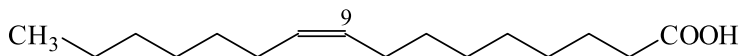
Partea activă a FAD este sistemul heterociclic conjugat (sistemul izoaloxazinic) capabil să adăpostească reversibil doi atomi de hidrogen ( $2H^+ + 2e^-$ ):



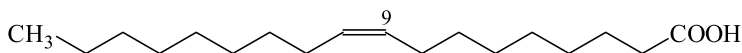


Acizii grași nesaturați conțin una sau mai multe legături duble cu configurația *cis*. Dubla legătură cea mai apropiată de gruparea carboxil este situată între atomii de carbon 9 și 10. Dacă sunt câteva legături duble, acestea sunt separate printr-o grupare metilen. Acizii grași nesaturați mai importanți sunt:

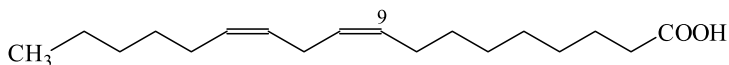
1).  $C_{15}H_{29}COOH$  Acidul palmitoleic,



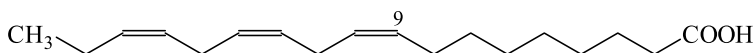
2).  $C_{17}H_{33}COOH$  Acidul oleic,



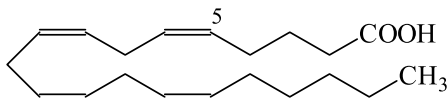
3).  $C_{17}H_{31}COOH$  Acidul linolic,



4).  $C_{17}H_{29}COOH$  Acidul linolenic,

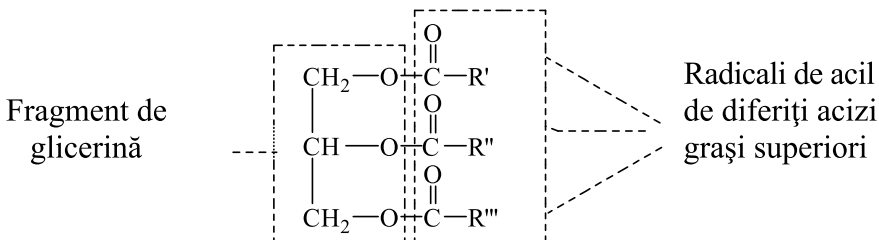


5).  $C_{19}H_{31}COOH$  Acidul arahidonic.



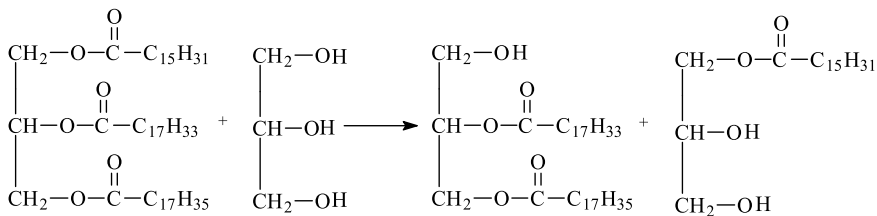
Dintre acizii grași nesaturați un rol deosebit prezintă acidul arahidonic – predecesor al prostaglandinelor, leucotrienelor și tromboxanilor.

În componența grăsimilor simple se conțin diferiți acizi grași superiori saturați și nesaturați. Formula generală a unei astfel de grăsime: se prezintă ca un ester al glicerinei cu trei radicali acil diferiți:

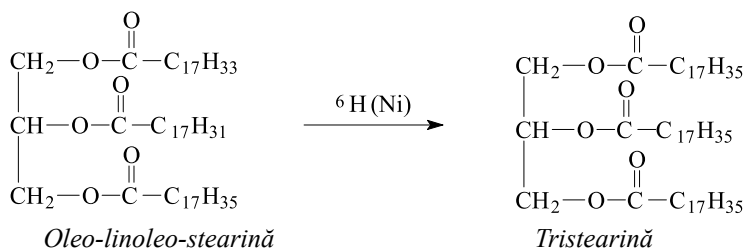


Structura gliceridelor din grăsimi diferă în funcție de natura acizilor care participă la formarea lor. Gliceridele simple, ca glicerida acidului oleic, numită trioleină, sau glicerida acidului stearic, numită tristearină, sunt rar





• **Hidrogenarea grăsimilor.** Prin hidrogenarea grăsimilor lichide (a uleiurilor), care provin din acizi nesaturați, se obțin grăsimi solide ca urmare a transformării acizilor nesaturați în radicali de acizi saturați. De exemplu:



Margarina se obține prin hidrogenarea parțială a uleiurilor vegetale și emulșionarea grăsimii rezultate în lapte.

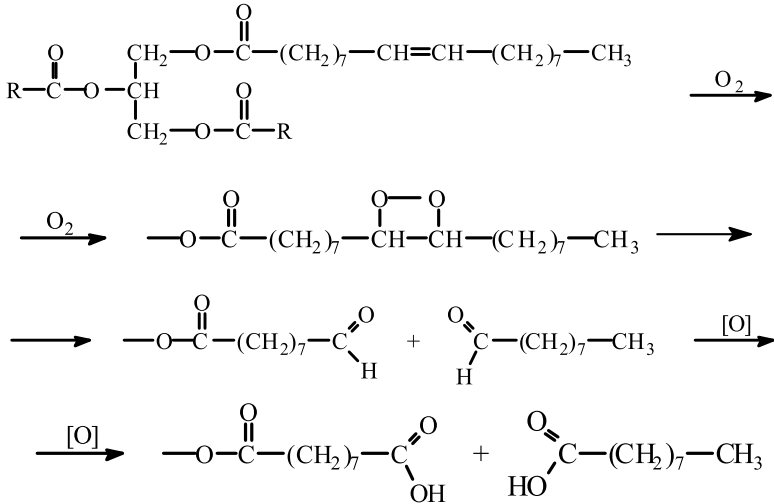
• **Degradarea oxidativă** a grăsimilor. În contact cu aerul și în prezența luminii, grăsimile suferă complicate procese de degradare oxidativă, cauza apariției mirosului și gustului neplăcut și creșterii acidității libere.

Degradarea gliceridelor prezintă următoarele procese: hidroliza, râncezirea și polimerizarea.

**Hidroliza**, cu formarea de acizi grași liberi și glicerol, este consemnată de apariția unui gust specific. Reacția este favorizată de prezența acizilor sau enzimelor și de creșterea temperaturii.

**Râncezirea** constă în autooxidarea acizilor grași nesaturați cu formarea de cetone, aldehide și acizi cu mase moleculare mai mici, cu gust și miros neplăcut.

**Oxidarea** se produce la dubla legătură. Mai întâi se formează compuși peroxidici care se descompun apoi cu ruperea legăturilor C-C în locul unde a existat legătura dublă. Din oxidarea gliceridelor rezultă aldehide și acizi:



Degradarea grăsimilor poate fi prevenită sau întârziată printr-o prelucrare atentă (îndepărtarea apei, compușilor cu azot și enzimelor), depozitare în condiții corespunzătoare (absența luminii și a oxigenului, la rece) și adăugarea de antioxidanți.

Caracteristicile chimice ale grăsimilor și uleiurilor naturale sunt indicii de: aciditate, saponificare și iod.

**Indicele de aciditate  $I_a$**  este cantitatea de KOH în miligrame necesară pentru a neutraliza 1 g de grăsime. Acizii liberi se formează în timpul prelucrării sau în timpul conservării grăsimilor și de aceea  $I_a$  este o măsură a prospețimii acestora.

**Indicele de saponificare  $I_s$**  este cantitatea de KOH în miligrame necesară pentru hidroliza completă a 1 g de grăsime la fierberea acesteia cu un exces de soluție alcoolică de hidroxid de potasiu. Grăsimile, cu un procent ridicat de acizi cu  $C_{18}$ , au indicii de saponificare apropiați de 180 (trioleina are  $I_s = 192$ ). Grăsimile provenite din acizi cu mase moleculare mici, au indici de saponificare mari, de exemplu, untul are  $I_s \sim 226$ , iar cele provenite din acizi cu mase moleculare mari au indici de saponificare mici (uleiul de rapiță are  $I_s \sim 172$ ).

**Indicele de iod** este gradul de nesaturare egal cu numărul de grame de iod care pot fi adăugate la 100 g de grăsime. Indicele de iod poate indica și gradul de impuritate al grăsimilor cu constituție cunoscută. De asemenea, poate arăta calitatea uleiurilor sicative care au indici de peste 130.

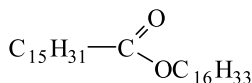


În tehnica farmaceutică, unele grăsimi sunt folosite ca bază pentru unguente și la prepararea linimentelor, altele ca solvenți pentru compușii medicamentoși.

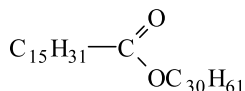
### 29.1.2. Ceruri, spănuri și tvinuri

Înrudite ca structură cu triacilgliceridele sunt așa-numitele ceruri, spănuri și tvinuri, folosite pe larg în tehnologia farmaceutică.

**Cerurile** sunt un amestec de esteri proveniți din acizi grași și alcooli superiori, cu un număr par de atomi de carbon, însă conțin și acizi liberi, alcooli liberi și alcani. Mai frecvent se întâlnesc alcoolii *cetilic* și *miricilic*, de exemplu:

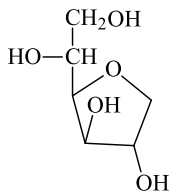


*Cetilpalmitat*

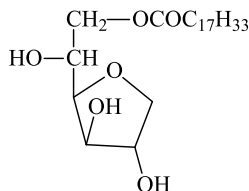


*Miricilpalmitat*

**Spănușile** sunt esterii acizilor grași superiori cu alcoolul ciclic *sorbitan*:



*Sorbitan*



*Sorbitanmonooleat*

Pentru a mări caracterul electrofil al spănușilor, în molecula lor se introduc fragmente de polietilenglicol.

Esterii acizilor grași cu sorbitanul polietoxietilat se numesc **tvinuri**. Se obțin prin tratarea sorbitanoleatului cu etilenoxid. De exemplu, tveen 80 conține 20 fragmente de etilenglicol, iar tveen 81 un rest de acid oleic și cinci fragmente de etilenglicol.

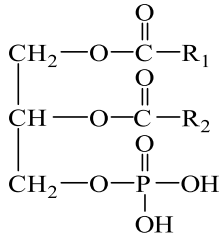
Tveenurile, fiind miscibile cu apa și cu mulți solvenți organici, se folosesc ca agenți dispersanți ca excipienți în tehnica farmaceutică.

## 29.2. Lipide complexe

Lipidele complexe hidrolizabile se împart în trei grupe importante: *fosfolipide*, *sfginolipide* și *glicolipide*.

### 29.2.1. Fosfolipide

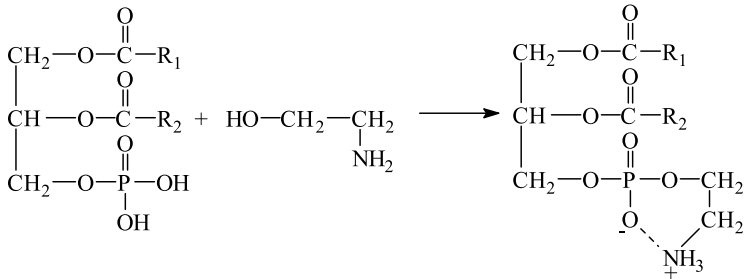
Sunt fosfoacilgliceride care au la bază acizi fosfatidici în care două grupe hidroxilice ale glicerinei sunt esterificate cu acizii grași, iar a treia cu acidul fosforic:



$R_1$ -radical de acid gras saturat  
 $R_2$ -radical de acid gras nesaturat

Acid fosfatidic

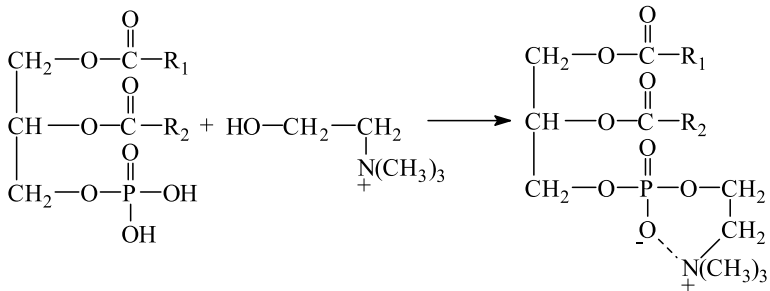
Prin esterificarea acizilor fosfatidici cu aminoalcooli se obțin fosfoacilgliceride, de exemplu, *cefaline* sau *lecitine*. Când aminoalcoolul este *colamina*, fosfatidele se numesc *fosfatidilcolamine* (*cefaline*), iar în cazul aminoalcoolului *colina* – *fosfatidilcoline* (*lecitine*):



Acid fosfatidic

Colamină

Fosfatidilcolamină



Acid fosfatidic

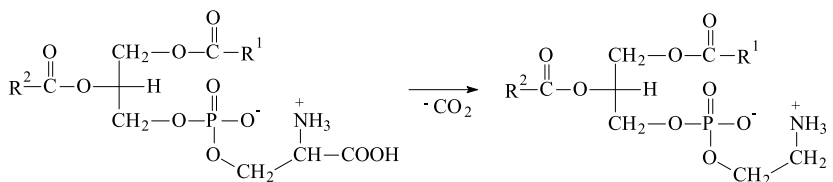
Colină

Fosfatidilcolină

În fosfolipide sunt prezente centre de aciditate și bazicitate, ceea ce contribuie la formarea sărurilor interne.

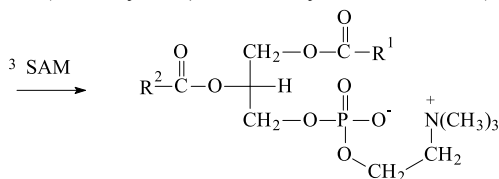
Agenții de esterificare colamina și colina se formează în urma metabolizării serinei.

Legătura genetică a fosfolipidelor:



*Fosfatidilserine (serincefaline)*

*Fosfatidilcolamine (colamincefaline)*

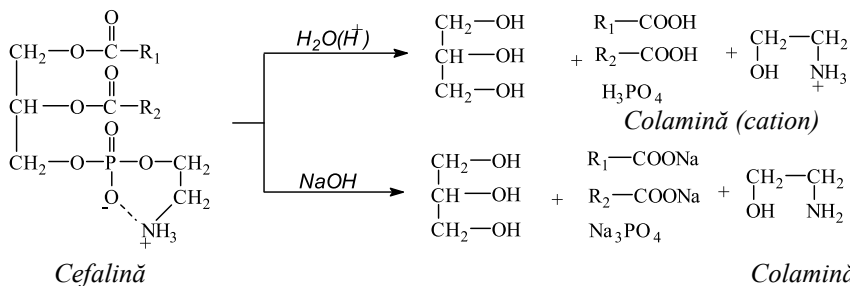


*Fosfatidilcoline (lecitine)*

Fosfolipidele sunt substanțe biologic importante, antrenate în procesele de formare a membranelor celulare, în metabolismul lipidelor. Rolul biologic al fosfolipidelor ca substanțe care acționează la interfața fazelor, este determinat de prezența în moleculele lor atât a grupelor nepolare hidrofobe, cât și a celor hidrofile. Partea hidrofobă a moleculei e constituită din radicalii de hidrocarburi ai acizilor alifatici, iar partea polară din grupele carboxil, fosfat, glicerină și aminoalcool.

### 29.2.2. Proprietăți chimice

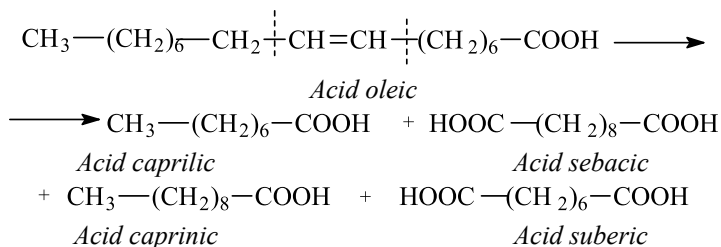
Fosfolipidele conțin patru legături esterice, care hidrolizează atât în mediul acid, cât și în mediul bazic:



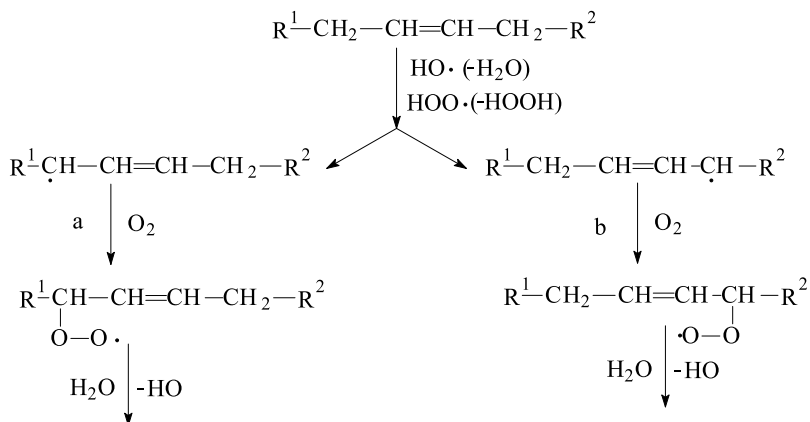
Atât lipidele, cât și componenții lor structurali participă la diferite procese de oxidare din organismele vii, inclusiv la **oxidarea peroxidică**, cauza principală a deteriorării membranelor celulare.

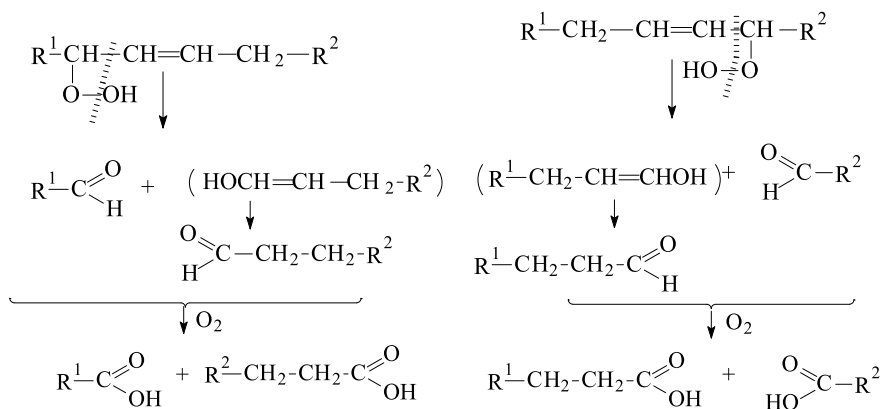
Oxidarea peroxidică reprezintă un proces radicalic în lanț inițiat de radicalii HO· sau HO<sub>2</sub>·. Un astfel de radical atacă gruparea metilenică, vecină cu dubla legătură, generând un nou radical de tip alilic, stabilizat cu participarea electronilor π ai dublei legături. Acest radical de tip alilic interacționează cu oxigenul, transformându-se în hidroxiperoxid instabil, care scindează în aldehide, oxidate ulterior în acizi mono- și bicarboxilici – produse finale ale reacției.

Astfel, reacția de oxidare peroxidică a acidului oleic poate fi prezentată ca un proces radicalic în lanț, care se produce la grupele alilice C-8 și C-11:



Schema generală a oxidării peroxidice poate fi prezentată în felul următor:

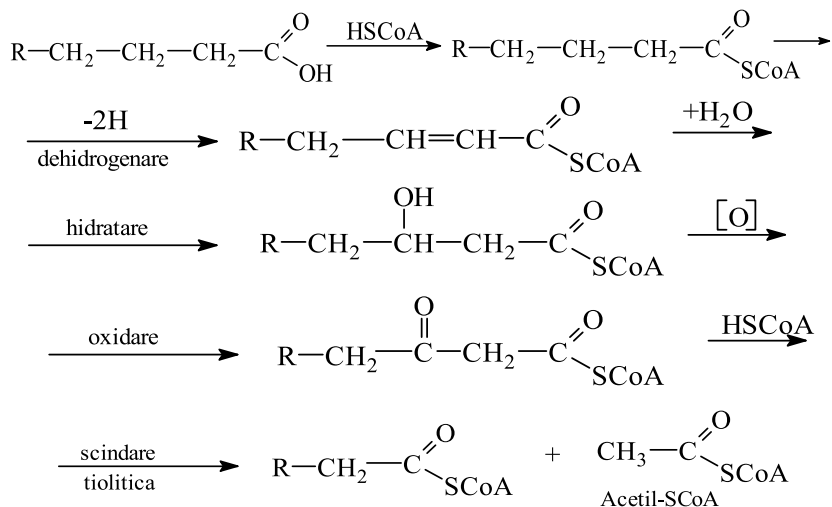




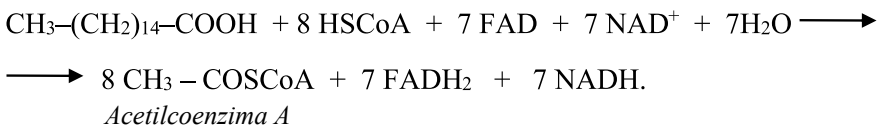
Grăsimile posedă cea mai mare rezervă de energie pusă în libertate în reacția de **oxidare enzimatică** a acizilor alifatici grași.

Procesul de oxidare a acizilor saturați decurge în mai multe etape catalizate de enzime. Etapa inițială a procesului, în care participă acidul gras în formă de tioester al coenzimei A, constă în  $\alpha,\beta$ -dehidrogenare. Următoarele etape, de hidratare și oxidare, duc la formarea  $\beta$ -cetoacidului, de aceea și procesul în întregime poartă denumirea de  $\beta$ -oxidare. Fiecare ciclu al procesului de  $\beta$ -oxidare se termină cu scindarea unui fragment din doi atomi de carbon sub formă de *acetilcoenzima A*.

Schema generală a unui ciclu al procesului de  $\beta$ -oxidare poate fi prezentată în felul următor:

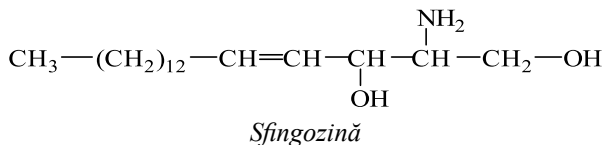


Acidul palmitic, de exemplu, este degradat la acetyl-CoA prin repetarea ciclului  $\beta$ -oxidativ de 7 ori:

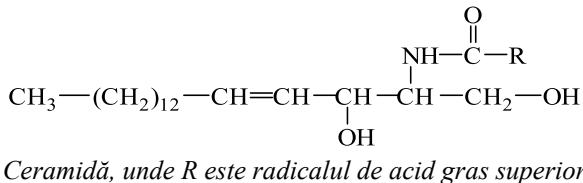


### 29.2.3. Sfingolipide și glicolipide

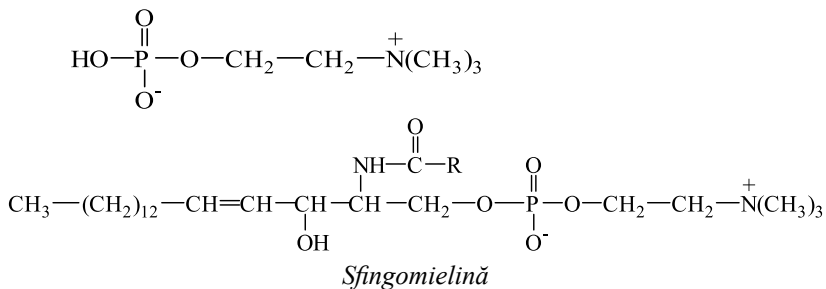
La baza structurii altor două grupe de lipide complexe, precum *sfingolipidele* și *glicolipidele*, stă sfingozina – un aminodiol cu catenă nesaturată mare:



Drept exemple de sfingolipide servesc *ceramidele* – derivații N-acilați ai sfingozinei, în care gruparea aminică este acilată de către un acid gras superior:



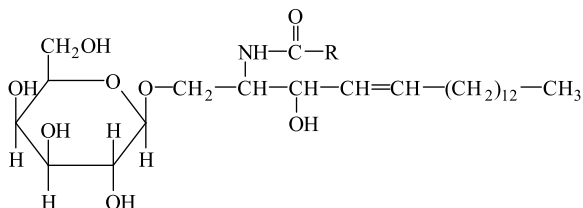
În țesuturile nervoase și ale creierului a fost identificat un grup de sfingolipide numite ulterior *sfingomieline*. În sfingomieline, primul hidroxil al ceramidei este esterificat de gruparea fosforilcolinei:



Lipidele complexe, care conțin resturi de monozaharide, D-glucoză sau D-galactoză, au fost numite *glicolipide* (sau *glicosfingolipide*). Reprezen-

tanții mai importanți ai glicolipidelor sunt *cerebrozidele* și *gangliozele* identificate în substanța cenușie a creierului, în țesuturile nervoase.

O glicolipidă este galactocerebrozida, în molecula căreia restul de galactoză este legat prin legătura  $\beta$ -glicozidică cu o ceramidă:



*Galactocerebrozidă*

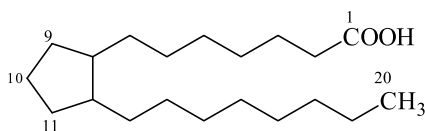
Gangliozele se deosebesc de cerebrozide prin faptul că în loc de monozaharide conțin fragmente de oligozaharide și 1 sau 2 resturi de acid sialic.

#### 29.2.4. Eicosanoide

**Eicosanoide** se numesc derivații oxigenați ai acizilor eicosanoici nesaturați ( $C_{20}$ ), cel mai important fiind **acidul arahidonic**.

Eicosanoidele acționează asemănător hormonilor, la nivelul unor funcții biologice importante. Se clasifică în funcție de geneza metabolică și funcțiile fiziologice în: *prostaglandine*, *prostaciline*, *tromboxani*, *leucotriene* și *lipoxine*.

**Prostaglandinele (PG)** sunt formal derivații unui acid gras C-20 – **acidul prostanic**:

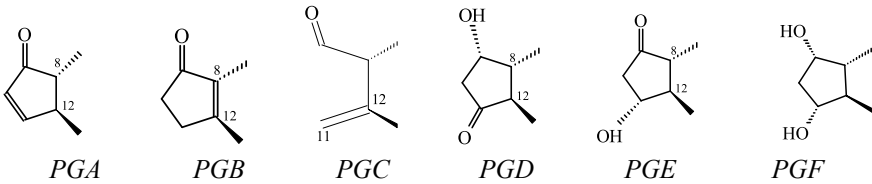


*Acid prostanic*

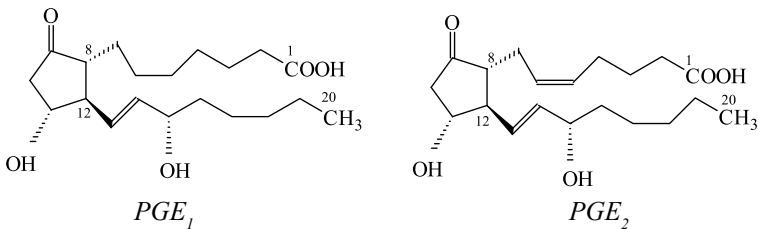
Scheletul acidului prostanic în prostaglandine conține una, două sau trei legături duble, una sau două grupe hidroxil, uneori grupe carbonil.

Prostaglandinele se obțin în procesul de biosinteză a acizilor grași din fosfolipidele membranelor, unde sunt întâlniți sub formă de esteri cu glicerina sau colesterolul.

Diverse PG se deosebesc prin natura substituenților din ciclul pentanoic și alcătuiesc seriile A, B, C, D, E și F:

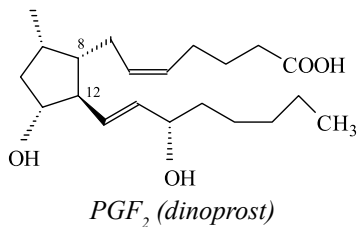


Catenele laterale se pot diferenția prin numărul dublelor legături diferențiat printr-un indice inferior. De exemplu, prostaglandina PGE, ce conține o legătură dublă (trans – C<sup>13</sup> – C<sup>14</sup>), se notează prin PGE<sub>1</sub>, iar dacă se conține a doua legătură dublă (cis – C<sup>5</sup> – C<sup>6</sup>) – PGE<sub>2</sub>:



Prostaglandina PGE<sub>3</sub> conține încă o legătură dublă (cis – C<sup>17</sup> – C<sup>18</sup>).

Mai importante sunt prostaglandinele seriilor E, F și A. De exemplu, prostaglandina **PGF<sub>2</sub>** este utilizată în medicină cu numirea **dinoprost**:



Prostaglandinele posedă un spectru foarte larg de acțiuni biologice: dilată vasele sangvine, inhibă coagularea sângelui și secreția sucului gastric, stimulează funcția intestinală, pulmonară și bronhială, activează sinteza glicogenului în ficat.

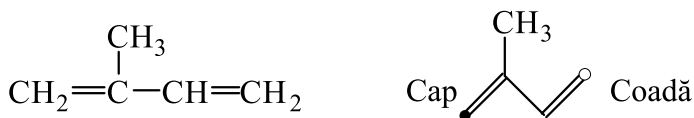
Biosinteza prostaglandinelor din acid arahidonic este însoțită de formarea și a altor compuși biologic activi: **prostaciline** – substanțe ce preîntâmpină formarea trombilor și stimulează dilatarea vasculară; **tromboxani** – substanțe instabile, dar foarte active, formate în trombocite, responsabile de inițierea unui mecanism complex care favorizează agregarea și formarea trombusului; **leucotriene** – activatori ai reacțiilor imune.



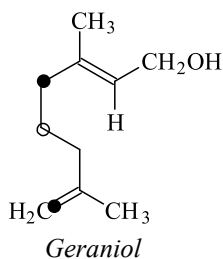
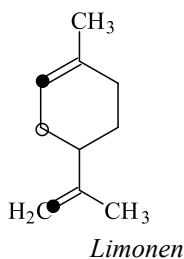
### 30. COMPUȘI NATURALI CU SCHELET POLIIZOPRENIC

Studiul chimic al componentelor uleiurilor eterice a demonstrat existența unui anumit număr de hidrocarburi izomere cu formula  $C_{10}H_{16}$  denumite **terpeni**.

În structura terpenilor este recunoscută ușor unitatea de izopren.

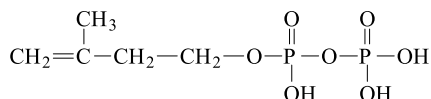


**Regula izoprenică** (Ruzicka 1921) stabilește că terpenii și terpenoidele pot fi considerate ca rezultat al unirii „cap la coadă” a unor unități de izopren,  $C_5H_8$ . De exemplu:

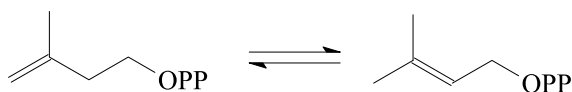


Structura terpenilor a fost demonstrată încă în secolul trecut când s-a pus în evidență formarea izoprenului la descompunerea termică a unui terpen ( $\alpha$ -pinenul) și apoi formarea unui terpen (limunul) prin sinteză dien din izopren.

Plantele nu sintetizează terpeni din izopren. Sursa unităților de izopren pentru toate izoprenoidele este *3-metil-3-butenilpirofosfatul* (*izoprenil pirofosfatul*):

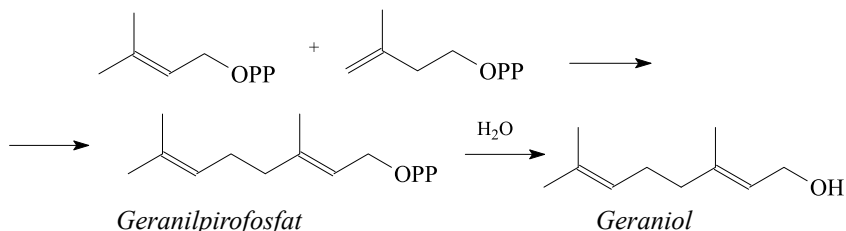


izomerizat de o enzimă în 3-metil-2-butenilpirofosfat:

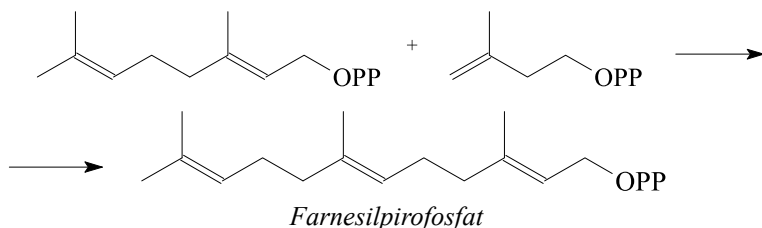


în care OPP = pirofosfat

Prin condensarea 3-metil-2-butenil-OPP cu izoprenil-OPP se formează geraniolul ( $C_{10}$ ):



Geranilpirofosfatul, prin condensare cu izoprenil pirofosfat, formează un predecesor al sesquiterpenelor – *farnesilpirofosfat* ( $C_{15}$ ):



Cuplarea reductivă a două molecule de *farnesilpirofosfat* duce la *scualen* – predecesor al steroidelor.

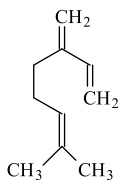
## 30.1. Terpenoide

Terpenii și derivații lor cu oxigen, alcooli, aldehide, cetone și acizi au fost numiți *terpenoide*. După numărul atomilor de carbon, respectiv a unităților izoprenice din moleculă, se disting monoterpenoide ( $n=2$ )  $C_{10}$ , sesquiterpenoide ( $n=3$ )  $C_{15}$ , diterpenoide ( $n=4$ )  $C_{20}$ , triterpenoide ( $n=6$ )  $C_{30}$  și tetraterpenoide ( $n=8$ )  $C_{40}$ .

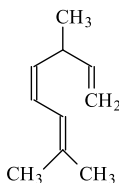
Monoterpenoidele și sesquiterpenoidele intră în compoziția uleiurilor eterice extrase din plante prin distilare cu vapori de apă sau cu solvenți. Compoziția uleiurilor eterice variază de la o specie la alte, iar pentru aceeași specie depinde de climă. Diterpenoidele, triterpenoidele și tetraterpenoidele se izolează mai ales din rășini vegetale.

### 30.1.1. Monoterpenoide aciclice

Cuprind alchenele cu 3 duble legături și care nu au tendință de ciclizare, de exemplu, *mircenul* (se conține în uleiuri eterice din *laur*), *ocimenul* (se conține în uleiuri eterice din busuioc):

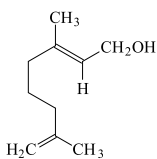
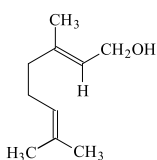
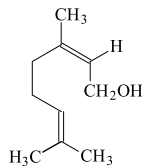
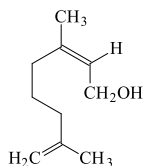


Mircen



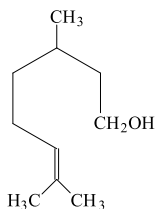
Ocimen

**Geraniolul și nerolul** sunt alcooli izomeri *cis* și *trans* cu câte două duble legături:

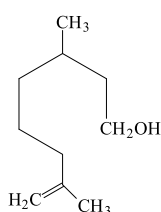
Geraniol (*trans*)Nerol (*cis*)

Ambii compuși există în formă izoprenilică și izopropilidenică. Geraniolul se conține predominant în uleiul de trandafir și de mușcată, iar nerolul în uleiul de bergamot.

**Citronelolul** este un alcool primar nesaturat cu o singură legătură dublă, cu miros caracteristic de lămâie, prezent în uleiurile eterice de trandafir și mușcată. Apare în două forme izomere care se deosebesc prin poziția legăturii duble: izopropilidenică (I) și izopropenilică (II):

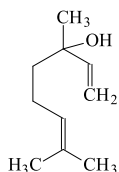


Formă izopropilidenică

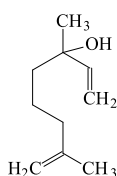


Formă izopropenilică

**Linalolul** este un alcool dienic terțiar, optic activ, izomer cu geraniolul și nerolul. Se găsește în uleiul de levănțică, bergamot, coriandru, portocal și trandafir:

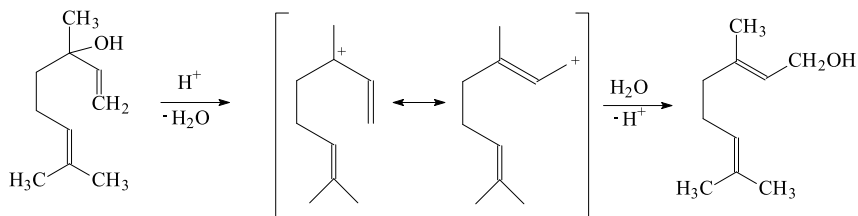


Forma izopropilidenică



Forma izopropenilică

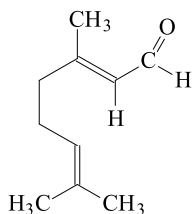
Linalolul se izomerizează ușor în geraniol și nerol la tratare cu acizi prin intermediul cationului alilic conjugat:



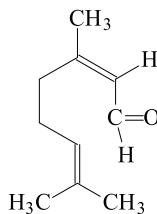
Linalol

Geraniol

**Citralul** este cea mai răspândită terpenoidă aciclică. Se găsește în numeroase uleiuri eterice, fiind componenta principală a uleiului de iarbă-de-lemon și lămâie. Este aldehida corespunzătoare geraniolului și nerolului. Există sub două forme izomere *cis-trans*: citral a (**geranial**) și citral b (**neral**):



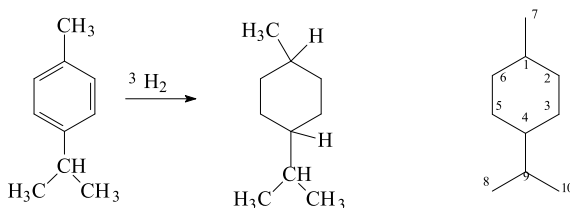
Citral a (geranial) -trans



Citral b (neral) -cis

### 30.1.2. Monoterpenoide monociclice

Compușii din această grupă au scheletul *p-mentanului* – hidrocarbură ciclică saturată obținută prin hidrogenarea cimenuului:



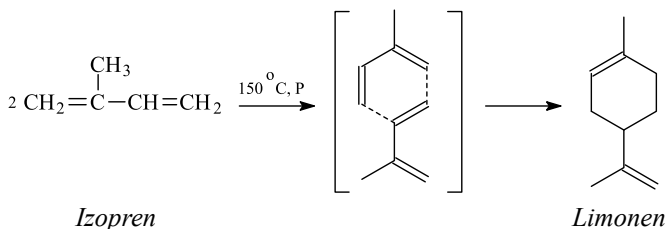
Cimen

Mentan

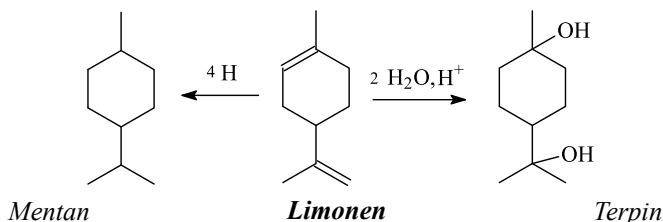
În natură se găsesc *terpeni monociclici*  $C_{10}H_{16}$ , numiți **mentadiene** (14 izomeri posibili). Cea mai răspândită mentadienă este **limonenul**.

**Limonenul** se găsește în coji de portocală, ace de brad, coriandru,

esența de camfor și de piper. Pe cale sintetică se obține prin încălzire sub presiune a izoprenului:



Mentadienele au proprietăți chimice de hidrocarburi nesaturate. Prin reducere, limonenul trece în **mentan**, iar la hidratare se obține un glicol numit **terpin**:

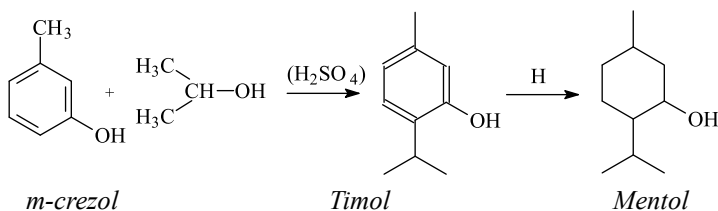


Terpinul este un odorant folosit în industria de parfumuri. Sub formă de hidrat este utilizat în medicină ca expectorant.

În medii slab acide are loc izomerizarea mentadienelor ca urmare a migrării dublei legături.

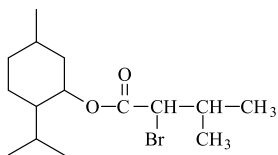
De la monoterpenii monociclici derivă terpenoidele monociclice, o serie de alcooli, aldehide și cetone ca mentolul, terpinul, mentona.

**Mentolul (2-izopropil-5-metilciclohexanol)** se găsește în mentă, din care se și extrage. Pe cale sintetică se obține prin reducerea catalitică a timolului, preparat din *m*-crezol:

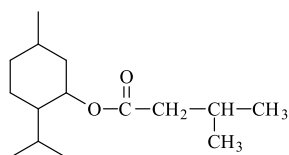


Proprietățile chimice ale mentolului sunt cele ale alcoolilor secundari: formează esteri, eteri, prin oxidare se transformă în mentonă.

Esterii mentolului cu acidul izovalerianic intră în componența unor preparate medicamentoase, de exemplu esterii cu derivații acidului izovalerianic:

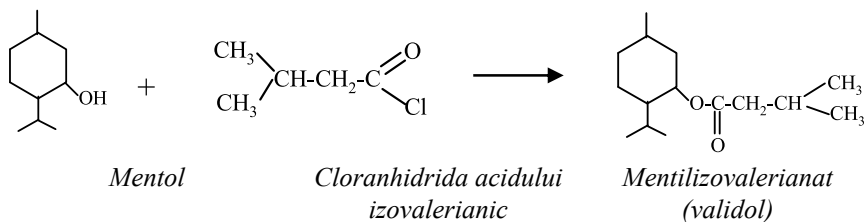


*Mentil-α-bromizovalerianat*  
(*valocordin, corvalol*)



*Mentilizovalerianat*  
(*validol*)

Prin sinteză se obține prin acilarea mentolului cu cloranhidrida acidului izovalerianic:



*Mentol*

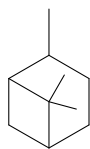
*Cloranhidrida acidului*  
*izovalerianic*

*Mentilizovalerianat*  
(*validol*)

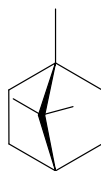
**Mentolul** se folosește ca analgezic, anestezic, antiseptic local, pentru parfumarea pastei de dinți și ca aromă în industria alimentară.

### 30.1.3. Terpeni și terpenoide biciclice

Terpenele biciclice naturale conțin o legătură dublă. Cele mai importante, **pinan și bornan**, derivă de la hidrocarburile biciclice saturate:



*Pinan*

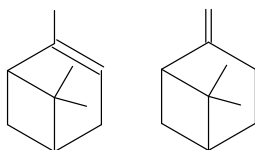


*Bornan*

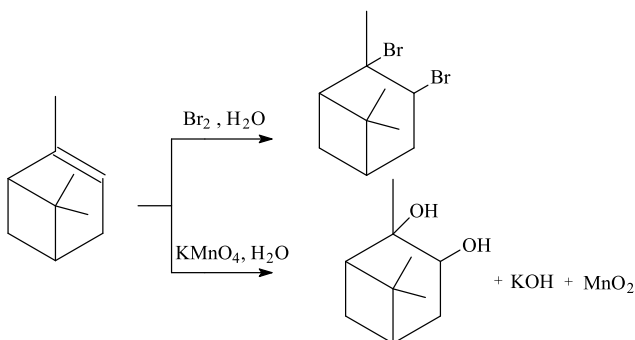
În moleculele pinanului și bornanului se recunoaște scheletul mentanului în care radicalul izopropilic se găsește într-o punte intramoleculară.

**Grupa pinanului.** Din această grupă cei mai importanți sunt  $\alpha$ - și  $\beta$ -pinenul ( $C_{10}H_{16}$ ).  $\alpha$ -pinenul se găsește împreună cu  $\beta$ -pinenul în diferite uleiuri eterice. De exemplu, uleiul de terebentină conține 65-90%  $\alpha$ -pinen și 20-25%  $\beta$ -pinen.

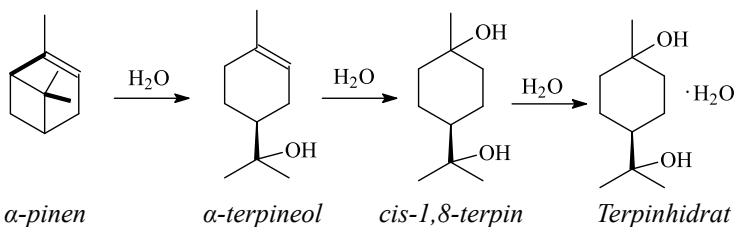
Uleiul de terebentină se extrage cu vapori de apă din rășina produsă de conifere numită terebentină. Reziduul rămas este numit colofoniu sau sacăz. Uleiul de terebentină este folosit ca diluant la fabricarea lacurilor și vopselelor.

 *$\alpha$ -pinen* *$\beta$ -pinen*

Prezența legăturii duble se pune în evidență prin reacțiile caracteristice de decolorare a apei de brom sau a soluției de permanganat de potasiu:

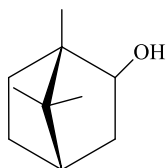
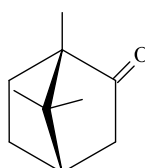


***$\alpha$ -pinenul*** este sursa principală de sinteză a terpinhidratului conform schemei:

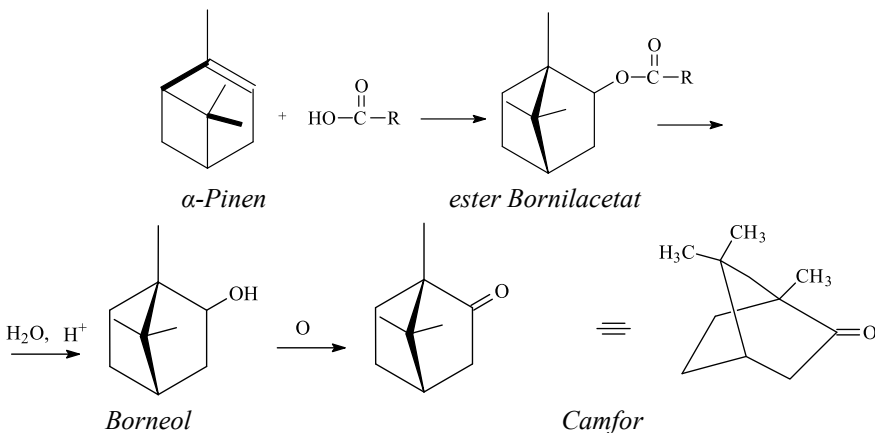
 *$\alpha$ -pinen* *$\alpha$ -terpineol**cis-1,8-terpin**Terpinhidrat*

$\alpha$ -pinenul și  $\beta$ -pinenul sunt folosite ca materii prime pentru obținerea camforului.

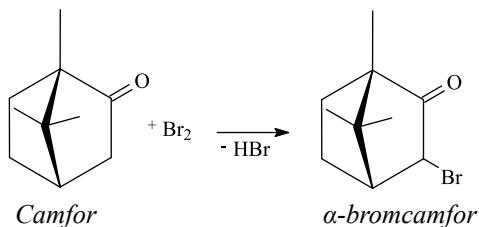
**Grupa bornanului.** Cei mai importanți derivați ai bornanului sunt **borneolul** și cetona biciclică **camforul**:

*Borneol**Camfor*

**Camforul (2-cafanonă)** se obține prin distilare cu vapori de apă din lemnul arborelui-de-camfor, răspândit în Vietnam, China și Taiwan. După distilare, camforul cristalizează, apoi se purifică prin sublimare. Industrial se obține din  $\alpha$ -pinen extras din terebentină. În prezență de  $\text{TiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  cu caracter acid se produce aditia acidului acetic cu formarea acetatului de bornil. Prin hidroliza acestuia se obține borneol care, prin oxidare, trece în camfor:

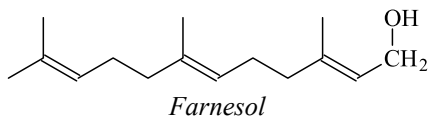


Camforul este un stimulator al activității cardiace, dar în terapeutică mai frecvent se folosește bromcamforul.  $\alpha$ -bromcamforul, obținut prin bromurarea camforului, ameliorează activitatea cardiacă, exercită o acțiune calmantă asupra sistemului nervos central.



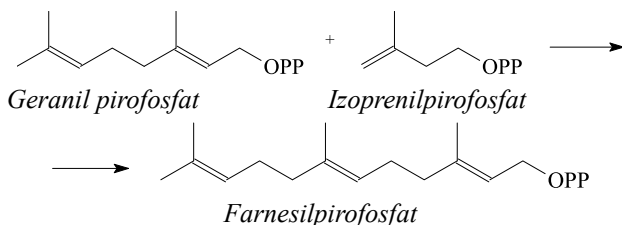
#### 30.1.4. Sesquiterpenoide

Cel mai răspândit reprezentant este **farnesolul** ( $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$ ), conținut în flori de tei, un intermediar în sinteza scualenului.



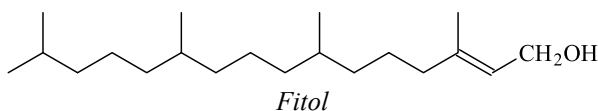


Farnesolul se formează în procesul de sinteză a terpenoidelor în plante prin condensarea geranil-pirofosfatului cu izoprenilpirofosfatul:



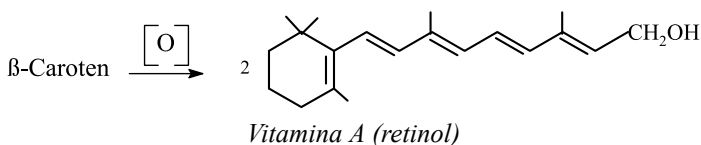
### 30.1.5. Diterpenoide (C<sub>20</sub>)

Unul dintre reprezentanții diterpenoidelor aciclice este **fitolul** (C<sub>20</sub>H<sub>40</sub>O) – alcool nesaturat cu o singură legătură dublă, conținut în plante. Inițial a fost izolat prin hidroliza clorofilei:



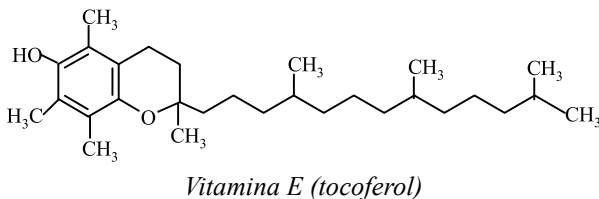
Fitolul este o componentă a cloroflei, a vitaminelor A, E (tocoferoli) și K, reprezentând catena izoprenoidă a acestora.

**Vitamina A (retinol)** este un alcool primar cu cinci legături duble conjugate format prin scindarea oxidativă a β-carotenului:



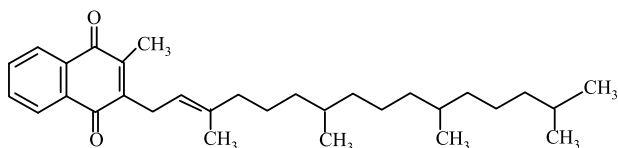
Vitaminele din grupa A sunt considerate factori de creștere, insuficiența lor în hrană provocând slăbirea, uscarea corneei, reducerea rezistenței organismului față de infecții etc.

**Vitamina E (tocoferol)** este un derivat al cromanului:



Vitaminele grupei E, așa-numiții tocoferoli, se găsesc în uleiurile vegetale. Sunt antioxidanți naturali, inhibând procesul de oxidare peroxidică a lipidelor.

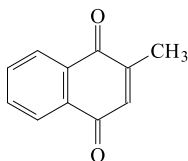
**Vitaminele K** sunt derivați naftochinonici, deosebit de importanți în coagularea sângelui:



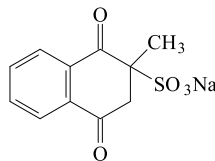
*Vitamina K<sub>1</sub>*

Vitaminele grupei K sunt necesare pentru asigurarea coagulării normale a sângelui (factorul antihemoragic). Unele vitamine K de origine naturală au în componența lor catene poliizoprenice cu C<sub>20</sub>, C<sub>30</sub>, C<sub>40</sub>.

Sunt cunoscute și vitamine K de sinteză:



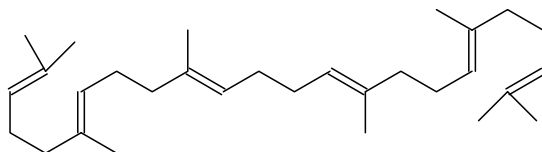
*Menadionă Vit.K<sub>3</sub>*



*Vicasol*

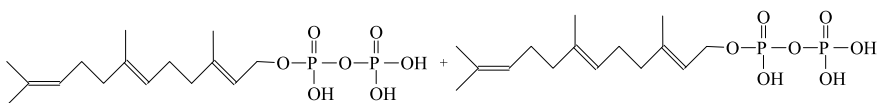
### 30.1.6. Triterpenoide (C<sub>30</sub>)

Cel mai important reprezentant este **squalenul** – hidrocarbură nesaturată, cu răspândire largă în lumea animală și vegetală:



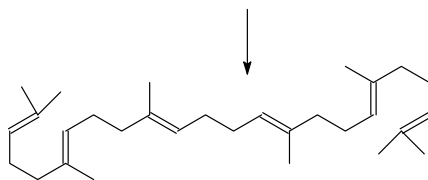
*Squalen*

**Squalenul** este format din două molecule de **farnesil**, unite la mijlocul catenei „coadă la coadă”, un intermediar în biosinteza **sterolilor**. Se formează în procesul de biosinteză a sterolilor prin condensarea a două molecule de farnesilpirofosfat:



*Farnesilpirofosfat*

*Farnesilpirofosfat*



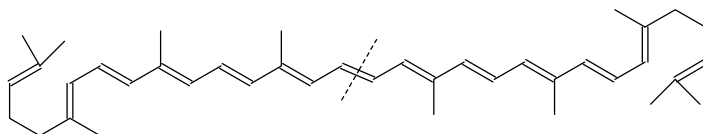
Squalen

### 30.1.7. Caroteni. Carotinoide

Compușii poliizoprenici  $C_{40}$  pot fi hidrocarburi (*caroteni*) sau compuși cu oxigen (carotinoide).

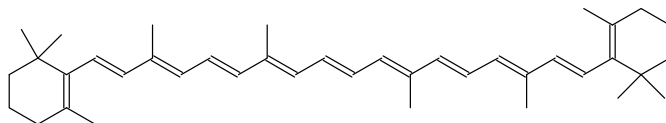
**Carotenii** sunt **tetraterpeni** ( $C_{40}$ ) ce se conțin în corpul plantelor și animalelor. Culoarea galben-portocalie spre roșu este datorată numărului mare de legături duble conjugate. Culoarea acestor compuși dispare prin hidrogenare. Organismul animal nu sintetizează carotinoide, dar le preia din produsele vegetale.

**Licopenul**,  $C_{40}H_{56}$ , este colorantul din pătlăgelele roșii, prezent și în alte plante și în unele produse animaliere:



Licopen

**$\beta$ -carotenul** este carotenul cu cea mai largă răspândire în natură. Se găsește în toate plantele verzi, în morcovi, fiind cel care îi colorează în portocaliu:

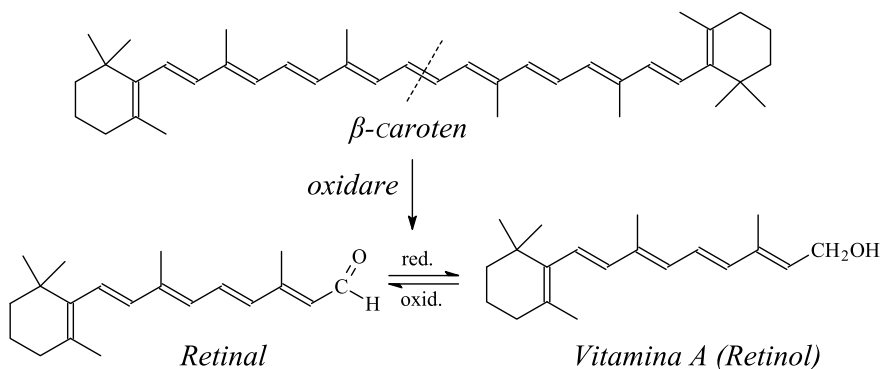
 $\beta$ -caroten

Moleculele carotenilor sunt alcătuite din două jumătăți identice, formate din patru resturi isoprenice, unite *coadă la coadă*, de la mijlocul moleculei modul de legare se inversează.

Datorită solubilității în grăsimi, carotenii se folosesc ca coloranți alimentari, mai ales pentru margarină.

În organismul mamiferelor, cu ajutorul enzimei *carotinaza*,  **$\beta$ -caro-**

**tenul** este scindat oxidativ la dubla legătură între  $C_{15}$  și  $C_{16}$ , cu formare de vitamină A; intermediar se formează aldehida vitaminei A (**retinal**, redusă enzimatic apoi până la **vitamina A**):



### 30.1.8. Aspectul chimic al vederii

Vederea este un proces în care lumina este absorbită de un pigment dintr-o celulă fotoreceptoare a retinei, iar fotochimia care urmează produce un semnal electric transmis la creier și interpretat ca imagine vizuală.

*Retina* este constituită din două feluri de fotoreceptori – bastonașe și conuri. Bastonașele sunt răspunzătoare pentru vederea în întuneric, iar conurile, mai puțin numeroase, furnizează detalii și vederea culorilor. Bastonașele conțin o substanță fotosensibilă, *rodopsina*, care absoarbe în regiunea albastru-verde a spectrului vizibil (500 nm) și nu este afectată de roșul îndepărtat.

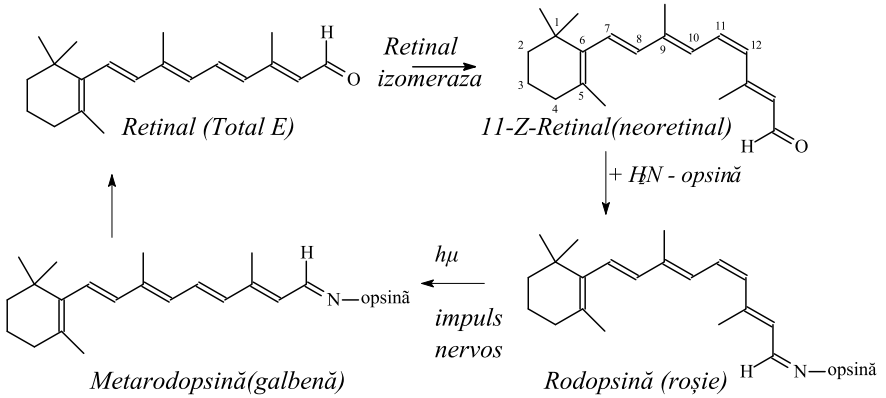
*Rodopsina* sau purpura retiniană, este o imină (bază Schiff) rezultată între grupa carbonil a 11-Z- retinalului și o proteină, *opsina* ( $Ops-NH_2$ ). Ea este stabilă numai dacă aldehida este neoretinalul (cu dublă legătură Z între  $C_{11}$  și  $C_{12}$ ) și hidrolizează spontan dacă aldehida este retinal (total E).

Sub influența luminii, rodopsina se izomerizează la legătura 11-12 (Z-E). Imina instabilă se hidrolizează imediat la retinal și opsină. Acest proces este însoțit de un influx nervos la nivelul nervului optic.

Momentul exact în care impulsul nervos este transmis nu este stabilit cu exactitate, dar are loc înaintea hidrolizei, pentru că liza este prea lentă pentru a provoca impulsul nervos. Un semnal electric se poate produce în momentul absorbției luminii, când se produc tranziții  $\pi \rightarrow \pi^*$ .

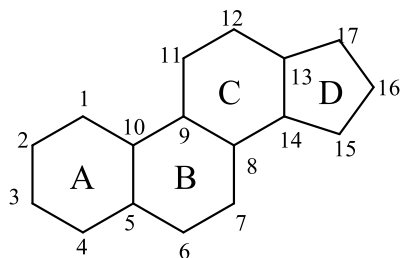
Schimbarea configurației retinalului la neoretinal se poate face foto-

chimic, la lungimi de undă mai mici, cu ajutorul enzimei retinalizomeraza sau la întuneric, în ficat, prin intermediul vitaminei A<sub>1</sub> care, cu ajutorul unor enzime, trece din total E în 11-Z:



## 31. STEROIDE

Din clasa steroidelor fac parte compuși naturali importanți, a căror trăsătură comună este prezența unui schelet tetraciclic, **ciclopentanperhidrofenantrenic**, numit **steran**:



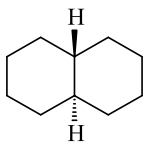
*Ciclopentanperhidrofenantren (steran)*

Cele patru inele sunt notate A, B, C, D, iar atomii de carbon sunt nume-  
rotați începând cu cei din inelul A.

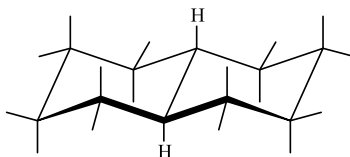
Steroidele, foarte răspândite în natură, se deosebesc prin natura substi-  
tuenților, configurația moleculei și gradul de nesaturare a celor patru inele.

În sistemul steranic cuplarea inelelor A și B, B și C, C și D poate fi *cis*  
sau *trans*, ca în *cis*- și *trans*-decaline:

*Trans*-decalina:

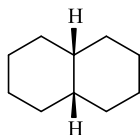


*Configurația*

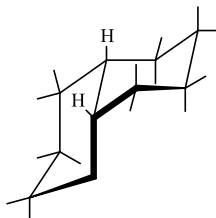


*Conformația*

*Cis*-decalina:



*Configurația*



*Conformația*

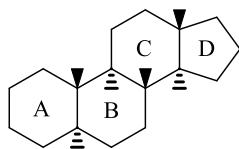
Aproape în toate steroidele naturale inelele B și C întotdeauna, iar inelele C și D aproape întotdeauna sunt *trans*-cuplate, în timp ce inelele A și B pot avea atât *trans*-, cât și *cis*-cuplare.

Poziția atomilor de hidrogen deasupra sau sub planul convențional al inelului se notează cu simbolurile  $\alpha$  sau  $\beta$  (ceea ce amintește de orientarea substituenților din glucide).

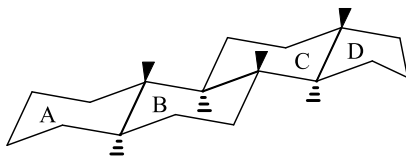
În funcție de tipul îmbinării *cis*- sau *trans*- a inelelor A și B, toți steroidii se împart în două serii: **5 $\alpha$ -steroizi** (A/B îmbinare *trans*) și **5 $\beta$ -steroizi** (A/B îmbinare *cis*):

### 5- $\alpha$ -steran

A/B, B/C, C/D – *trans*-îmbinare



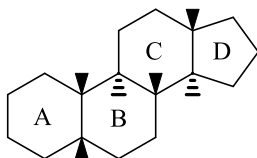
Configurația



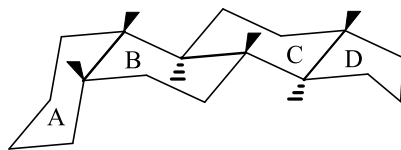
Conformația

### 5- $\beta$ -steran

A/B-*cis*-, B/C, C/D- *trans*-îmbinare



Configurația



Conformația

În funcție de activitatea fiziologică, cele mai importante grupuri de steroizi sunt:

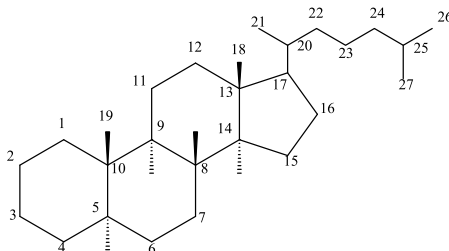
- **sterolii** (*sterine*),
- **acizii biliari**
- **corticosteroizii** (*hormonii scoarței suprarenalelor*)
- **hormonii androgeni** (*hormonii sexuali masculini*)
- **hormonii estrogeni și gestageni** (*hormonii sexuali feminini*).
- **glicozidele cardiace etc.**

Pentru fiecare grupă de steroizi este caracteristică o hidrocarbură specifică care stă la temelia structurii.

### 31.1. Steroli

**Sterolii** sunt compuși hidroxicici solizi cu schelet ciclopentanperhidrofenantrenic, care se găsesc liberi sau esterificați cu acizi alifatici superiori în lipidele animalelor (*zoosteroli*) și plantelor (*fitosteroli*), în drojdiile și fungi (*micosteroli*).

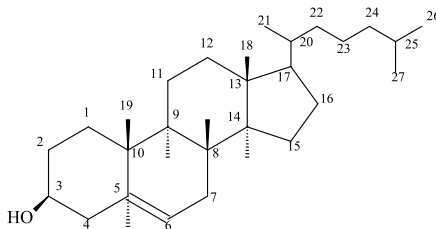
Hidrocarbura fundamentală, ce stă la temelia structurii sterolilor, este *colestanul* (*10,13-dimetil-17-izooctilsteran*) și conține 27 atomi de carbon:



*Colestan (10,13-dimetil-17-sec.izooctilsteran)*

În moleculele sterolilor se conține o grupă hidroxil la  $C_3$  și o dublă legătură între  $C_5$  și  $C_6$ .

Dintre steroli, *colesterolul* și *ergosterolul* prezintă importanță deosebită:



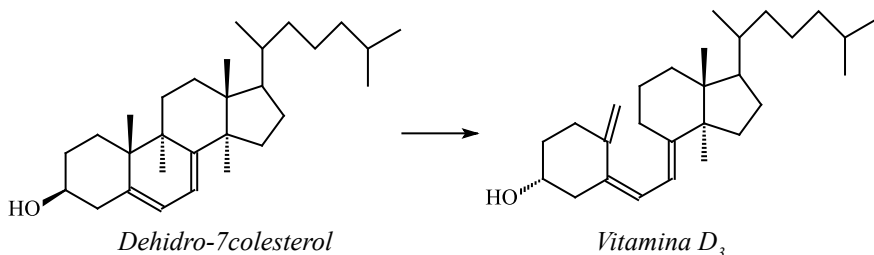
*Colesterol (Colesten-5-ol-3β)*

**Colesterolul** este un alcool nesaturat cu formula moleculară  $C_{27}H_{45}OH$ , prezent aproape în toate țesuturile animale. Intră în compoziția calculilor biliari (circa 90%), în creier (17%), în sânge (0,15-0,25%) etc.

Corpul uman poate nu numai să sintetizeze colesterol, dar și să-l asimileze pe cel conținut în alimente. O concentrație prea mare de colesterol în sânge poate duce la depunerea acestuia pe pereții vaselor sangvine, ceea ce duce la creșterea presiunii sangvine și ateroscleroză. Biosinteza colesterolului are loc în ficat din squalen.

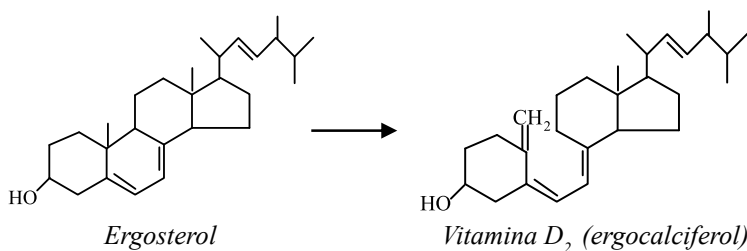


În prezența luminii, colesterolul se poate transforma în *vitamina D<sub>3</sub>*, de exemplu, în pielea expusă la soare. De fapt, *vitamina D<sub>3</sub>* se obține din *dehidro-7-colesterol*, format în concentrație mare în piele, printr-un complex de reacții, sub acțiunea luminii. *Vitamina D<sub>3</sub>* (colecalfiferol) intervine în metabolismul calciului, absența acesteia provocând rahitismul:



În organismul uman din colesterol se sintetizează hormonii steroizi și acizii biliari.

**Ergosterolul** este un micosterol cu formula moleculară  $C_{28}H_{44}O$ , care se izolează din drojdie. Are o legătură dublă între  $C_{22}$  și  $C_{23}$  și o grupă metil legată la  $C_{24}$  în plus față de colesterol. Sub acțiunea luminii ultraviolete se transformă în *vitamina D<sub>2</sub>*:

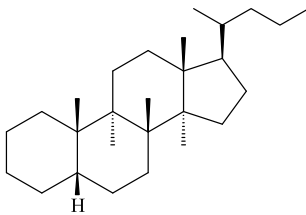


**Vitamina D<sub>2</sub>** se găsește în untura de pește, lapte, gălbenuș de ou, vegetale. Se poate obține și prin sinteză; reglează metabolismul calciului și fosforului. Lipsa ei provoacă rahitism la copii și osteomalacie la adulți.

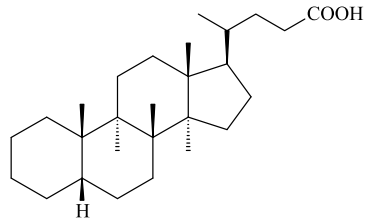
### 31.2. Acizi biliari

În ficat, colesterolul suferă o serie de transformări chimice: hidrogenarea legăturilor duble, hidroxilarea scheletului steroic și distrugerea parțială a catenei laterale. Producții obținute constituie o grupă de acizi cu structuri apropiate, numiți **acizi biliari** deoarece sunt secretați prin intermediul bilei (fiere).

La baza structurii chimice a acizilor biliari stă hidrocarbura **colan** (**10,13 dimetil-17-sec.pentilsteran**), care se oxidează în **acidul 5 $\beta$ -colanic**:

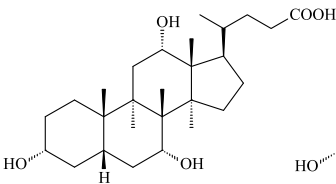


*Colan*  
(10,13 dimetil-17-sec.pentilsteran)

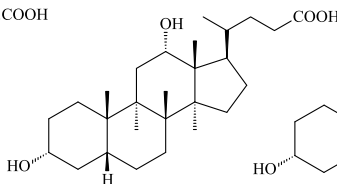


*Acid 5 $\beta$ -colanic*

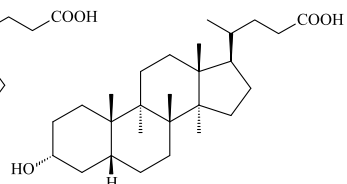
Cei mai importanți acizi biliari sunt acizii: *colic* (3,7,12-trihidroxi-colanic), *dezoxicolic* (3,12-dihidroxicolicanic) și *litocolic* (3-hidroxicolicanic). Prin hidrogenarea lor rezultă același acid saturat *colanic*:



*Colic* (3,7,12-trihidroxi-colanic)

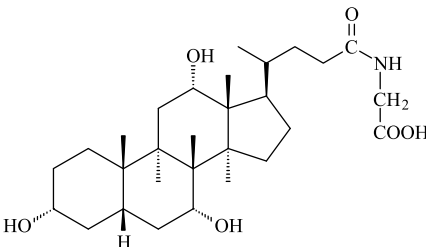


*Dezoxicolic*  
(3,12-dihidroxicolicanic)

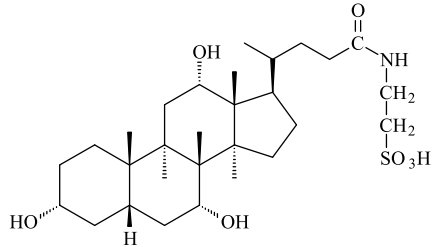


*Litocolic*  
(3-hidroxicolicanic)

Acizii biliari se găsesc în organism sub formă de amide la grupa carboxil cu *glicina* ( $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{COOH}$ ) sau cu *taurina* ( $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ ):



*Acid glicocolic*



*Acid taurocolic*

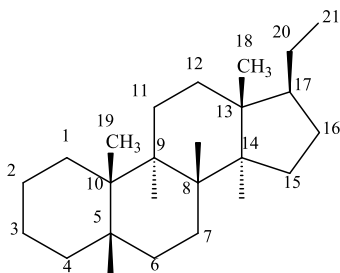
Sărurile de sodiu și de potasiu ale acestor compuși posedă proprietăți superficiale active. Emulsionând lipidele din hrană, ameliorează asimilarea lor precum și activează enzima *lipaza*, care catalizează hidroliza grăsimilor.

### 31.3. Hormoni steroizi

Lobul anterior al hipofizei secretă mai mulți hormoni, cei mai importanți fiind cei *gonadotropi*, care determină secreția de hormoni sexuali, și *adrenocorticotropi*, care stimulează secreția hormonilor corticosteroizi în cortexul capsulelor suprarenalelor.

**Hormonii corticosteroizi**, secretați de porțiunea corticală a glandelor suprarenale, sunt esențiali în menținerea vieții.

La baza structurii chimice a acestora stă hidrocarbura saturată *pregnanul* (10,13-dimetil-17-etilsteran):

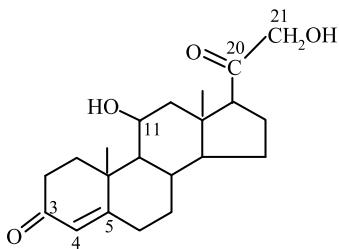


*Pregnan (10,13-dimetil-17-etilsteran)*

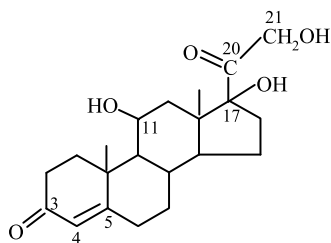
Hormonii corticosteroizi se caracterizează prin prezența grupării  $\text{COCH}_2\text{OH}$  în poziția 17 și a unei grupe oxigenate la  $\text{C}_{3^3}$ , uneori și la  $\text{C}_{11}$ .

În funcție de acțiunea lor biologică predominantă pot fi împărțiți în glucocorticoizi și mineralocorticoizi.

Cei mai importanți reprezentanți ai *glucocorticoizilor* sunt *corticosteronul* (11 $\beta$ -,21-dihidroxi-pregnen-4-dionă-3,20) și *hidrocortizonul* (11 $\beta$ -,17 $\alpha$ -,21-trihidroxi-pregnen-4-dionă-3,20):



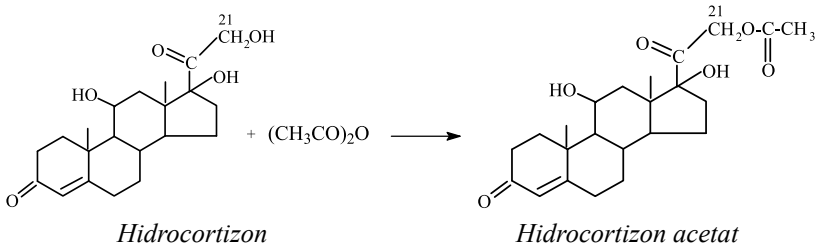
*Corticosteron (11 $\beta$ -,21-dihidroxi-pregnen-4-dionă-3,20)*



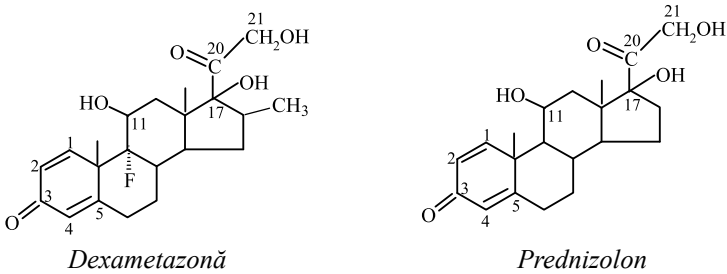
*Hidrocortizon (11,17,21-trihidroxi-pregnen-4-dionă-3,20)*

Hormonii glucocorticoizi sunt importanți în metabolismul glucidic, lipidic și protidic. Sunt folosiți în tratarea afecțiunilor reumatice, proceselor inflamatorii, astmului etc.

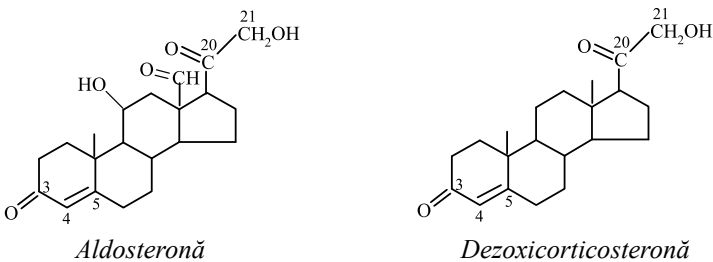
Utilizare practică are *hidrocortizon acetatul*, care se obține prin acetilare a hidrocortizonului:



Modificările chimice ale structurii hidrocortizonului, cum ar fi introducerea unei legături duble între atomii de carbon 1 și 2, au permis obținerea unor analogi artificiali ca *dexametazona* și *prednizolonul*, cu acțiune anti-inflamatoare și antialergică, uneori chiar mai puternică:



Hormonii mineralocorticoizi, *aldosteronul* și *deoxicorticosterona*, reglează metabolismul apei și al electroliților (ionilor de sodiu și potasiu):

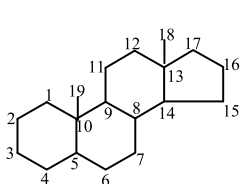


Insuficiența hormonilor corticosteroizi provoacă boala Addison, caracterizată de dereglarea metabolismelor menționate anterior.

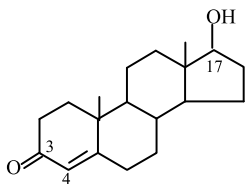
**Hormonii androgeni (hormonii sexuali masculini).** Principalul hormon sexual masculin, *testosteronul*, produs de glanda interstițiară a

testiculului, determină atât dezvoltarea organelor de reproducere, cât și a caracterelor sexuale secundare. *Androsteronul*, rezultat al metabolismului testosteronului, este un hormon androgen de câteva ori mai puțin activ decât testosteronul.

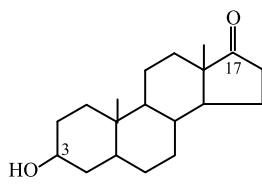
*Testosteronul* și *androsteronul* sunt derivați ai *androstanului* cu grupe oxigenate în pozițiile 3 și 17. Din testosteron se obțin estradiolul și estrona.



*Androstan*  
(10,13-dimetilsteran)

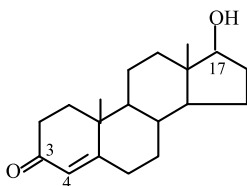


*Testosteron* (17β-hidroxi-androsten-4-onă-3)

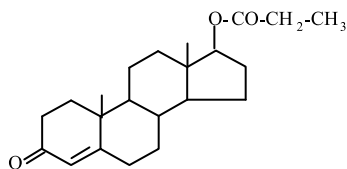
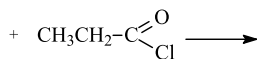


*Androsteron* (3α-hidroxi-5α-androstanonă-17)

Utilizare practică are *testosteron propionatul*, care se obține prin acilarea testosteronului:



*Testosteron*

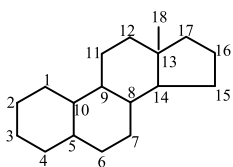


*Testosteron propionat*

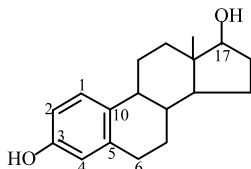
**Hormonii estrogeni și gestageni (hormonii sexuali feminini).** *Estrogenii* sunt produși de folicul, iar *gestagenii* – de corpul galben.

Principalul hormon estrogen este *estradiolul*. Produsul de metabolizare al estradiolului, *estrona*, de asemenea are activitate hormonală.

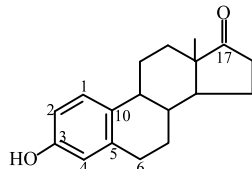
Estradiolul și estrona sunt derivați oxigenați ai hidrocarburii sterică estran:



*Estran* (13-metilsteran)

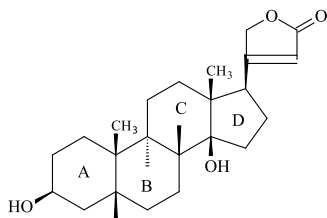
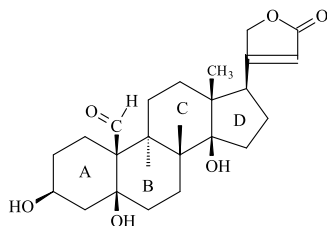


*Estradiol* (3-hidroxiestratrienă-1,3,5(10)-onă-17)

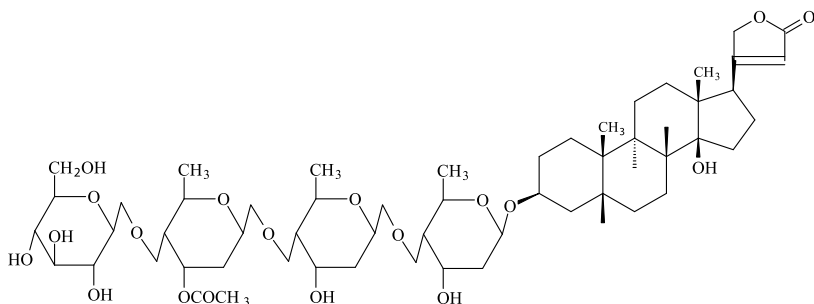


*Estronă* (estratrienă-1,3,5(10)-diol-3,17)



*Digitoxigenină**Strofantidină*

Ca exemplu de glicozidă cardiacă este lanatozida A, separată dintr-o specie de degetar, lăcrămioară și alte plante. Agliconul din structura acestui glicozid este digitoxigenina, iar partea glucidică conține trei resturi de D-digitoxoză și un fragment de D-glucoză:

*Lanatozida A*

## 32. METABOLISMUL SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE (ASPECTUL CHIMIC)

Transformările biochimice ale substanțelor medicamentoase și a altor compuși în organismul uman sau animal, care se desfășoară cu participarea sistemelor enzimatică, se numesc *metabolismul xenobioticelor*. Foarte frecvent se utilizează și termenul *biotransformare*.

Indiferent de modul în care au fost introduse în organism medicamentele, majoritatea suferă un proces de biotransformare.

Biotransformarea constă, de obicei, în reducerea până la dispariția activității medicamentelor și grăbirea eliminării lor prin variate procese biochimice.

Biotransformarea compușilor xenobiotici este realizată de un număr mic de enzime, care pot transforma un număr mare de molecule. Sinteza unora dintre aceste enzime este declanșată de xenobiotic (printr-un proces de inducere a enzimei), majoritatea fiind sintetizate în absența unui stimul extern specific. Structura unei enzime de biotransformare (secvența de aminoacizi) poate să difere de la individ la individ, ceea ce dă naștere unor diferențe între vitezele de biotransformare a xenobioticelor.

Termenii *biotransformare* și *metabolism* sunt deseori utilizați ca sinonime, în special cu referire la medicamente. De ex., enzimele de biotransformare a compușilor xenobiotici sunt deseori denumite enzime de metabolizare, dar termenul enzime de biotransformare este mai cuprinzător. Termenul metabolism este deseori utilizat pentru a descrie transformarea finală a unui xenobiotic, incluzând adsorbția, distribuția, biotransformarea și eliminarea. Totuși, metabolism este utilizat în mod obișnuit pentru a desemna biotransformarea, deoarece produsele de biotransformare a xenobioticelor sunt cunoscute ca metaboliți.

Cele mai importante enzime, care catalizează biotransformarea xenobioticelor, pot fi clasificate după funcțiile exercitate în:

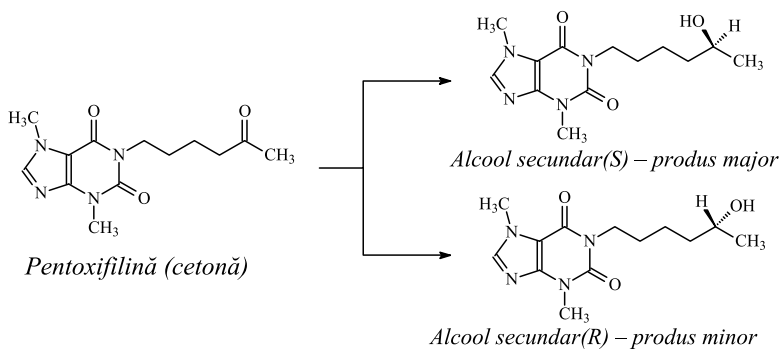
- *Oxidoreductaze* – catalizează reacțiile de oxido-reducere. Oxidează legăturile C-H, C-C, C=C, C-O, C-N, C-S, S-H, N-H, heteroatomilor (oxigen, azot, sulf). Reduce legăturile: C=C, C=O, C=N, N=N, S-S.
- *Transferaze* – catalizează transferul grupelor (carbonil, acil, amino, metil, fosforil) de la o moleculă la alta.
- *Hidrolaze* – catalizează scindarea legăturilor prin hidroliză, asigurând hidroliza esterilor, amidelor, lactonelor, lactamelor, epoxizilor, nitrililor, glicozidelor, anhidridelor.



- *Liaze* – catalizează scindarea sau formarea legăturilor care nu sunt însoțite de oxidare sau hidroliză. Adiția unor molecule la legăturile duble sau, invers, eliminarea din compuși saturați și formarea legăturilor duble.
- *Izomeraze* – catalizează toate tipurile de izomerizări, inclusiv racemizări.
- *Ligaze* – catalizează formarea de legături între carbon și O,S,N, cuplate cu hidroliza legăturilor macroergice din nucleozidtrifosfați.

Clasele de enzime includ subclase stabilite după tipul grupării sau legăturii ce se modifică în cursul reacției, după natura coenzimei și alte particularități. De exemplu, numeroasele reacții de oxidare sunt catalizate de enzime specifice – *oxidaze, proxidaze, oxigenaze, dehidrogenaze, hidroxilaze* etc.

Mulți compuși xenobiotici, în special medicamente, conțin unul sau mai mulți centri chirali și pot exista sub forma *enantiomerilor și/sau diastereoizomerilor*. Biotransformarea unora dintre compușii xenobiotici chirali se produce stereoselectiv – adică unul dintre enantiomeri (diastereoizomeri) este biotransformat mai rapid decât celălalt. În unele cazuri, moleculele achirale (sau centri achirali) sunt transformate într-un amestec de metaboliți enantiomeri, iar această transformare poate decurge stereoselectiv astfel încât unul dintre enantiomeri este format preferențial. Cetonele pot fi reduse de enzime la un amestec de alcooli secundari enantiomeri, iar acest lucru se produce deseori cu un grad mare de stereoselectivitate. De ex., pentru pentoxifilină, un medicament recomandat pentru tulburări circulatorii:



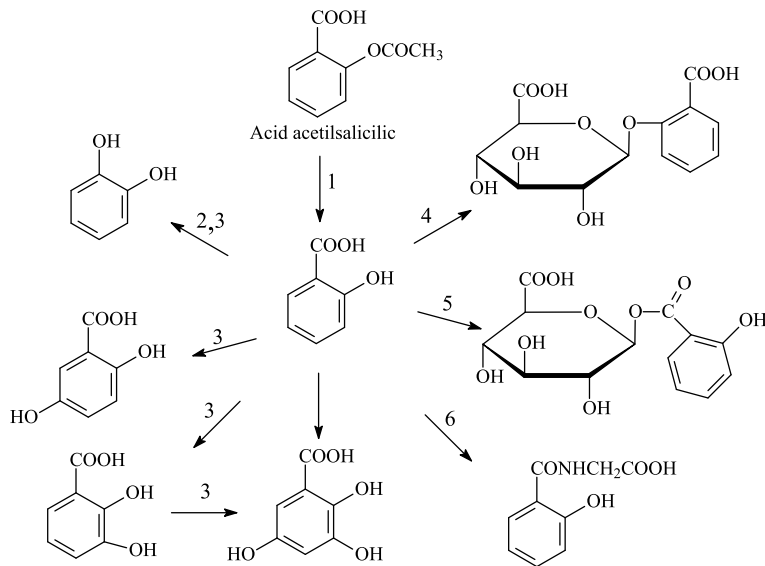
Reducerea cetonelor la alcooli secundari este o reacție reversibilă. Astfel de interconversii pot duce la o inversie a configurației. De ex., un alcool secundar cu configurație R este oxidat la o cetonă (care este achirală); aceasta, la rândul ei, este redusă la un alcool secundar cu configurație S (adică R-alcool → cetonă → S-alcool).

Reacțiile de biotransformare metabolică se împart în două tipuri importante:

**1. Reacțiile din faza I** implică hidroliza, reducerea și oxidarea. Aceste reacții evidențiază sau introduc grupări active în molecula medicamentelor (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH sau -COOH), ce cresc solubilitatea în apă și conferă puncte de atac pentru reacții biochimice ulterioare.

**2. Reacțiile din faza a II-a** se caracterizează prin cuplarea produșilor rezultați în faza I-a cu molecule endogene, proces numit *conjugare*. Reacțiile din faza a doua includ *glucoronidarea*, *sulfonarea*, *acetilarea*, *metilarea*, *conjugarea cu glutatation* (sinteza acidului mercapturic) și *conjugarea cu aminoacizi* (glicina, taurina și acidul glutamic). Enzimele pentru aceste reacții reacționează cu grupele funcționale care, fie sunt prezente în compusul xenobiotic, fie sunt introduse/expuse în timpul fazei I a biotransformării. Cele mai multe reacții din faza a II-a a biotransformării duc la o creștere mare a hidrofilității compusului xenobiotic, deci intensifică mult excreția compușilor străini. Biotransformarea compușilor xenobiotici în faza a II-a poate fi precedată sau nu de biotransformarea în faza I.

Metabolizarea numeroaselor substanțe medicamentoase se produce în diferite direcții, care includ diferite reacții atât succesive, cât și paralele. De exemplu, căile de biotransformare a acidului acetilsalicilic, unul dintre cele mai răspândite preparate medicamentoase, sunt foarte diverse:



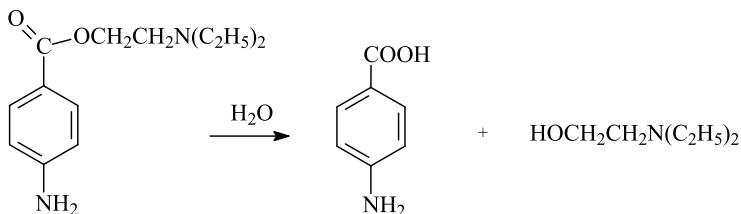
1 – hidroliză; 2 – decarboxilare; 3 – hidroxilare; 4 – conjugare cu acidul glucuronic (O-glucuronidă); 5 – conjugare cu acidul glucuronic (acetilglucuronidă); 6 – conjugare cu glicina

## 32.1. Reacții din faza I a biotransformărilor

### 32.1.1. Reacții de hidroliză

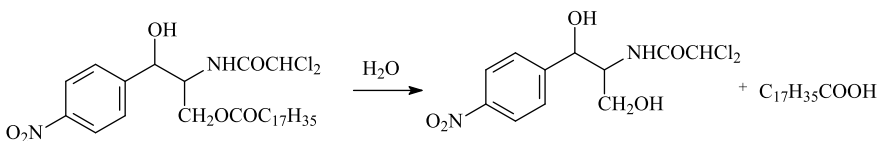
Mamiferele conțin diferite enzime pentru hidroliză, denumite *esteraze* (ex. carboxilesteraze) și *amidaze*, care hidrolizează compuși xenobiotici cu grupări funcționale cum sunt *esterii acizilor carboxilici* (ex. procaina – medicament analgezic), *amidele* (ex. procainamida – medicament pentru aritmiile cardiace), *tioesterii* (ex. spironolactona – medicament diuretic și antihipertensiv), *esterii acidului fosforic* (ex. fosfoestrol) etc.

#### – Hidroliza esterilor acizilor carboxilici



*Procaină (novocaină)*    *Acid p-aminobenzoic*    *Alcool (dietilaminoetanol)*

Capacitatea de hidroliză a compușilor cu legături esterice este utilizată pentru a obține promedicamente, care se pot hidroliza în tractul gastrointestinal eliminând substanța activă. De exemplu, esterul levomicetinei cu acidul stearic, care nu posedă activitate antimicrobiană, hidrolizează în intestin eliminând levomicetina activă:

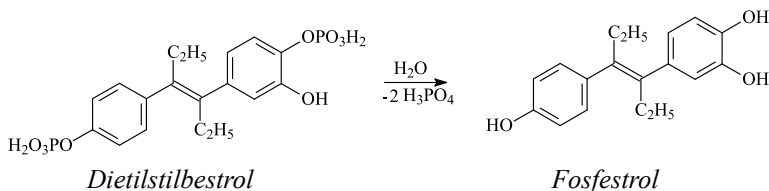


*Levomicetină stearat*

*Levomicetină*

#### – Hidroliza esterilor fosforici

Esterii acizilor anorganici (fosfați, sulfăți, nitrați) de asemenea sunt supuși hidrolizei fermentative. De exemplu, fosfestrolul (dietilstilbestrol difosfat) prin hidroliză trece în dietilstilbestrol:

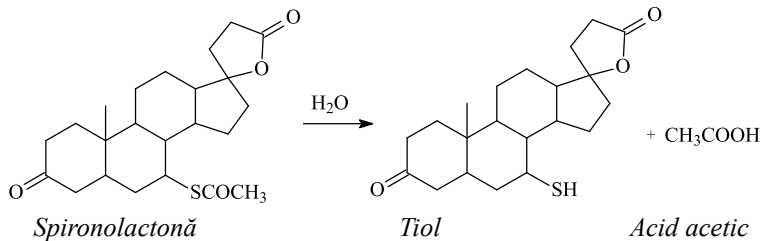


*Dietilstilbestrol*

*Fosfestrol*

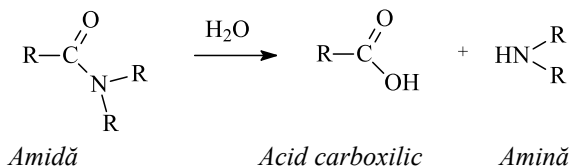
### – Hidroliza tioesterilor

Tioesterii hidrolizează enzimatic, analogic cu esterii, formând tiolii corespunzători. De exemplu, hidroliza spironolactonei – medicament diuretic și antihipertensiv:

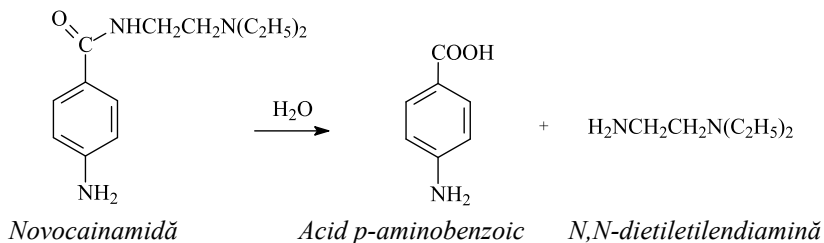


### – Hidroliza amidelor

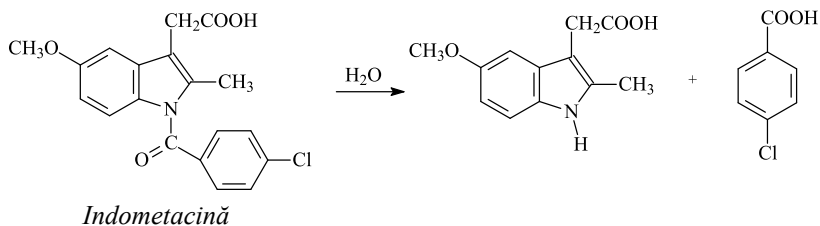
Acest tip de reacții de biotransformare este catalizat de esteraze și amidaze. Produsele de reacție sunt acizi carboxilici și amine:



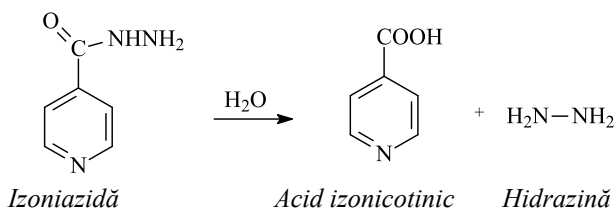
Este important de menționat faptul că amidele hidrolizează mult mai lent decât esterii, ceea ce explică reactivitatea redusă a amidelor comparativ cu esterii. Un exemplu elocvent este hidroliza procainei și procainamidei. În cazul procainei, hidroliza este faza principală a biotransformării deoarece până la 80 % din doza inițială se transformă în acid *p*-aminobenzoic și dietilaminoetanol. Hidroliza legăturii amidice în procainamidă decurge mult mai lent, deoarece numai 2-10 % din doza inițială hidrolizează:



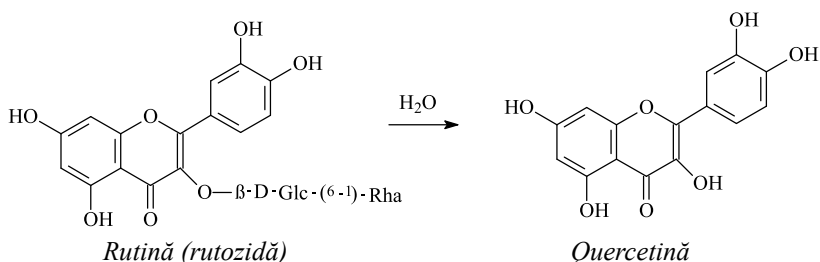
Hidroliza amidelor este răspândită și la compușii în care azotul amidic se găsește în heterociclu, cum sunt hidroliza indometacinei, ciclului β-lactamic din peniciline, derivaților amidici ai diazepinelor etc.

*Hidroliza indometacinei*

În mod asemănător hidrolizează și hidrazidele. Preparatul antituberculos izoniazida prin hidroliză se transformă în acid izonicotinic:

**– Hidroliza glicozidelor**

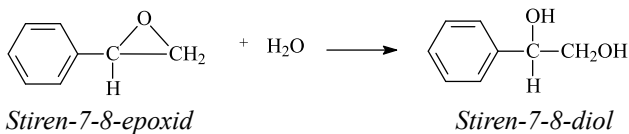
Scindarea hidrolitică în organism este caracteristică și pentru legăturile glicozidice. În prezent se studiază intens bioflavonoidele – o grupă de compuși naturali de natură vegetală. Rutina este o biozidă a quercetinei și rutinozei (glucoză și ramnoză) care, sub acțiunea enzimelor intestinale, se deglicolizează, eliberând quercetina:



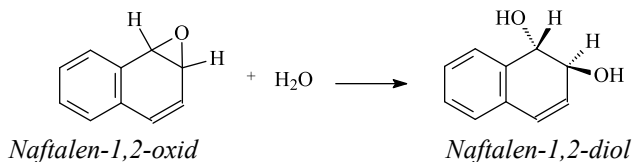
O altă reacție de hidroliză este cea de *adiție a apei* la epoxizii alchenelor și la oxizii arenelor (oxirani), intermediari care se pot forma în timpul oxidării alchenelor alifatiche și hidrocarburilor aromatice în prezența citocromului P450, catalizată de enzime numite *epoxid hidrolaze*. Citocromul P450 este, de fapt, o familie de enzime ce catalizează multe reacții în organism.

Mulți epoxizi și oxizi sunt metaboliți intermediari formați în timpul oxidării compușilor xenobiotici alifatici nesaturați și aromatici. Acești metaboliți se pot lega de proteine și acizi nucleici, și pot produce toxicitate celulară și mutații genetice. Faptul că epoxid hidrolazele și citocromul P450 sunt localizate în aceleași organe din corp (ex. ficat) asigură detoxifierea rapidă a acestor epoxizi ai alchenelor oxizi.

– **hidroliza epoxizilor:**



– **hidroliza oxiranilor:**

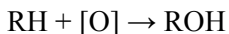


### 32.1.2. Reacții de oxidare

Oxidarea reprezintă modalitatea cea mai frecventă de biotransformare pentru cea mai mare parte a compușilor cunoscuți și se realizează în celulele hepatice. Aceste reacții sunt catalizate de complexul de enzime numit *citocrom P450*, și de enzime, numite *monooxidaze* sau *dehidrogenaze*.

Printre enzimele de biotransformare din faza I, citocromul P450 este cel mai important din punct de vedere al posibilităților de realizare a reacțiilor catalitice și al numărului de compuși xenobiotici pe care îi detoxifică sau îi bioactivează la intermediari reactivi. Cea mai mare concentrație de enzime P450 implicate în biotransformarea xenobioticelor se găsește în ficat.

Toate enzimele P450 sunt proteine care conțin un centru activ cu fier în starea ferică ( $\text{Fe}^{3+}$ ), ce poate trece ușor și reversibil la starea feroasă ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Când este redus la forma feroasă, citocromul P450 poate lega liganzi ca  $\text{O}_2$  sau CO. Complexul dintre citocromul P450 feros și CO are un maxim de absorbție a luminii la 450 nm, de unde derivă și numele. Reacția de bază, catalizată de citocromul P450, este monooxigenarea, în care un atom de oxigen este încorporat într-un substrat RH:



Produsele nu sunt însă limitate la alcooli și fenoli, ROH desemnând un produs în care se inserează un atom de oxigen.

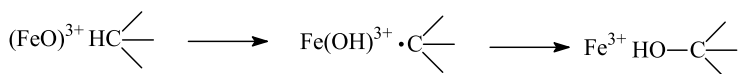
Ciclul catalitic al citocromului P450 constă din două părți. Prima parte a ciclului implică activarea oxigenului, iar partea finală oxidarea substratului. După legarea substratului de enzima P450, fierul este redus de la forma ferică ( $\text{Fe}^{3+}$ ) la cea feroasă ( $\text{Fe}^{2+}$ ) prin adăugarea unui singur electron de la o enzimă (reductază). Oxigenul se leagă de citocromul P450 în starea feroasă, iar complexul  $\text{Fe}^{2+}\text{O}_2$  este transformat într-un complex  $\text{Fe}^{2+}\text{OOH}$  prin adăugarea unui proton și unui alt electron de la reductază.

Introducerea unui al doilea proton rupe complexul  $\text{Fe}^{2+}\text{OOH}$  pentru a produce apă și un complex  $(\text{FeO})^{3+}$ , care își transferă atomul de oxigen substratului. Eliberarea substratului oxidat readuce citocromul P450 la starea sa inițială.

Reacțiile de oxidare sunt numeroase și diverse, fiind determinate de natura substratului concret. În același timp există diferite căi de metabolizare a fragmentelor de hidrocarbură și a grupelor funcționale din moleculele xenobioticelor.

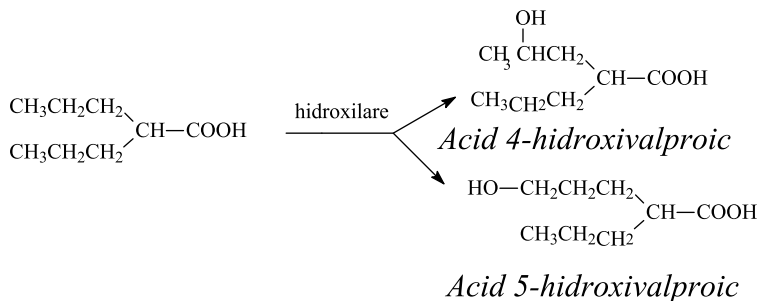
#### – Hidroxilarea catenelor alifaticе și aliciclice

Hidroxilarea alifatică implică inserția unui atom de oxigen într-o legătură C–H printr-un mecanism cunoscut ca *inserție directă*, în care ruperea legăturii C–H prin extragerea hidrogenului este etapa determinată de viteză:

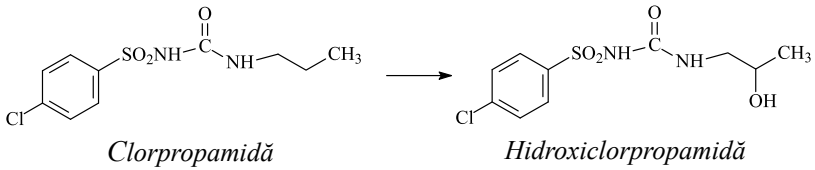


În cazul xenobioticelor cu catene alifaticе hidrofobe, hidroxilarea alifatică apare atât la grupele metil terminale, cât și la grupele metilen interne și în consecință crește caracterul hidrofil al moleculei.

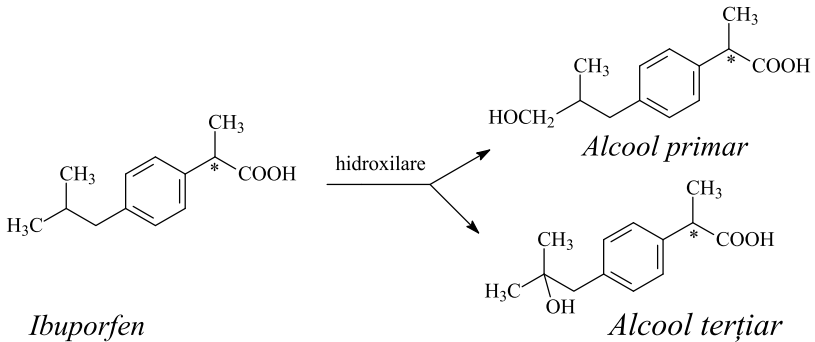
Acidul valproic, preparat anticonvulsiv, se hidroxilează în două direcții cu formarea acizilor 4-hidroxi- și 5-hidroxi-valproici corespunzător:



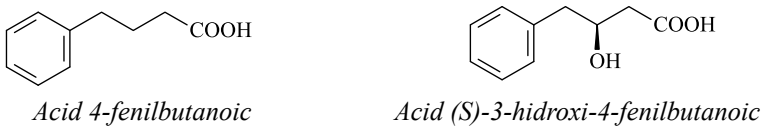
În clorpropamidă (preparat antiglicemic) este expus oxidării preponderent atomul de carbon secundar din catena alifatică:



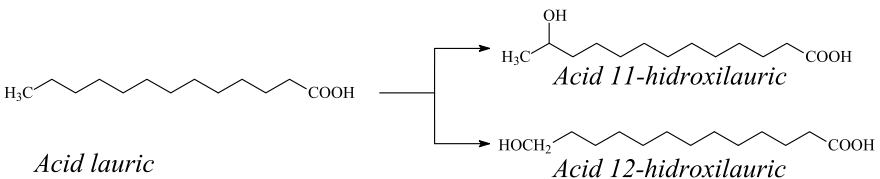
Fragmentul alifatic hidrofoab din molecula ibuprofenului (preparat antiinflamator) se oxidează în două poziții. Alcoolii primari și secundari se transformă ulterior în acizi sau cetone, iar alcoolul terțiar este stabil la oxidare:



O altă cale de hidroxilare alifatică se observă la acidul 4-fenilbutanoic. Oxidarea decurge ca un proces de  $\beta$ -oxidare prin formarea acilcoenzimei A, dehidrogenare și hidratare. În această reacție preponderent se formează metabolitul cu configurația S:



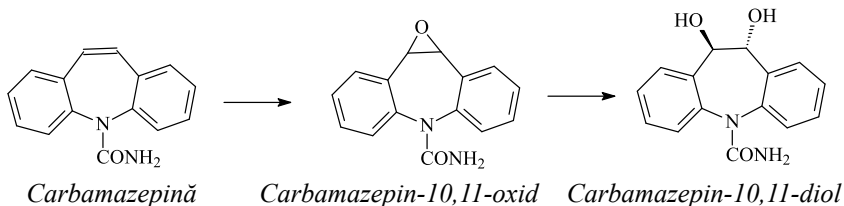
În cazul acizilor grași și derivaților lor, hidroxilarea alifatică, catalizată de complexul de enzime *citocrom P450*, apare la carbonul  $\omega$  (gruparea metil terminală) și la penultimul carbon, așa cum se observă pentru acidul lauric:





### – Oxidarea compușilor cu legături duble

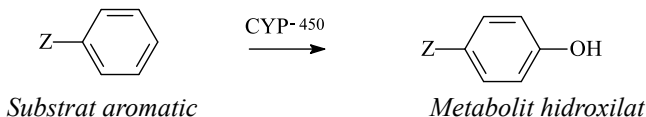
Compușii xenobiotici cu o legătură dublă C=C (de ex. alchenele) pot fi epoxidați (transformați în oxirani) similar cu oxidarea compușilor aromatici la oxizi. În organism, epoxizii ușor hidrolizează prin cataliza enzimatică sub acțiunea epoxihidrolazelor cu formarea de *trans*-2,2-dioli. Un exemplu cunoscut este oxidarea carbamazepinei (preparat anticonvulsiv) în epoxid și transformarea acestuia în diol vicinal:



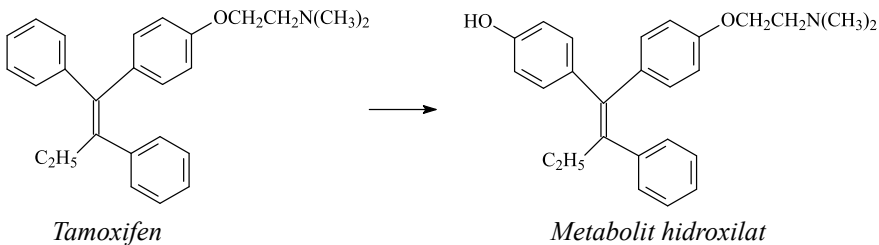
### – Oxidarea aromatică

Ca rezultat al acestui tip de biotransformare a substraturilor aromatice, ciclul aromatic hidrofob devine mai hidrofil. În același timp apariția grupei hidroxil în molecula substanței medicamentoase permite participarea la diferite reacții de conjugare.

Reacția decurge sub acțiunea monooxigenazelor CYP-450:



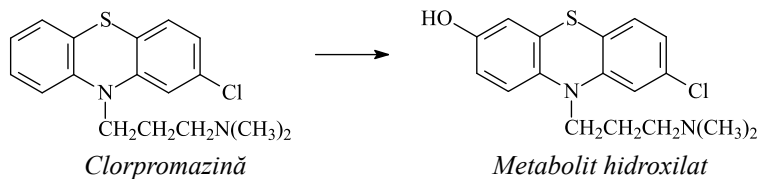
Dacă în molecula substanței medicamentoase sunt câteva inele aromatice, de regulă se hidroxilează numai unul. Drept confirmare este hidroxilarea preparatului antiestrogenic *tamoxifen*:



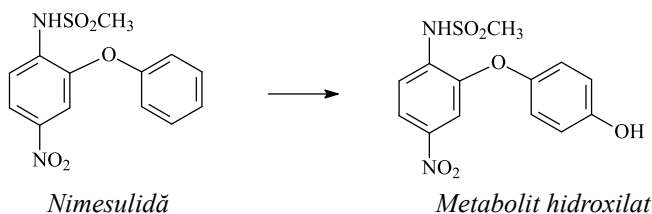
Metabolitul hidroxilat al tamoxifenului are o afinitate mai mare pentru receptorul de estrogen, decât tamoxifenul însuși.

Orientarea hidroxilării este determinată de natura substituenților din

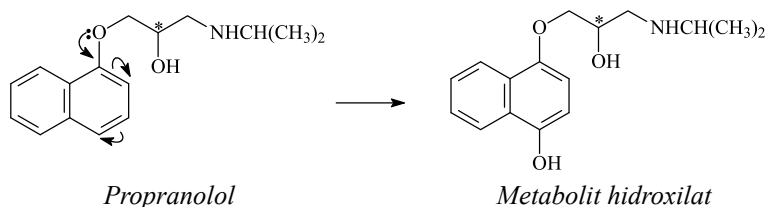
inelul aromatic. Substanțele cu substituenți electronoacceptori (*orto*- și *para*-substituenții) activează procesul și se hidroxilează preponderent în poziția *para*, care steric este mai accesibilă. Astfel, hidroxilarea preparatului aminazină (clorpromazină) decurge în poziția *para* față de atomul de azot electronodonor și numai în inelul ce nu conține atomul de azot electronoacceptor:



Hidroxilarea decurge în poziția *para* față de oxigenul electronodonor și în inelul care nu conține grupa nitro electronoacceptoare, precum în cazul nimesulidei:



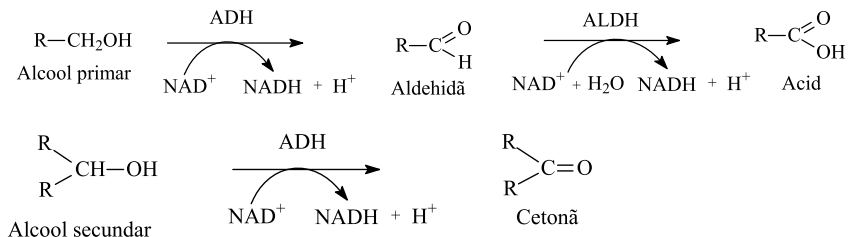
Hidroxilarea preparatului  $\beta$ -adrenoblocator propranolol de asemenea are loc în poziția *para* față de atomul de oxigen electronodonor. Metabolitul hidroxilat format posedă activitate de  $\beta$ -adrenoblocator, iar ulterior se transformă în O-glucuronid. Aceasta este calea principală de metabolizare a propranololului în organismul uman:



### – Oxidarea alcoolilor și aldehydelor

Preparatele medicamentoase care conțin în moleculă grupe de hidroxil alcoolic, precum și metaboliții hidroxilați, pot face obiectul de biotransformare cu participarea acestor fragmente.

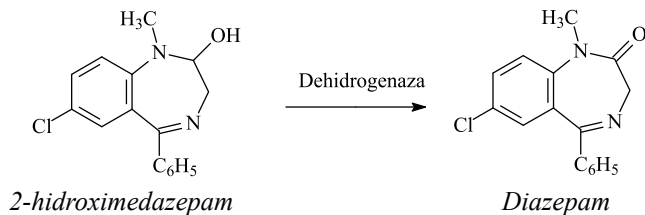
Reacția de oxidare (*dehidrogenare*) a alcoolului este catalizată de enzima *alcool dehidrogenază (ADH)*, fiind necesară coenzima  $\text{NAD}^+$  sau  $\text{NADP}^+$ . Etanolul este biotransformat în mare măsură de ADH din ficat, dar ADH există și în stomac. *Aldehid dehidrogenaza (ALDH)* oxidează aldehidele la acizi carboxilici:



Sindromul de înroșire a feței după consumul de alcool etilic este cauzat de acumularea rapidă de acetaldehidă (prin oxidarea rapidă a alcoolului, dar o oxidare mai lentă a aldehidei), ceea ce declanșează dilatarea vaselor de sânge de pe față.

Oxidarea etanolului cu ADH și ALDH duce la formarea de acid acetic, oxidat rapid până la  $\text{CO}_2$  și apă. Totuși, în anumite cazuri, alcoolii sunt transformați în acizi carboxilici toxici, așa cum se întâmplă în cazul metanolului și etilenglicolului, transformați prin intermediari aldehidici la acid formic și, respectiv, oxalic, mult mai toxici decât acidul acetic. Din acest motiv, otrăvirea cu metanol și etilenglicol sunt tratate similar, cu etanol, care inhibă competitiv oxidarea metanolului și etilenglicolului de către ADH și ALDH.

Reacțiile de oxidare a alcoolilor secundari în organism decurg mult mai lent în comparație cu alcoolii primari. Este important de menționat că alcooldehidrogenaza catalizează și procesul invers – reducerea aldehidelor și cetonelor cu participarea coenzimelor NADH sau NADPH. Oxidarea alcoolilor secundari foarte rar se întâlnește în procesele de biotransformare, deoarece cetonile mai greu se elimină din organism în comparație cu acizii proveniți din aldehide. Cetonile, în procesele de biotransformare, se reduc la alcoolii secundari. Sunt cunoscute și exemple minore de oxidare a alcoolilor secundari în cetone, de exemplu oxidarea metabolitului hidroxilat 2-hidroximedazepam:

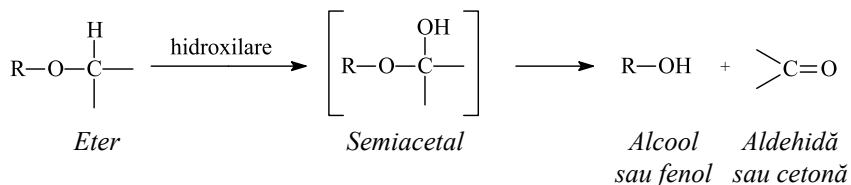


Oxidarea alcoolilor terțiari practic nu se întâlnește în procesele de biotransformare.

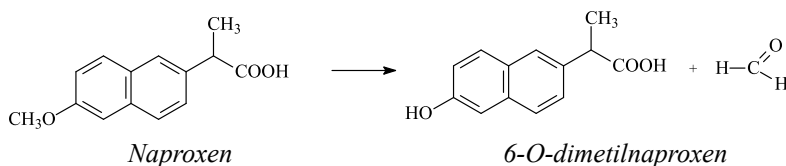
### – *O-dezalchilarea oxidativă*

Multe substanțe medicamentoase conțin în moleculă fragmente cu legături eterice.

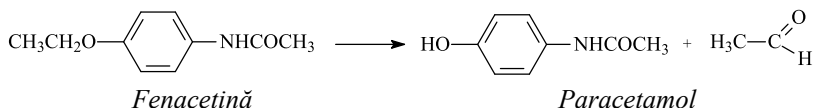
Transformarea metabolică a acestor substanțe include scindarea legăturii carbon-oxygen. Ca rezultat se formează alcooli sau fenoli și compuși carbonilici. Biotransformarea decurge ca un proces de  $\alpha$ -hidroxilare cu formarea unui semiacetal intermediar, în care ulterior spontan scindează legătura C-O:



În eterii alchilarilici la scindare se formează derivatul fenolic, iar radicalul alchil se transformă în compus carbonilic. De exemplu, O-demetilarea este faza principală a biotransformării preparatului antiinflamator nesteroidian *naproxen*:

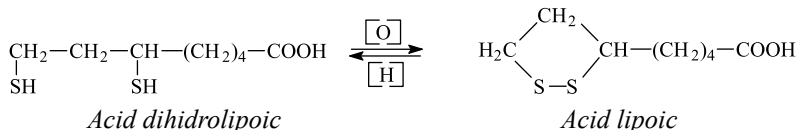


Deetilarea fenacetinei, preparat analgezic și antipiretic, duce la formarea *p*-acetamidofenolului (paracetamol). Acest metabolit asigură efectul farmacologic al fenacetinei și se folosește în calitate de preparat individual analgezic-antipiretic.

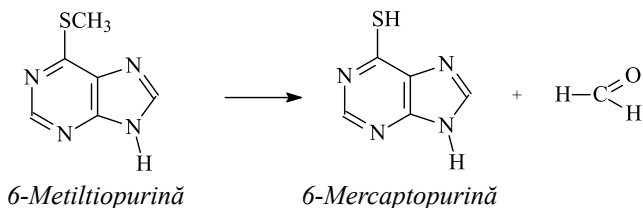


### – Sulfooxidarea

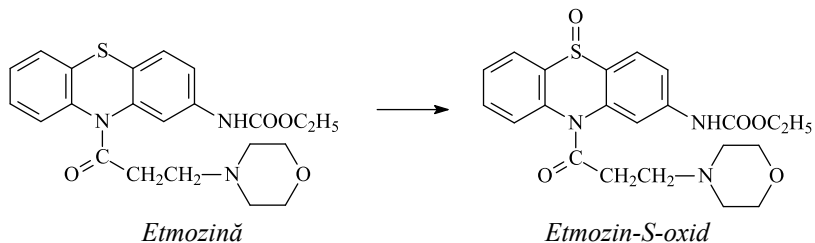
Atomul de sulf este prezent în diferite grupe funcționale. Compușii cu grupe sulfhidrice (toli) se oxidează în organism formând disulfuri. Reacția este reversibilă. Ca exemplu este procesul reversibil de transformare acid lipoic (disulfură) – acid dihidrolipoic (tiol):



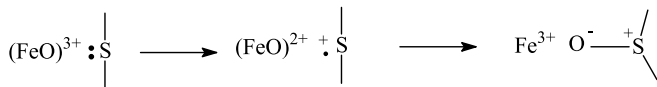
S-dezalchilarea, caracteristică alchilsulfurilor, este o reacție similară cu reacțiile de O-dezalchilare. Reacția include hidroxilarea la atomul -α de carbon și scindarea ulterioară a legăturii C-S. De exemplu, S-demetilarea 6-metiltiopurinei:



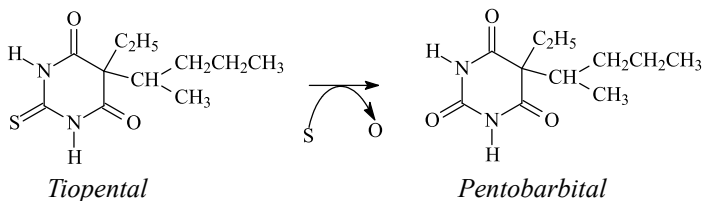
Enzimele catalizează și oxigenarea (oxidarea) multor compuși xenobiotici care conțin sulf în care transformă sulfura (-S-) în sulfoxid și ulterior în sulfonă. Astfel, multe preparate medicamentoase care conțin ciclul fenotiazinic se oxidează în sulfoxizii corespunzători. De exemplu, oxidarea preparatului antiaritmice etmozină:



Etapa inițială în oxigenarea heteroatomului de către citocromul P450 implică extragerea unui electron de la heteroatom (N, S sau I) de către complexul  $(\text{FeO})^{3+}$ , așa cum se observă mai jos pentru sulfoxidare:



Compușii xenobiotici care conțin legături duble  $\text{C}=\text{S}$  sunt supuși reacției de *desulfurare*: înlocuirea unui atom de S cu un atom de O. Un exemplu este transformarea *tiopentalului* în *pentobarbital*:



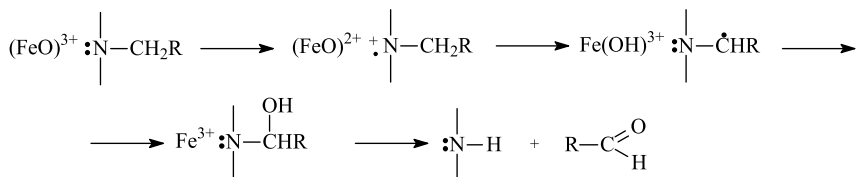
### – Oxidarea compușilor cu azot

Atomul de azot se conține în numeroase substanțe medicamentoase, fie în componența grupei amino (primară, secundară, terțiară), fie în constituția heterociclicilor.

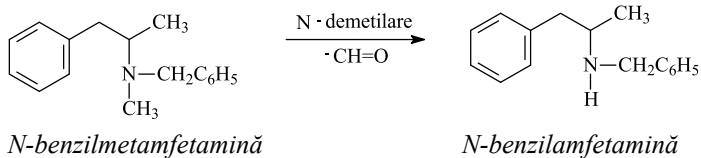
În funcție de clasa compușilor cu azot, sunt posibile mai multe tipuri de biotransformări: *dezalchilare*, *dezaminare*, *oxidarea atomului de azot*.

### – N-dezalchilarea

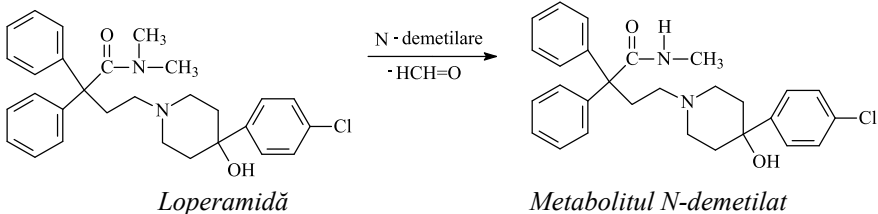
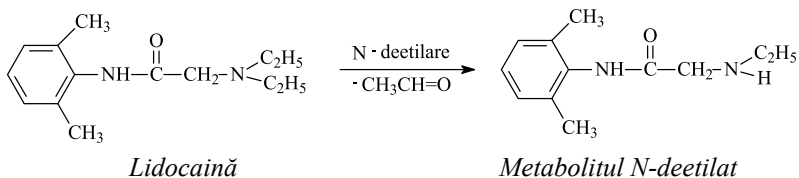
Mecanismul reacției de eliminare a unei grupe alchil legată de un atom de azot (reacția de N-dezalchilare) este similar cu cel de la sulfoxidare. Extragerea electronului de la atomul de azot este urmată rapid de extragerea unui proton ( $\text{H}^+$ ) de la carbonul  $\alpha$  (carbonul atașat de azot). Rearanjarea atomului de oxigen duce la hidroxilarea carbonului  $\alpha$ , care apoi se rearanjează cu formarea aldehidei sau cetonei corespunzătoare și ruperea carbonului  $\alpha$  de la azot, așa cum se observă mai jos pentru N-dezalchilarea unei N-alchilamine:



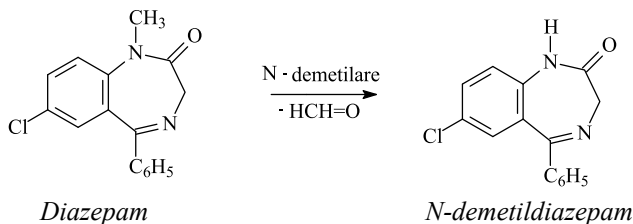
Mai ușor decurg procesele de demetilare. De exemplu, în cazul N-benzilmetamfetaminei mai rapid este eliminat radicalul metil decât cel benzilic:



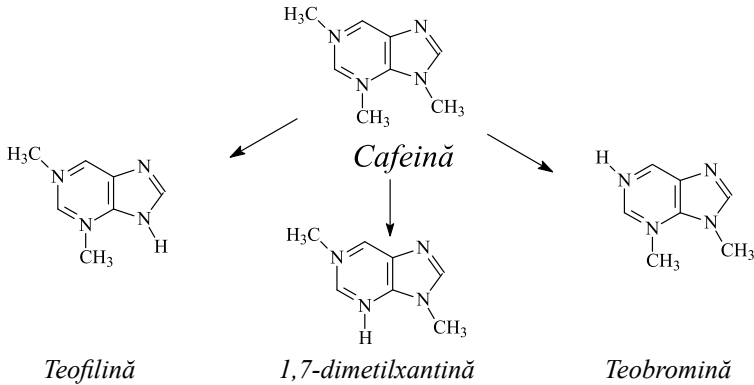
Aminele terțiare se dezalchilează în amine secundare mai ușor decât cele secundare în primare. De regulă, monodezalchilarea este un proces de bază în biotransformarea alchilaminelor, iar bisdezalchilarea se observă foarte rar. Mai jos prezentăm câteva exemple ale acestei reacții importante de biotransformare:



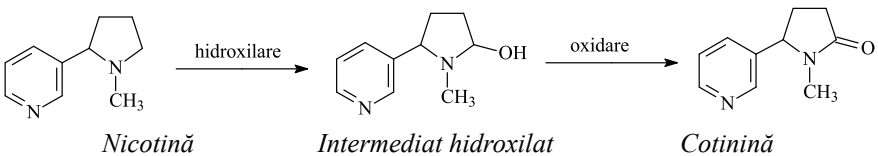
N-dezalchilarea este caracteristică și pentru amidele mono- și disubstituite, chiar și în cazurile când grupa alchil este legată de atomul de azot din heterociclu:



În cazul compușilor heterociclici cu mai mulți atomi de azot metilați, demetilarea se produce la unul dintre atomii de azot și se formează metaboliții corespunzători, ceea ce este caracteristic pentru cafeină:

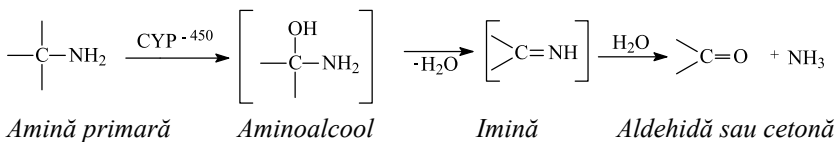


Pentru aminele aliciclice este caracteristică o altă cale de biotransformare. Acești compuși sunt transformați în lactame prin  $\alpha$ -hidroxilare și oxidarea ulterioară. Astfel, prin oxidarea inelului N-metilpirolidinic din nicotină se obține cotinină:

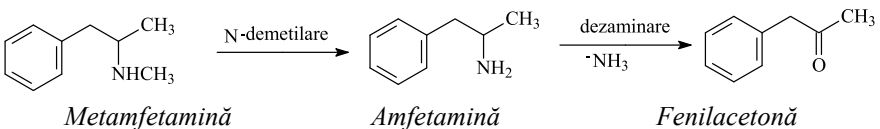


### – Dezaminarea oxidativă

În afară de N-dezalchilare, aminele primare pot suferi și dezaminare oxidativă cu citocromul P450, care este un exemplu de transfer de grupare oxidantă. Mecanismul este similar cu cel al N-dezalchilării: carbonul  $\alpha$ , adiacent aminei primare, este hidroxilat, cu formarea unui produs intermediar instabil care se rearanjează pentru a elimina amoniacul cu formarea unei aldehide sau cetone:



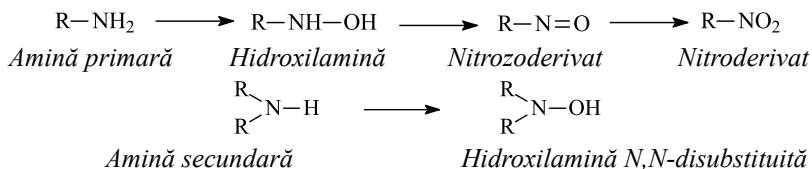
Conversia amfetaminei, metabolit al metamfetaminei, la fenilacetona este un exemplu de dezaminare oxidativă:



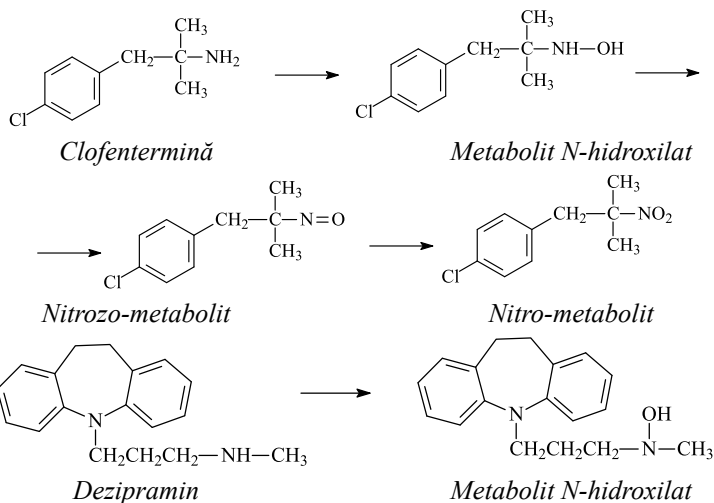


### – N-Oxidarea

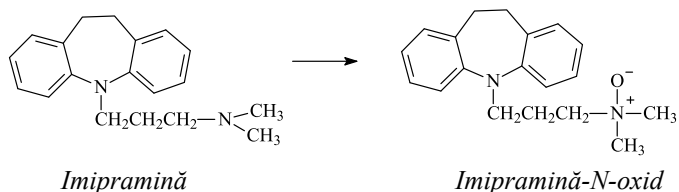
Oxidarea nemijlocită a atomului de azot este un alt caz al metabolismului compușilor care conțin atomi de azot. În cazul aminelor primare și secundare prin oxidare se formează N-hidroxilaminele corespunzătoare. N-hidroxilaminele primare sunt instabile și în continuare se oxidează până la nitrozo- și nitroderivați:



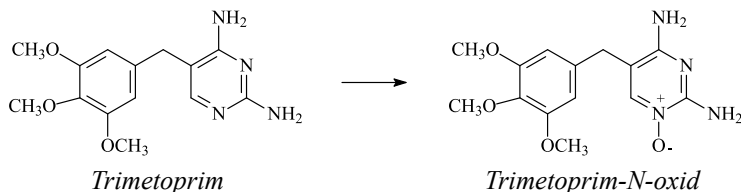
Aceste reacții de N-oxidare pot fi ilustrate pe exemplul clofenterminei și dezipraminei:



N-oxidarea este o reacție prin care se oxidează și aminele terțiare nucleofile la N-oxizi, de exemplu imipramina:



Reacțiile de N-oxidare deseori prezintă un proces minor în metabolism, dar se intensifică când în componența heterociclului sunt substituenți electronoacceptori, de exemplu în cazul preparatului antibacterian *trimetoprim*:



### 32.1.3. Reacții de reducere

Anumiți compuși xenobiotici care conțin o grupare aldehydă, cetonă, disulfură, sulfoxid, chinonă, N-oxid, alchenă, azo- sau nitro-, sunt deseori reduși în organele sau țesuturile organismului.

Unele din aceste grupe funcționale pot suferi fie reducere, fie oxidare. De ex., aldehydele (RCHO) pot fi reduse la un alcool (RCH<sub>2</sub>OH) sau oxidate la un acid carboxilic (RCOOH), în timp ce sulfoxizii (R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>) pot fi reduși la sulfură (R<sub>1</sub>SR<sub>2</sub>) sau oxidați la o sulfonă (R<sub>1</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>).

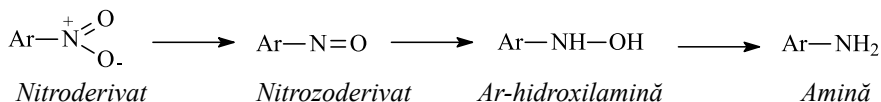
În cazul compușilor halogenați, dehalogenarea poate decurge pe cale oxidativă sau reducătoare, ambele fiind catalizate de aceeași enzimă – citocromul P450.

În unele cazuri, cum sunt reducerea grupelor azo- și nitro-, sau la reducerea unor duble legături (de ex. acidul cinamic, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH=CHCOOH), reacția este catalizată în mare măsură de flora intestinală.

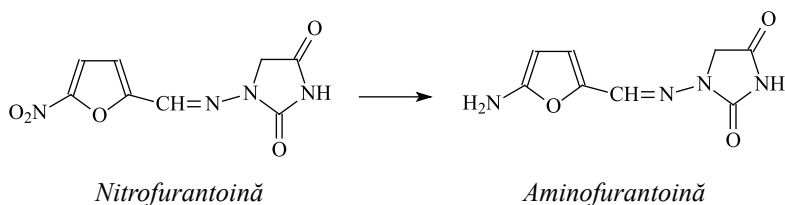
#### – Reducerea grupelor azo- și nitro-

Reducerea grupelor azo- și nitro- este catalizată de microflora intestinală și de două enzime din ficat, dintre care una este citocromul P450. Reacțiile sunt inhibitate de oxigen, dar în mediul anaerob din intestin ele au un rol semnificativ. Cea mai mare parte a reacțiilor catalizate de citocromul P450 implică oxidarea compușilor xenobiotici, dar reducerile grupelor azo- și nitro- sunt exemple în care, în condiții de lipsă de oxigen, citocromul P450 poate cataliza reducerea compușilor xenobiotici.

Reducerea grupei nitro- necesită șase atomi de hidrogen, consumați în trei reacții succesive, prin etapele intermediare de formare a nitrozo- și hidroxilaminoderivaților până la aminele corespunzătoare:

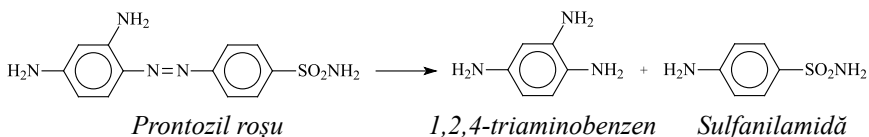


O astfel de reacție este reducerea nitrofurantoinii până la aminofurantoină:



În timpul reducerii grupei azo, dubla legătură  $\text{N}=\text{N}$  este redusă treptat și ruptă, cu obținerea a două amine primare. Reacția necesită patru atomi de hidrogen.

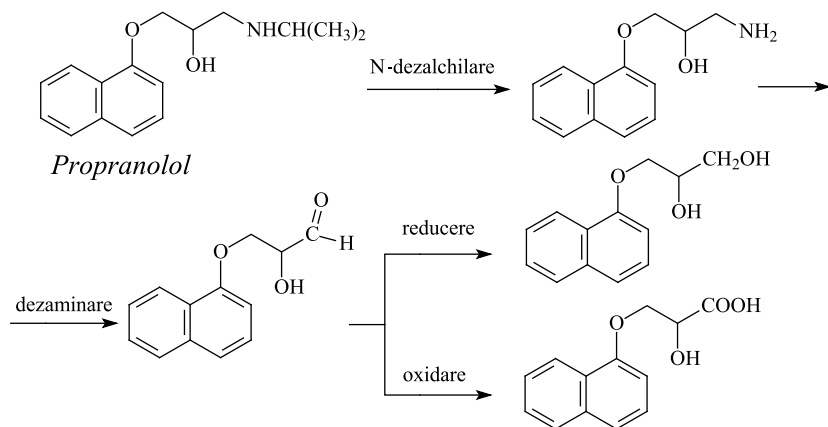
*Sulfamidocrisoidina* (prontozilul roșu) este prima sulfamidă antibacteriană folosită în terapie (G. Dogmarc, 1935). Ulterior s-a demonstrat că prontozilul nu manifestă acțiune antibacteriană, dar preparatul medicamentos activ este *p*-aminosulfanilamida (*streptocidul alb*), care se formează în intestin sub acțiunea florei intestinale:



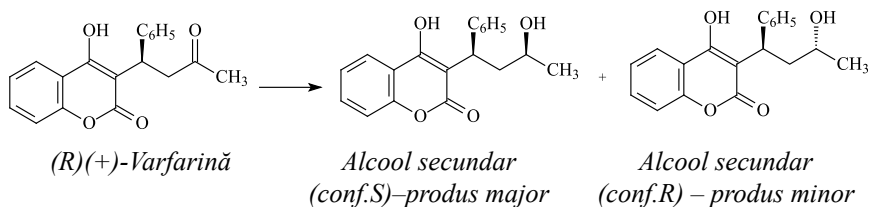
### – Reducerea grupelor carbonil

Reducerea anumitor aldehide la alcooli primari și a cetonelor la alcooli secundari este catalizată de enzime numite carbonil reductaze și necesită implicarea coenzimelor NADH sau NADPH.

Reacția de reducere a aldehydelor deseori decurge în paralel cu oxidarea. În procesul reacțiilor consecutive de biotransformare a *propanololului* s-a observat apariția aldehidei și transformările ei ulterioare:



Cu toate că cetonele se reduc mai greu decât aldehydele, în organism reducerea substanțelor medicamentoase care conțin grupe cetone este calea principală de biotransformare. În același timp, reducerea cetonelelor la alcooli secundari poate decurge cu grad mare de stereoselectivitate ca în cazul varfarinei:



Reducerea cetonelelor la alcooli secundari este o reacție reversibilă. Astfel de interconversii pot duce la o inversie a configurației, de ex., un alcool secundar cu configurație R este oxidat la o cetonă (care este achi-rală), redusă apoi la un alcool secundar cu configurație S (adică R-alcool → cetonă → S-alcool).

## 32.2. Reacții din faza a II-a biotransformărilor

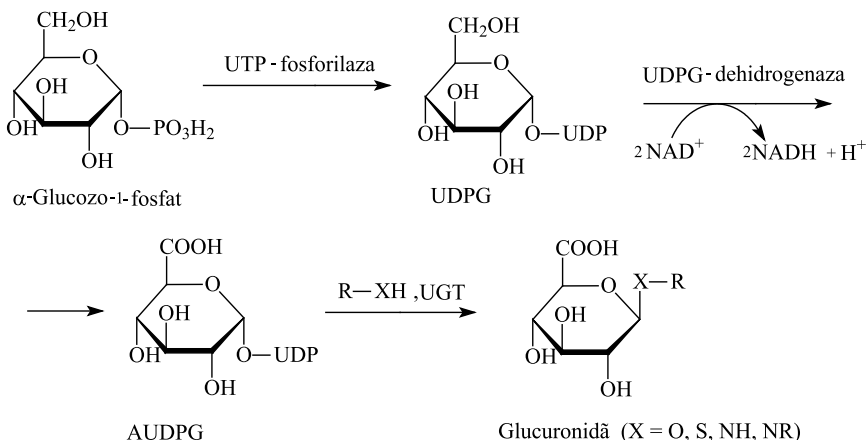
Reacțiile de biotransformare din faza a II-a includ glucuronidarea, sulfonarea (mai cunoscută ca sulfatare), acetilarea, metilarea, conjugarea cu glutatión (sinteza acidului mercapturic) și conjugarea cu aminoacizi (cum sunt glicina, taurina și acidul glutamic). Cofactorii (compuși chimici neproteici, necesari pentru desfășurarea reacțiilor enzimatice) pentru aceste reacții, prezentați mai jos, reacționează cu grupele funcționale

prezente în xenobiotic sau care sunt introduse/expuse în timpul fazei I a biotransformării (gruparea funcțională care reacționează cu compusul xenobiotic sau care este transferată acestuia este scrisă cu albastru). Cu excepția metilării și acetilării, reacțiile de biotransformare din faza a II-a duc la o creștere puternică a hidrofilicității compusului, astfel încât promovează mult excreția compușilor străini.

Reacțiile din faza a II-a decurg în general mult mai rapid decât reacțiile din faza I, cum sunt cele catalizate de citocromul P450. De aceea, viteza de eliminare a compușilor xenobiotici, a căror excreție depinde de biotransformarea cu citocrom P450 urmată de conjugare în faza a II-a, este determinată de prima etapă (reacția cu citocrom P450).

### 32.2.1. Conjugarea cu acidul glucuronic (glucuronidarea)

Glucuronidarea este o cale majoră de biotransformare a compușilor xenobiotici la mamifere, cu excepția felinei. Pentru a forma glucuronide, acidul glucuronic este activat printr-un șir de reacții. Premergătorul acestor reacții este 1-fosfatul de glucoză care, sub acțiunea uridintrifosfatului (UTP), se transformă în  $\alpha$ -glucozo-uridin difosfat (UDPG) ce se oxidează în acid uridindifosfo- $\alpha$ -D-glucuronic (AUDPG). Substratul nucleofil R-XH atacă centrul electofil al AUDPG. În procesul reacției are loc inversarea configurației atomului C-1 din AUDPG, de aceea se formează numai  $\beta$ -glucuronide. Reacția este catalizată de o enzimă din grupul transferazelor (UGT), localizată în ficat și în alte țesuturi (rinichi, intestin, piele etc.):

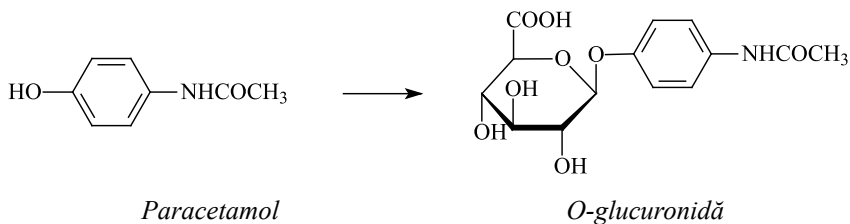
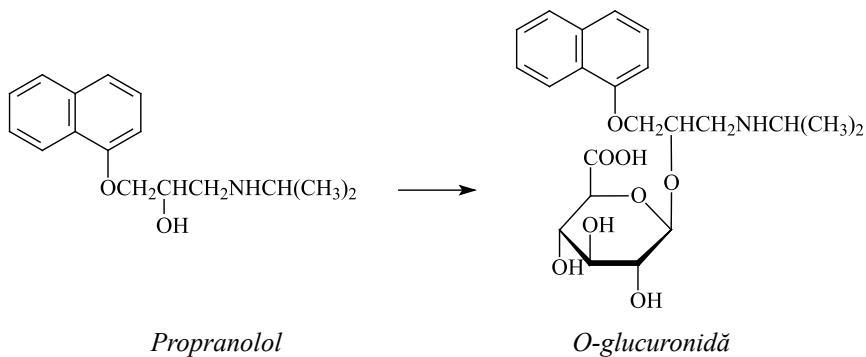


Centrul, la care se produce glucuronidarea, este în general un heteroatom nucleofil bogat în electroni (O, N sau S). De aceea, substraturile pentru glucuronidare conțin grupe funcționale cum sunt alcoolii alifatici și fenolii (care formează esteri O-glucuronide), acizii carboxilici (care formează esteri O-glucuronide), aminele aromatice și alifactice primare și secundare (care formează N-glucuronide) și grupele tiol (care formează S-glucuronide).

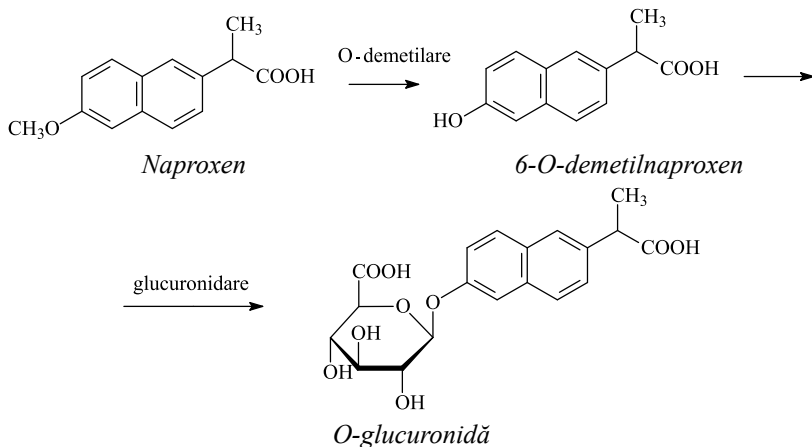
Pe lângă numeroși compuși xenobiotici, substraturile pentru glucuronidare includ mai mulți compuși endogeni (care au originea în organismele vii) cum sunt bilirubina, hormonii steroidieni și cei tiroidieni.

#### – **O-glucuronidarea**

O-glucuronidele se formează prin glucuronidarea grupelor hidroxil alcoolice și fenolice prezente în structura xenobioticelor sau apărute în procesul biotransformărilor din faza I a metabolismului. Sunt cunoscute diverse exemple de conjugare a substanțelor medicamentoase, care conțin grupe hidroxil alcoolice sau fenolice:

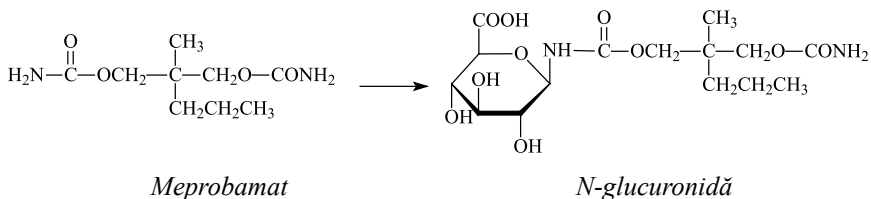


Conjugarea cu acidul glucuronic are loc mai frecvent cu produsele din faza I a biotransformărilor, de exemplu, naproxenul:



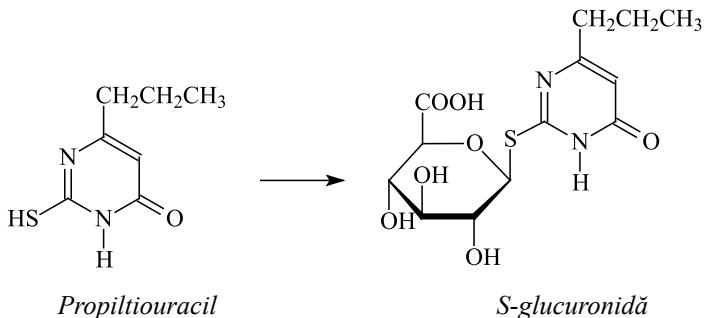
### – *N*-glucuronidarea

Formarea *N*-glucuronidelor are loc la conjugarea amidelor și imidelor cu aminele primare și secundare. În calitate de exemplu poate servi meprobamatul:



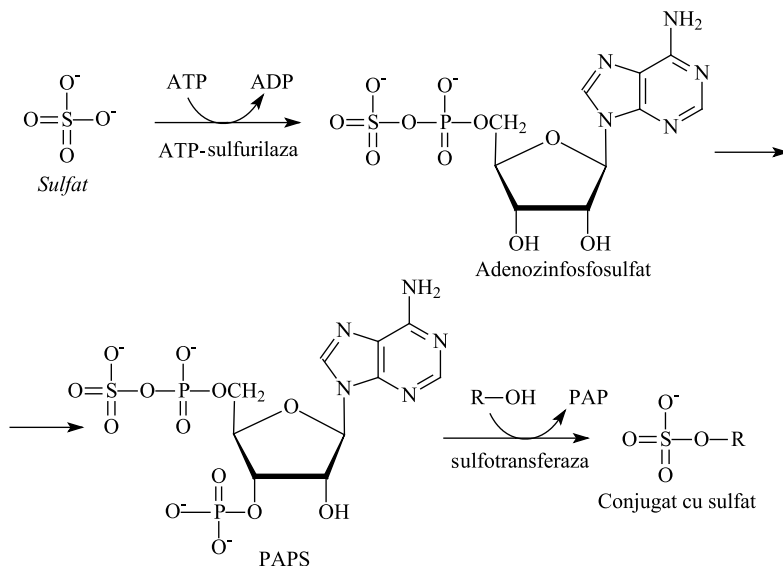
### – *S*-glucuronidarea

Acest proces de conjugare cu acidul glucuronic se întâlnește mai rar și numai în prezența grupelor tiol în componența substanțelor medicamentose, cum este propiltiouracilul:



### 32.2.2. Conjugarea cu acidul sulfuric (Sulfatarea)

Mulți dintre compușii xenobiotici și endogeni care suferă O-glucuronidare pot fi transformați și prin conjugare cu sulfat cu formarea de ester al acidului sulfuric foarte solubil în apă. Reacția este catalizată de enzime numite sulfotransferaze, prezente în ficat, rinichi, tractul gastrointestinal etc. Cofactorul pentru reacție este 3'-fosfoadenozin-5'-fosfosulfatul (PAPS). Conjugarea cu sulfat a alcoolilor alifatici și a fenolilor, R – OH, decurge astfel:



Conjugarea cu sulfat implică transferul unei grupe sulfonat ( $\text{SO}_3^-$ ), nu sulfat ( $\text{SO}_4^-$ ), de la PAPS la compusul xenobiotic. Termenii utilizați în mod obișnuit, sulfatare și conjugare cu sulfat, vor fi utilizați în continuare, deși sulfonare și conjugare cu sulfonat sunt mai corecți. Sulfatarea nu este limitată la fenoli și alcooli alifatici (produși deseori în faza I de biotransformare), deși aceștia reprezintă grupul cel mai numeros de substraturi pentru sulfotransferaze. Anumite amine aromatice, cum sunt anilina și 2-amino-naftalina, pot suferi conjugare cu sulfat la sulfamații corespunzători.

Exemple de compuși xenobiotici și endogeni sulfatați fără biotransformare prealabilă de enzimele din faza I sunt: alcoolii primari (etanol, polietilenglicoli), alcoolii secundari (2-butanol, colesterol), fenoli (fenol, naftol), aminele alifactice și aromatice (anilina, 2-aminonaftalina). Un număr și mai



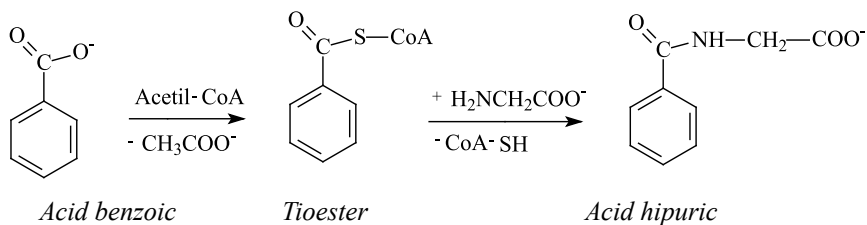
mare de compuși xenobiotici sunt sulfatați după ce grupul hidroxil este expus sau introdus în timpul fazei I a biotransformării.

Sursa principală de sulfat necesară pentru sinteza PAPS provine din cisteină, printr-o secvență complexă de oxidare. Deoarece concentrația de cisteină liberă este limitată, concentrațiile celulare de PAPS ( $\sim 75 \mu\text{M}$ ) sunt mult mai mici decât cele de UDP-acid glucuronic ( $\sim 350 \mu\text{M}$ ) și glutation ( $\sim 10 \text{mM}$ ). Concentrația mică de PAPS limitează capacitatea de sulfatare a compușilor xenobiotici. În general, *sulfatarea este o cale cu afinitate mare, dar capacitate mică de conjugare a compușilor xenobiotici, în timp ce glucuronidarea este o cale cu afinitate scăzută, dar capacitate mare.*

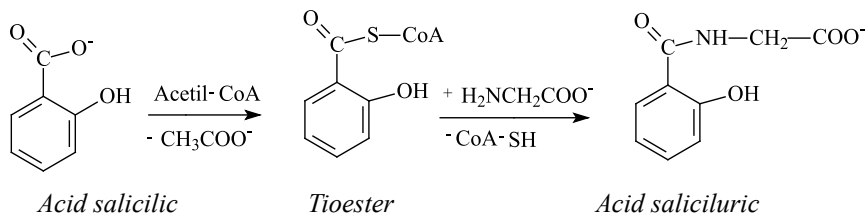
### 32.2.3. Conjugarea cu aminoacizi

Conjugarea cu  $\alpha$ -aminoacizii este caracteristică pentru xenobiotice și metaboliti din faza I de biotransformare, care conțin grupe carboxil. Această cale implică conjugarea compușilor xenobiotici ce conțin o grupă carboxil cu gruparea amină a unor aminoacizi ca glicina, glutamina și taurina.

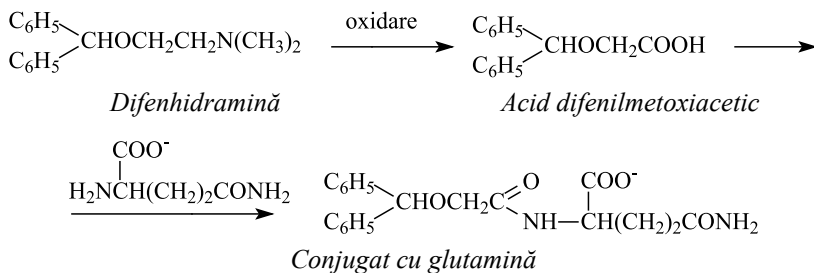
Prima reacție de biotransformare descoperită a fost conjugarea acidului benzoic cu glicină pentru a forma acid hipuric, în 1842. Reacția decurge printr-un mecanism ping-pong. Prima etapă implică transformarea acidului benzoic într-un tioester acil-CoA, cu eliminarea ionului acetat. A doua etapă constă în formarea unei legături amidice cu aminoacidul acceptor, cu regenerarea coenzimei A. Substraturile pentru conjugarea cu aminoacizi sunt limitate la unii acizi alifatici, aromatici și heteroaromatici:



Substraturile principale pentru astfel de reacții sunt acizii aromatici și alchilaromatici. Metabolitul principal al acidului salicilic este conjugatul cu glicina:



Conjugarea cu glutamine se întâlnește mai rar, fiind observată în cazul dimedrolului. Acidul difenilmetoxiacetic, metabolitul din faza I de biotransformare a dimedrolului (difenhidramină), participă la conjugare cu glutamina:

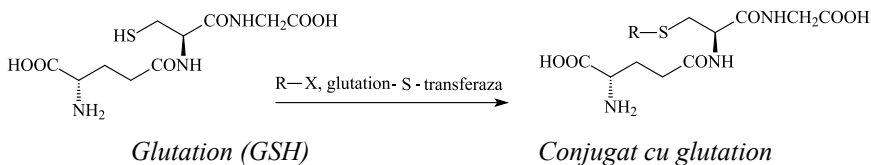


Capacitatea compușilor xenobiotici de a suferi conjugare cu aminoacizi depinde de dificultatea sterică în jurul grupei carboxilice și de substituții la inelul aromatic sau la catena laterală alifatică. Compușii obținuți prin conjugarea cu aminoacizi sunt eliminați, în special, prin urină.

Pe lângă glicină, glutamină și taurină există și alți aminoacizi acceptori pentru conjugarea cu compuși xenobiotici. Conjugarea compușilor xenobiotici ce conțin grupare acid carboxilic este o alternativă la glucuronidare. Conjugarea cu aminoacizi este o reacție de detoxifiere, în timp ce glucuronidarea lor produce acilglucuronide potențial toxice.

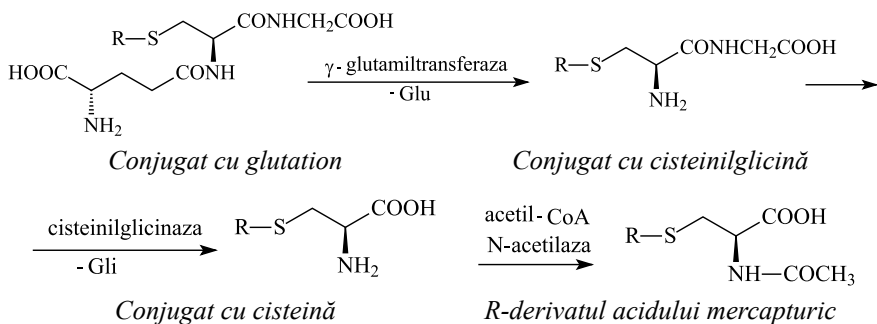
### 32.2.4. Conjugarea cu glutation

Este o reacție de conjugare a compușilor xenobiotici cu glutation, o tripeptidă formată din glicină, cisteină și acid glutamic (ultimul fiind legat de cisteină prin gruparea  $\gamma$ -carboxil și nu prin gruparea obișnuită  $\alpha$ -carboxil). Acest tip de conjugare este fundamental diferit de conjugarea cu alți aminoacizi, deoarece compușii obținuți sunt tioeteri, care se formează prin atacul nucleofil al anionului tiolat  $\text{GS}^-$  al glutationului la un atom de carbon electrofil din compusul xenobiotic. Glutacionul poate conjuga și compuși xenobiotici care conțin heteroatomi electrofili. Conjugarea compușilor xenobiotici cu glutation este catalizată de o familie de enzime, glutation S-transferaze, prezente în aproape toate țesuturile, cu concentrații mai mari în ficat, intestin, rinichi etc.



Substraturile pentru conjugarea cu glutation au trei caracteristici comune: sunt hidrofobe, conțin un atom electrofil și reacționează neenzimatic cu glutationul cu viteză măsurabilă. Enzima mărește viteza de reacție prin deprotonarea GSH la  $GS^-$ . Concentrația de glutation în ficat este foarte mare (~ 10 mM), de aceea conjugarea neenzimatică a anumitor compuși xenobiotici poate fi semnificativă. Substraturile pentru conjugarea cu glutation pot fi împărțite în două categorii: suficient de electrofile pentru a fi conjugate direct și care înainte de a fi conjugate trebuie mai întâi biotransformate într-un metabolit electrofil. A doua grupă de substraturi include intermediari reactivi produși în timpul fazelor I sau II de biotransformare, cum sunt oxiranii (oxizii arenelor și epoxizii alchenelor), ioni nitreniu, ioni carboniu și radicali liberi. Reacțiile de conjugare pot fi împărțite în două categorii: reacții de substituție, în care glutationul dislocuiește o grupare atrăgătoare de electroni, și reacții de adiție, în care glutationul este adiționat la o dublă legătură activată sau la un sistem de inele tensionat.

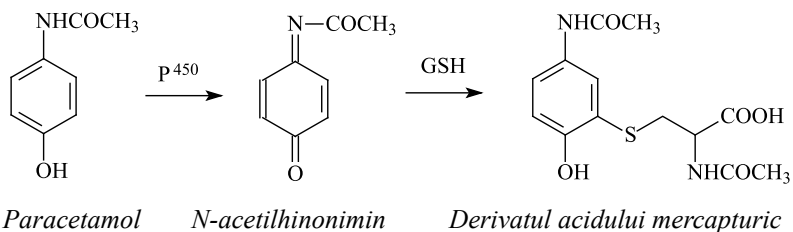
Metaboliții conjugați cu glutation se elimină greu din organism, dar suferă o serie de transformări enzimatice. Inițial se elimină acidul glutamic și se formează derivatul S-substituit al cisteinil-glicinei. Apoi se elimină glicina și prin acetilarea cisteinei se formează derivatul S-substituit al N-acetil-cisteinei, care se elimină din organism:



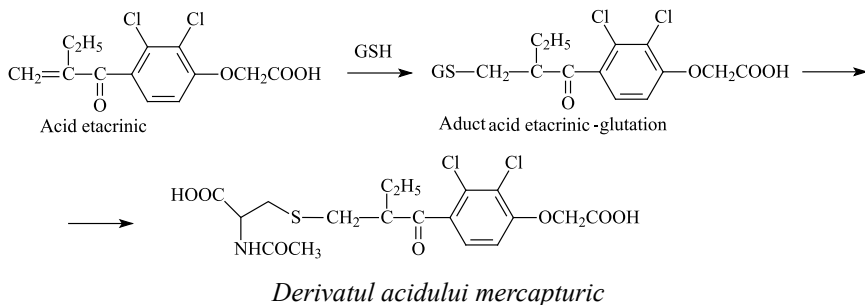
Compușii conjugați cu glutation formați în ficat pot fi excretați în bilă sau în urină.

Conjugarea cu glutation reprezintă o reacție de detoxifiere importantă, deoarece compușii electrofile sunt specii potențial toxice, care se pot lega de specii nucleofile importante cum sunt proteinele și acizii nucleici, producând deteriorarea celulelor și mutații genetice. Toate enzimele implicate în biotransformarea compușilor xenobiotici au potențialul de a genera intermediari reactivi, din care cea mai mare parte sunt detoxificați într-o oarecare

măsură prin conjugare cu glutation. În urma metabolismului oxidativ al paracetamolului cu sistemul citocrom P450 se formează N-acetilhinonimin – metabolit foarte toxic, rapid inactivat prin conjugare cu glutation (GSH).



Adiția glutationului la o dublă legătură C=C este facilitată și de prezența în apropiere a unei grupări atrăgătoare de electroni, deci substraturile pentru această reacție conțin în mod obișnuit o legătură dublă lângă -CN, -CHO, -COOR sau -COR. Dubla legătură din preparatul diuretic – aciduletacrinic, este vecină cu o grupă carbonil atrăgătoare de electroni și suferă cu ușurință o reacție de adiție cu glutation:



### 32.2.4. Acetilarea

N-acetilarea este o cale majoră de biotransformare pentru compușii xenobiotici care conțin o amină aromatică (R-NH<sub>2</sub>) sau o grupare hidrazină (R-NH-NH<sub>2</sub>), transformate la amide aromatice (R-NH-COCH<sub>3</sub>) și hidrazide (R-NH-NH-COCH<sub>3</sub>). Compușii xenobiotici care conțin amine alifatic primare sunt rareori substraturi pentru N-acetilare. Ca și metilarea, N-acetilarea maschează o amină cu o grupare neionizabilă, astfel încât mulți metaboliți N-acetilați sunt mai puțin solubili în apă decât compușii de la care provin.

N-acetilarea compușilor xenobiotici este catalizată de enzime numite transferaze (N-acetil-transferaze) și necesită drept cofactor acetil-coenzima

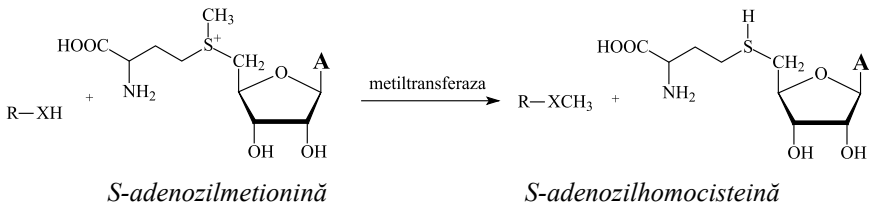


Funcția principală a procesului de acetilare este minimalizarea activității farmacologice și detoxifierea. Reacția de acetilare prezintă interes farmacologic și toxicologic de aceea că există o largă variabilitate individuală a vitezei de acetilare la diferite organisme, determinată genetic și numită *polimorfism determinat genetic*.

### 32.2.5. Metilarea

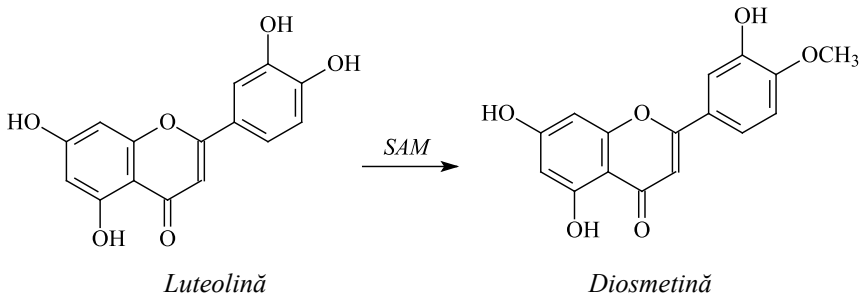
Metilarea este o cale comună, dar minoră, de biotransformare a compușilor xenobiotici, catalizată de enzime numite *transferaze*. Metilarea diferă de cele mai multe dintre reacțiile din faza a II-a, deoarece în general micșorează solubilitatea în apă a compușilor xenobiotici și maschează grupele funcționale care pot fi conjugate de alte enzime din faza a II-a. O excepție de la această regulă este N-metilarea compușilor care produc ioni de amoniu cuaternari, solubili în apă și excretați rapid.

Cofactorul pentru metilare este *S-adenozilmetionina (SAM)*. Grupa metil legată de ionul sulfoniu în SAM este transferată compușilor xenobiotici și endogeni prin atacul nucleofil al unui heteroatom bogat în electroni (O, N sau S):

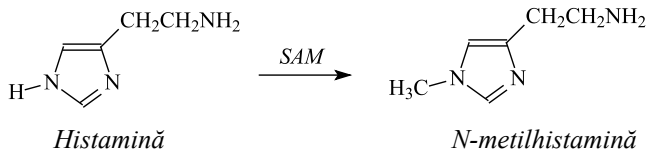


În consecință, grupele funcționale implicate în reacțiile de metilare sunt fenoli, amine alifaticе și aromatice și tioli. Metalele pot fi și ele metilate. Mercurul anorganic și arsenul pot fi ambele dimetilate, iar seleniul poate fi trimetilat. Unii compuși xenobiotici și endogeni, care suferă O-, N- sau S-metilare, sunt prezentați în continuare.

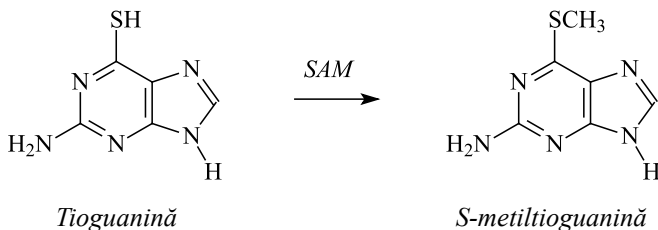
Reacția de **O-metilare** este răspândită în seria bioflavonoidelor, de exemplu, luteolina:



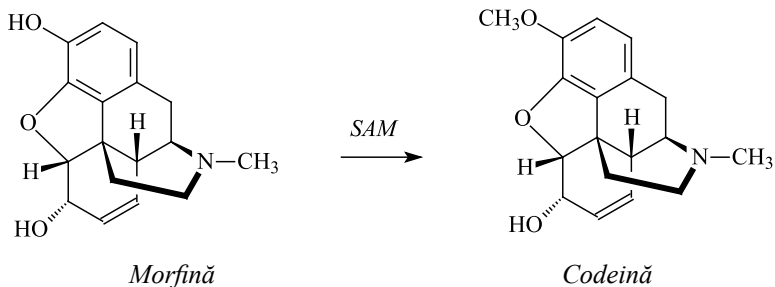
**N-metilarea** poate fi demonstrată pe exemplul histaminei:



**S-metilarea** este o reacție de metilare a grupelor tiolice ce duce la micșorarea toxicității și la formarea metaboliților ușor excretabili, ca în cazul tioguaninei:



Reacția de metilare este un proces de detoxifiere, deoarece majoritatea metaboliților metilați au o activitate farmacologică redusă în comparație cu xenobiotul inițial. O excepție de modificare a activității este întâlnită la metilarea morfinei (analgesc opioid) cu formarea codeinei care are proprietăți analgezice mult mai slabe decât morfina, dar este mai avantajoasă decât aceasta în privința acțiunii antitusive:



### 32.3. Metabolismul și proiectarea medicamentelor. Promedicamente

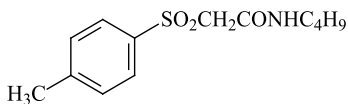
Unul dintre aspectele interesante, bazate pe cunoașterea căilor de transformări metabolice, este proiectarea medicamentelor cu proprietăți specifice. Proiectarea unor astfel de medicamente are ca scop atingerea anumitor obiective – creșterea biodisponibilității medicamentelor atunci

când se administrează, creșterea (sau, dimpotrivă, reducerea) duratei acțiunii și eficacității, reducerea efectelor secundare toxice, eliminarea gustului neplăcut etc.

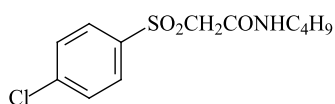
Pentru a crește durata acțiunii medicamentului trebuie modificată structura astfel încât să se înlocuiască grupurile reactive cu grupuri mai puțin reactive și astfel să se reducă rata metabolică.

N-dezalchilarea este realizată cel mai ușor atunci când o grupare metil este atașată la atomul de azot. Înlocuirea unei grupe metil cu o grupă terț-butil poate preveni complet această cale de biotransformare.

Hidroxilarea oxidativă a unui inel aromatic poate fi redusă semnificativ sau chiar împiedicată prin înlocuirea grupărilor donatoare de electroni legate de inel cu grupări atrăgătoare de electroni. Ca exemplu pot servi medicamentele antidiabetice tolbutamida și clorpropamida. O creștere a stabilității metabolice a clorpropamidei se reflectă prin creșterea timpului de înjumătățire plasmatică (35 ore comparativ cu 7 ore în tolbutamidă):



*Tolbutamidă*

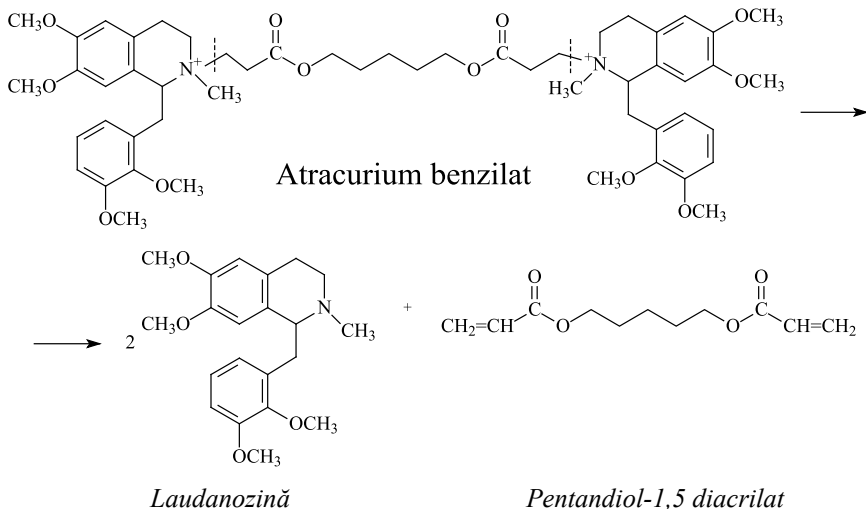


*Clorpropamidă*

Grupările esterice, ușor hidrolizabile, din structura medicamentului pot fi înlocuite cu grupări amidice mai rezistente la hidroliză. Totuși, o astfel de modificare poate duce la o schimbare a acțiunii farmacologice. Un exemplu bine cunoscut al unei astfel de schimbări îl reprezintă anestezicul novocaina și novocainamida – medicament antiaritmic. O creștere a ratei proceselor metabolice poate fi realizată și prin introducerea unor grupări labile metabolice (de exemplu, grupări esterice) în structura substanței medicamentoase.

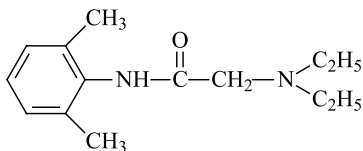
Utilizarea compușilor biologic activi care metabolizează intensiv este una dintre modalitățile de a crea medicamente netoxice. Avantajul acestor medicamente este timpul de înjumătățire scurt, ceea ce este deosebit de important pentru medicamentele utilizate pentru anestezie. Un exemplu al unui astfel de medicament este *atracurium benzilat*, anestezic și miorelaxant. Într-un mediu apos, substanța scindează ca bază de amoniu cuaternară conform legăturilor indicate în schema de reacție printr-o linie punctată, cu formarea unei amine terțiare (laudanozină) și a esterului nesaturat pentandiol-1,5 diacrilat:



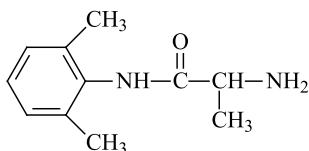


Metaboliții rezultați sunt compuși netoxici. Atracuria este scindată într-o manieră non-enzimatică la temperatura corpului și valori fiziologice ale pH-ului, ceea ce este deosebit de important în cazurile în care activitatea sistemelor enzimatice metabolizante este redusă atunci când ficatul și rinichii sunt afectați. Administrarea intravenoasă a unei soluții apoase a medicamentului asigură stadiul chirurgical al anesteziei, care durează 30 de minute.

Modificarea căilor metabolice poate fi utilizată pentru a proiecta analogi de medicamente care nu au efecte secundare nedorite. S-a observat că în timpul trecerii prin ficat are loc mono- și di- N-deetilarea lidocainei, iar acești metaboliți au un efect convulsiv și anemic. Prin înlocuirea grupării dietilamino cu o grupare amino s-a obținut medicamentul antiaritmie *tocainida*, pentru care aceste căi de biotransformare nu sunt caracteristice și care nu prezintă efectele secundare corespunzătoare:



*Lidocaină*

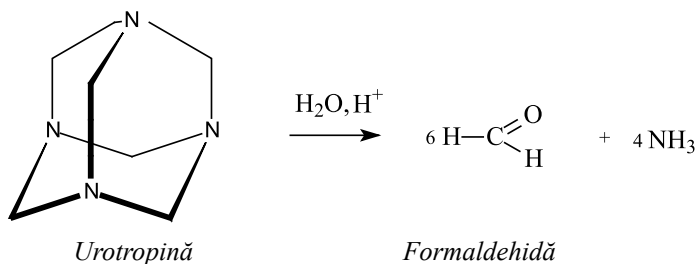


*Tocainidă*

Studierea obiectivă a metabolismului subliniază o altă tendință a farmacologiei moderne – crearea promedicamentelor (prodrug).

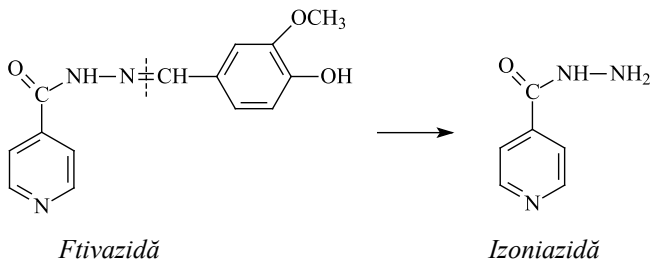
Un **promedicament** sau un **prodrug** este un medicament metabolizat la o formă farmacologic activă doar după ce este administrat în organism. Aceste tipuri de medicamente sunt de obicei utilizate datorită modului superior de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție. Promedicamentele sunt concepute astfel încât să aibă o biodisponibilitate superioară comparativ cu formele farmacologic active, fiind, de exemplu, mai bine absorbite la nivel intestinal decât acestea.

Din punct de vedere istoric, primul prodrug poate fi considerat *urotropina*, elaborată de firma Schering încă în 1899. În tractul urinar, sub influența unui mediu slab acid, urotropina este scindată pentru a elibera formaldehida – medicament pentru tratamentul tractului urinar:

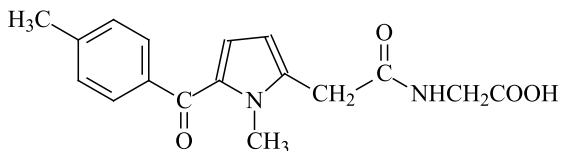


Promedicamentele sunt sintetizate pentru atingerea unui obiectiv specific. Astfel de obiective pot fi o reducere a toxicității medicamentului, îmbunătățirea biodisponibilității, gustului, realizarea specificității la locul de acțiune etc.

Pentru a reduce toxicitatea medicamentelor active cu efecte secundare nedorite s-au creat promedicamente mai bine tolerate de către pacienți datorită transformării graduale metabolice a promedicamentului în principiul activ. Un exemplu bine cunoscut este *ftivazida* – preparat antituberculos. Scindarea treptată a legăturii imine din ftivazidă în organism duce la eliberarea unui agent antituberculos mai puternic, *izoniazidă*, reducând frecvența și severitatea efectelor secundare care se manifestă atunci când se administrează nemijlocit izoniazida:



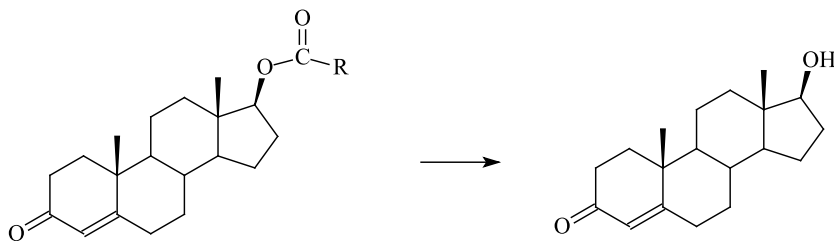
Produsele promedicale sunt de asemenea concepute pentru a prelungi acțiunea unui medicament eliberat prin biotransformare lentă din compusul original. Lansarea lentă și durata acțiunii sunt adesea realizate prin hidroliza unei legături de amidă sau ester în structura precursorului. În același timp este posibilă creșterea concomitentă a timpului de expunere a medicamentului în organism timp de câteva ore sau chiar săptămâni. De exemplu, utilizarea promedicamentului *tolmetin-glicină* sporește timpul de înjumătățire a agentului antiinflamator nesteroidian *tolmetina* de la 1 la 9 ore:



*Tolmetin-glicină*

Amestecul de esteri ai testosteronului (propionat de testosteron, fenilpropionat, izocaproonat și caproonat) are o rată diferită de absorbție și eliberare a testosteronului ca urmare a hidrolizei, ceea ce asigură o dezvoltare rapidă a efectului și efectul pe termen lung (până la 4 săptămâni).

Propionatul de testosteron este hidrolizat cel mai rapid, acțiunea durează aproximativ o zi. Fenilpropionatul și izocaproonatul se hidrolizează încet, acțiunea lor durează până la două săptămâni, iar hidroliza testosteronului caproonat se desfășoară și mai lent.

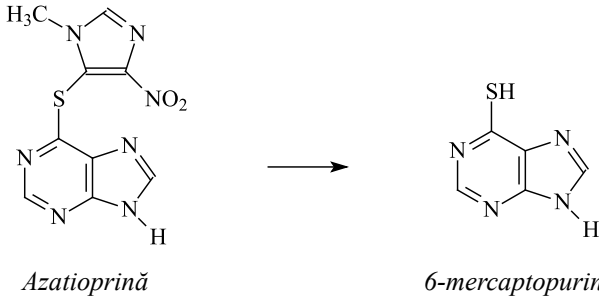


*Esteri de testosteron*



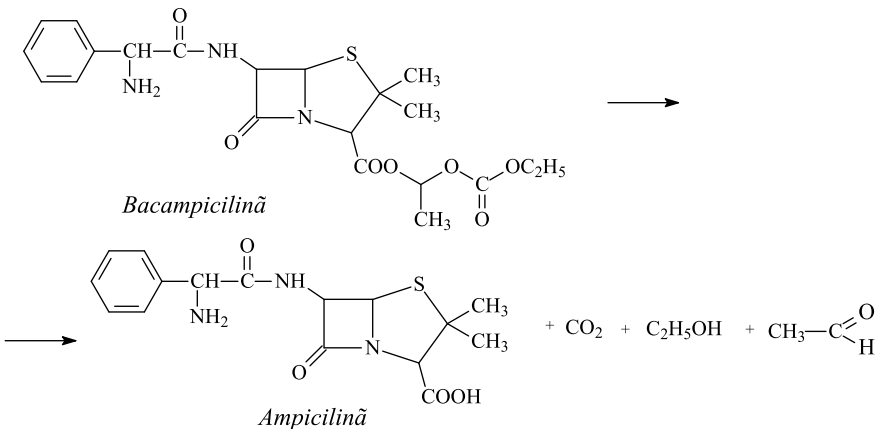
*Testosteron*

Agentul imunosupresiv 6-mercaptapurina este eliminat rapid din organism și, prin urmare, nu poate oferi un efect stabil de lungă durată. Azatioprina, un derivat imidazolic al 6-mercapto-purinei, este scindată lent în organism prin legătura C-S (care este facilitată de prezența grupării nitro cu acceptor de electroni în inelul imidazolic), menținând reținerea pe termen lung a 6-mercaptapurinei, ce oferă acestui medicament un efect imunosupresiv mai pronunțat:

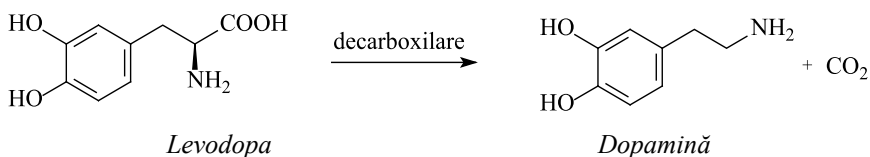


Transportul medicamentelor prin membrană depinde de solubilitatea lor în apă și lipide. Dacă substanța medicamentoasă este bine solubilă în apă ea nu penetrează membrana și dacă este prea lipofilă – nu părăsește membrana. Multe preparate sunt slab absorbite în tractul gastrointestinal și au o biodisponibilitate scăzută. Pentru a crește absorbția este necesar ca natura hidrofilă și lipofilă a medicamentului să fie echilibrată. Pentru a crește biodisponibilitatea unui preparat activ, acesta este modificat cu un grup purtător, obținându-se un promedicament cu o capacitate mărită de penetrare a membranelor.

Ampicilina, un antibiotic din grupul penicinelor sintetice, este slab absorbit în tractul gastrointestinal, iar la administrarea pe cale orală biodisponibilitatea este de 40 %. Cantități semnificative de antibiotic rămân în tractul digestiv, creând o amenințare la adresa microflorei. Bacampicilina, derivat esteric de ampicilină, se absoarbe bine, biodisponibilitatea fiind de 98% și, prin urmare, efectul toxic asupra tractului gastrointestinal este redus. Precursorul medicamentos bacampicilina se metabolizează în organism cu formarea ampicilinei, dioxidului de carbon, etanolului și acetaldehidei:



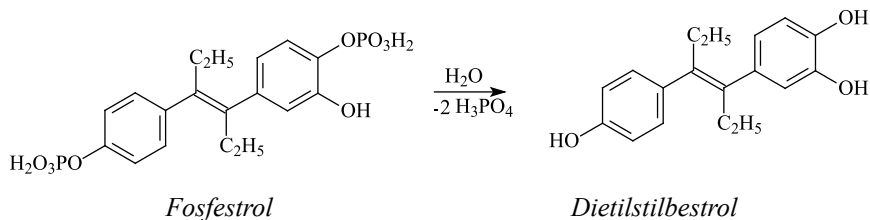
Boala Parkinson este cauzată de deficiența de dopamină în sistemul nervos central. Neuromediatorul dopamina nu penetrează bariera hema-toencefalică, ceea ce nu permite compensarea deficienței sale prin admi-nistrarea directă. Pentru a rezolva această problemă a fost creat prepa-ratul levodopa – preparat  $\alpha$ -aminoacidic transformat prin decarboxilare în dopamină. Levodopa penetrează bariera hema-toencefalică în creier, utilizând un sistem special de transport, și este decarboxilată în creier, sub influența enzimei dopa-decarboxilază:



O problemă foarte dificilă în proiectarea promedicamentelor este elaborarea medicamentelor specifice la nivel local. Ideal ar fi de a crea un prodrug care să elibereze substanța activă numai la organul țintă, sarcină extrem de dificilă. O descoperire în acest domeniu poate fi considerată crearea *aciclovirului* – agent antiviral, transformat într-o substanță activă în celulele infectate cu virus.

Enzima viruso-specifică *timidinchinaza* fosforilează aciclovirul în mono-, di- și trifosfat – adevăratul medicament. Trifosfatul de aciclovir interacționează cu ADN-polimeraza virală și este încorporat în ADN. Se formează ADN-ul virusului „defect”, ceea ce duce la suprimarea replicării noilor generații de virusuri. Trifosfatul de aciclovir nu afectează negativ celulele sănătoase.

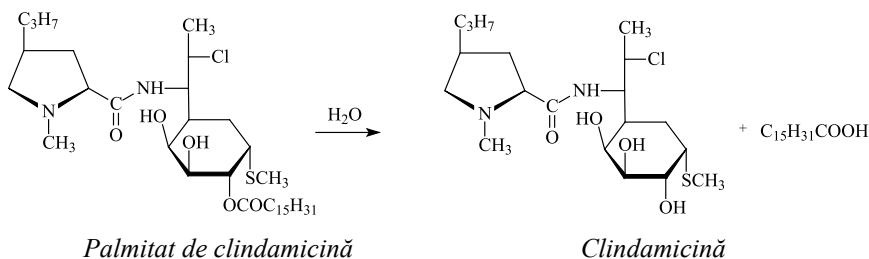
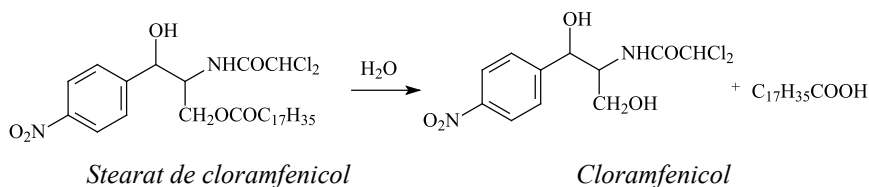
Celulele tumorale sunt caracterizate printr-un conținut mai mare de fosfataze decât cele normale. Dietilstilbesterol difosfatul (fosfestrol), care penetrează țesutul tumoral, este hidrolizat prin defosforilare cu fosfataza acidă pentru a forma dietilstilbesterol cu efect citostatic.



Mirosul și gustul sunt, de asemenea, aspecte importante ale medica-

mentelor, deoarece cele cu gust și miros neplăcut nu sunt agreate de către pacienți, în special de copii. Acizii grași cu aromă ușoară sunt adesea utilizați pentru a modifica astfel de medicamente. De exemplu, antibioticele cloramfenicol, clindamicina au un gust amar, ceea ce limitează utilizarea lor în terapia pediatrică. Esterii stearat de cloramfenicol și palmitatul de clindamicină nu manifestă gust amar și au și o biotoleranță ridicată.

În organism, aceste promedicamente sunt metabolizate prin hidroliza legăturii esterice cu eliberarea medicamentului activ:



### 32.4. Importanța biotransformării medicamentelor în medicină și farmacie

Substanțele medicamentoase administrate în organism sunt metabolizate prin sisteme enzimactice speciale, localizate în celulele organelor precum ficatul, rinichii, plămâni. În seriile reacțiilor metabolice ulterioare, medicamentele solubile în lipide se transformă în produse mai polare, hidrofile, ceea ce facilitează excreția lor din organism. Metabolitul poate interveni în procesele normale și patologice, furnizând un efect favorabil sau nefavorabil asupra organismului uman și animal.

Viteza și direcția de biotransformare a medicamentelor depind de durata circulației lor în organism și de proprietățile farmacologice, fapt ce influențează efectul terapeutic final și care trebuie luat în considerare la elaborarea strategiilor de utilizare a acestora.

Importanța practică a studierii metabolismului medicamentelor constă în posibilitatea de a clarifica următoarele probleme:

- capacitatea medicamentului de a participa la biotransformare în organism;
- structura chimică a metaboliților și succesiunea transformării lor reciproce;
- sistemele corpului răspunzătoare de metabolizarea medicamentelor;
- metaboliții cu activitate terapeutică și / sau toxicitate;
- interacțiunea metabolitului cu alte medicamente și metaboliții lor utilizați în terapie.

Metodele fizico-chimice de înaltă rezoluție pentru studiul substanțelor, în special combinația cromatografică și spectrală, fac posibilă nu numai stabilirea structurilor metaboliților, ci și evaluarea caracteristicilor subtile ale funcționării lor în sistemele vii. Căile de metabolizare a medicamentului în organism sunt determinate de structura chimică, iar studiul lor este o problemă complexă și în același timp extrem de fascinantă chimic, biologic, farmaceutic și medical.

Studiul căilor de transformare metabolică a medicamentelor oferă cheia înțelegerii mecanismului efectelor lor directe și secundare și servește ca bază științifică pentru crearea de noi medicamente cu proprietăți farmacologice dorite și o mai mare siguranță.

## BIBLIOGRAFIE

1. Barbă N., Dragalina G., Vlad P. Chimie organică. Chișinău: Editura Știința, 1997.
2. Ciorănescu E. Medicamente de sinteză. București: Editura tehnică, 1966.
3. Dinu V., Truția E., Popa-Cristea E., Popescu A. Biochimie medicală (mic tratat). București: „Editura medicală”, 1997.
4. Iovu M. Chimie organică. București: Editura didactică și pedagogică, 1999.
5. Nenițescu C.D. Chimie organică. București: Editura didactică și pedagogică, 1980, vol. 1,2.
6. Nenițescu C.D. Chimie organică. București: Regia autonomă Monitorul oficial, 2015, vol. 1.
7. Radu S. Chimie organică. Craiova: Editura SITECH, 2009, vol. 2.
8. Tiukavkina N., Baukov I., Rucikin V. Chimia bioorganică. Chișinău: „Lumina”, 1992.
9. Zaharia V. Chimie organică. Cluj-Napoca: Editura medicală universitară, 2016, vol. 1.
10. Белобородов В.Л., Зарубян С.Э., Лузин А.П., Тюкавкина Н.А. Органическая химия, основной курс, 1, Москва: Дрофа, 2008.
11. Белобородов В.Л., Зарубян С.Э., Лузин А.П., Тюкавкина Н.А. Органическая химия, специальный курс, 2. Москва: Дрофа, 2008.
12. Вартанян Р.С., Синтез основных лекарственных средств. Москва: Медицинское информационное агенство, 2005.
13. Вацуро К.В., Мищенко Г.Л. Именные реакции в органической химии. Москва: Издательство «Химия», 1976.
14. Гауптман, Ю.Грефе, Х.Ремане. Органическая химия. (Пер. с нем), Москва: «Химия», 1979.
15. Матъе Ж., Панико Р., Вейли-Рейнали Ж. Изменение и введение функций в органическом синтезе (Пер. с фр.). Москва: Издательство «Мир», 1980.
16. Миронов В.А., Янковский С.А. Спектроскопия в органической химии. Москва: «Химия», 1985.
17. Моррисон Р., Бойд Р. Органическая химия (Пер. с англ.). Москва: „Мир”, 1974.



18. Нейланд О.Я.. Органическая химия. Москва: „Высшая школа”, 1990.
19. Овчинников Ю. Биоорганическая химия. Москва: „Просвещение”, 1987.
20. Тюкавкина Н., Бауков Ю. Биоорганическая химия. Москва: „Медицина”, 2011 г.
21. Шрайнер Р., Фьюзон Р. Идентификация органических соединений. (Пер. с англ.). Москва: Издательство «Мир», 1983.