UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

Facultatea Chimie și Tehnologie Chimică

Departamentul Chimie

IACOB GUȚU

COMPUȘII HETEROCICLICI: SINTEZE, REACȚII ȘI APLICAȚII

Aprobat de
Consiliul Calității al USM

Chișinău, 2024
Editura USM

CZU 547.7(075.8)
G 98

Recomandat de Departamentul Chimie și de
Consiliul Facultății Chimie și Tehnologie Chimică

Recenzenți:

***Angela Gurev**, doctor în chimie, conferențiar universitar*

***Roman Rusnac**, doctor în chimie, cercetător științific superior*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NATIONALE A CARTII DIN REPUBLICA MOLDOVA

Guţu, Iacob.

Compuşii heterociclici: sinteze, reacţii şi aplicaţii / Iacob Guţu ; Universitatea de Stat din Moldova, Facultatea Chimie şi Tehnologie Chimică, Departamentul Chimie. – Chişinău : Editura USM, 2024. – 217 p. : fig., tab.

Bibliogr. la sfârşitul cap. – 50 ex.

ISBN 978-9975-62-781-8.

547.7(075.8)
G 98

© Ia. Guțu, 2024
© Editura USM, 2024

ISBN 978-9975-62-781-8

CUPRINS

Abrevieri 6
Cuvânt-înainte 7
1. Compușii heterociclici 8
1.1. Considerații generale 8
1.2. Clasificarea compușilor heterociclici 8
1.3. Nomenclatura compușilor heterociclici. 10
1.3.1. Nomenclatura Hantzsch-Widman 12
1.3.1.1. Sisteme monociclice saturate cu un singur heteroatom 13
1.3.1.2. Sisteme monociclice saturate cu doi sau mai mulți heteroatomi identici 14
1.3.1.3. Sisteme monociclice saturate cu doi sau mai mulți heteroatomi diferiți 14
1.3.1.4. Sisteme monociclice nesaturate 15
1.3.1.5. Atom de hidrogen indicat 16
1.3.1.6. Substituenți heterociclici 16
1.3.2. Nomenclatura de înlocuire (Nomenclatura în „a") 17
1.3.3. Sisteme heterociclice policiclice. 17
1.3.3.1. Asamblări de cicluri identice 17
1.3.3.2. Asamblări de cicluri neidentice 18
1.3.3.3. Sisteme heterociclice condensate cu inele benzenice . 19
1.3.3.4. Compuși cu două sisteme heterociclice condensate . . 20
1.3.3.5. Numerotarea atomilor în sistemele heterociclice condensate 20
1.3.3.6. Sisteme policiclice cu inele condensate, cu punte sau spiranice 21
1.3.4. Denumurea heterociclurilor substituite 22
1.4. Aromaticitatea compușilor heterociclici 24
1.4.1. Aromaticitatea heterociclurilor cu șase membri 25
1.4.2. Aromaticitatea heterociclurilor cu cinci membri 26
1.5. Analiza retrosintetică 27
1.6. Exerciții 30
1.7. Bibliografie 31

2. Heterocicluri cu trei și patru membri 33
2.1. Oxiranul 34
2.2. Tiiranul 41
2.3. Aziridina 42
2.4. Oxetanul 45
2.5. Tietanul 46
2.6. Azetidina 47
2.7. Exerciții 49
2.8. Bibliografie 50
3. Heterocicluri cu cinci membri și un heteroatom 52
3.1. Furanul 52
3.2. Tiofenul 59
3.3. Pirolul 62
3.4. Heterocicluri condensate cu inele benzenice 68
3.4.1. Indolul 69
3.4.2. Carbazolul 73
3.4.3. Izoindolul 74
3.4.4. Benzo[b]furanul 75
3.4.5. Benzo[b]tiofenul 76
3.5. Exerciții 77
3.6. Bibliografie 78
4. Heterocicluri cu cinci membri și doi sau mai mulți heteroatomi. Azolii 81
4.1. Pirazolul 82
4.2. Izoxazolul 86
4.3. Imidazolul 86
4.4. Oxazolul 90
4.5. Tiazolul 91
4.6. 1,2,4-Triazolul 92
4.7. 1,3,4-Oxadiazolul 95
4.8. Tetrazolul 96
4.9. Benzazolii 97
4.10. Exerciții 105
4.11. Bibliografie 106

5. Heterocicluri cu șase membri și un heteroatom 108
5.1. Piridina 108
5.2. Chinolina 119
5.3. Izochinolina 129
5.4. Piranul, sărurile de piriliu 133
5.5. Benzopiranul 136
5.6. Exerciții 141
5.7. Bibliografie 142
6. Heterocicluri cu șase membri și cu doi sau mai mulți heteroatomi 144
6.1. Pirimidina 144
6.2. 1,3,5-Triazina 153
6.3. Purina 161
6.4. Exerciţii 171
6.5. Bibliografie 172
7. Compuși heterociclici în agricultură 173
7.1. Erbicidele 173
7.2. Regulatorii de crestere 177
7.3. Fungicidele 178
7.4. Insecticidele 182
7.5. Exerciţii 185
7.6. Bibliografie 187
8. Produse farmaceutice heterociclice 188
8.1. Analgezicele 188
8.2. Materiale antialergice 189
8.3. Preparate antibacteriene și antibiotice 191
8.4. Exerciţii 201
8.5. Bibliografie 203
9. Coloranți heterociclici 204
9.1. Culoarea și structură chimică 204
9.2. Coloranți azoici 206
9.3. Coloranți indigoizi 210
9.4. Coloranți ftalocianinici 212
9.5. Coloranți reactivi 213
9.6. Exerciții 215
9.7. Bibliografie 217

ABREVIERI

Ac – acetil CH_3CO
Ac_2O – anhidrida acetică $(CH_3CO)_2O$
AcOH – acid acetic CH_3COOH
AcONa – acetat de sodiu CH_3COONa
B – bază (organică sau neorganică)
Bu – butil $CH_3(CH_2)_3$–
BuLi – butillitiu $CH_3(CH_2)_3$–Li
Cat. – catalizator
DMF – dimetilformamidă $HCON(CH_3)_2$
DTMT – disulfura de tetrametiltiuram $[(CH_3)_2NCSS]_2$
E^+ – electrofil
Et – etil C_2H_5
EtOH – etanol C_2H_5OH
EtONa – etilat de sodiu C_2H_5ONa
[H] – reducere
Het – substituent heterociclic
IGF – interconversia grupei funcționale
Me – metil CH_3–
MeI – iodometan CH_3I
Me_2SO_4 – sulfat de dimetil $(CH_3)_2SO_4$
MW – iradiere cu microunde
[O] – oxidare
OM – orbital molecular
Nu – nucleofil
$PhNO_2$ – nitrobenzen $C_6H_5NO_2$
$PhSO_2Cl$ – clorura acidului benzensulfonic $C_6H_5SO_2Cl$
$PhSO_3H$ – acid benzensulfonic $C_6H_5SO_3H$
Py – piridină C_5H_5N
Py·HCl – clorură de piridiniu $C_5H_5N{\cdot}HCl$
Ts – tosil *p*–$CH_3C_6H_4SO_2$–
TsOH – acid *p*–toluensulfonic $CH_3C_6H_4SO_3H$
Δ – încălzire

CUVÂNT-ÎNAINTE

Manualul didactic universitar **Compușii heterociclici: sinteze, reacții și aplicații** este destinat atât masteranzilor de la programul „Materiale avansate în chimie și biofarmaceutică”, cât și studenților anului II_L de la Facultatea Chimie și Tehnologie Chimică, care studiază disciplina ***Compușii heterociclici***. Cursul urmăreşte scopul să familiarizeze studenții și masteranzii cu cele mai importante clase de compuşi heterociclici utilizați în diferite domenii. De asemenea, aceștia urmează să ia cunoştinţă de metodele de obţinere, proprietăţile lor chimice şi domeniile de utilizare. Informaţia va fi utilă în activitatea ulterioară în calitate de chimist, în cea de cercetare sau în cea didactică. Lucrarea este o sursă valoroasă de material științific pentru cadrele didactice și studenți preocupați de activități sau de însușirea cunoștințelor la disciplinele și în domeniile de cercetare Chimia compușilor naturali, Biochimia, Chimia farmaceutică, Chimia bioorganică, Chimia alimentară etc., precum și pentru specialiștii din domeniile practice ale farmaceuticii, agriculturii etc.

Manualul cuprinde material referitor la structura și nomenclatura compușilor heterociclici, după care urmează câteva capitole care pun în evidență metodele generale de sinteză şi cele mai importante proprietăți chimice. Acestea sunt succedate de trei capitole în care este analizată succint utilizarea pe larg a compușilor heterociclici în medicină ca preparate farmaceutice, în agricultură ca pesticide și în industrie ca coloranți. La sfârșitul fiecărui capitol sunt plasate exerciții și o cuprinzătoare bibliografie.

Structurile heterociclice sunt frecvent întâlnite în natură, însă acești compuși nu au fost incluși în acest manual, dar doritorii îi pot consulta în manualul *Chimia compușilor naturali* (vol. 1,2), elaborat de autor.

Autorul speră că prezentul manual va contribui la aprofundarea cunoștințelor în domeniul compușilor heterociclici.

1. COMPUȘII HETEROCICLICI

1.1. Considerații generale

Compușii organici, adică cei care au în componența sa atomi de carbon, pot fi clasificați după strictura catenei în: **aciclici**, **ciclici** și **heterociclici** ***(fig. 1.1)***.

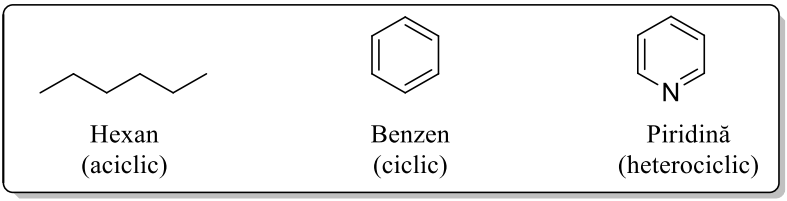


Fig. 1.1. *Compuși organici cu catenă aciclică, ciclică și heterociclică*

Compușii heterociclici sunt compuși organici cu o structură ciclică care conțin în ciclu, de rând cu atomi de carbon, cel puțin un atom de altă natură, de exemplu O, N, S etc. Un **heteroatom** (din greaca veche *heteros* – diferit) este definit orice alt atom în afară de carbon prezent în ciclu.

1.2. Clasificarea compușilor heterociclici

Varietatea compușilor heterociclici este foarte vastă și depinde de mai mulți factori.

• **Dimensiunea ciclului,** adică de numărul atomilor în ciclu. Cele mai studiate cicluri conțin cinci sau șase atomi, fapt legat de stabilitatea acestora ***(fig. 1.2)***. Cu toate acestea, sunt cunoscuți mulți compuși heterociclici cu un număr diferit de atomi decât cinci sau șase.

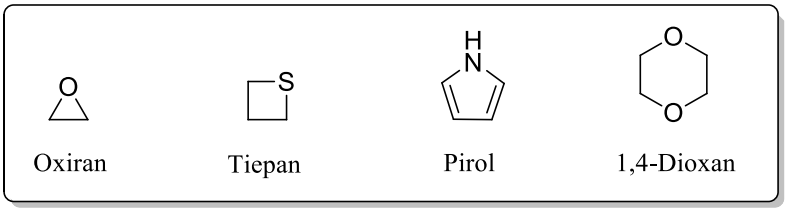


Fig. 1.2. *Compuşi heterociclici cu 3, 4, 5, şi 6 membri în ciclu*

• **Natura heteroatomilor** dintr-o moleculă. În calitate de heteroatom poate fi oricare element capabil să formeze cel puțin două legături chimice, totuși cele mai răspândite heterocicluri sunt cele cu azot, oxigen și sulf.

• **Numărul heteroatomilor**. Sunt cunoscuți compuși heterociclici cu un heteroatom, cu doi sau mai mulți heteroatomi identici sau diferiți ***(fig. 1.3)***.

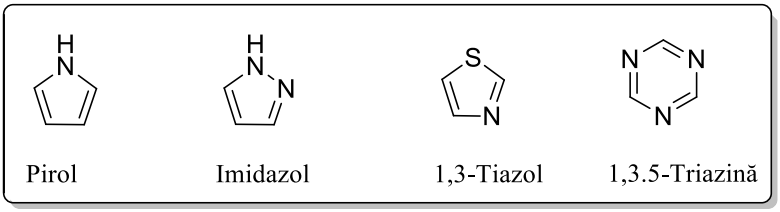


Fig. 1.3. *Compuşi heterociclici cu un număr deferit de heteroatomi*

• **Numărul de cicluri**, care poate fi unul sau mai multe; ciclurile pot fi izolate sau condensate ***(fig. 1.4)***.

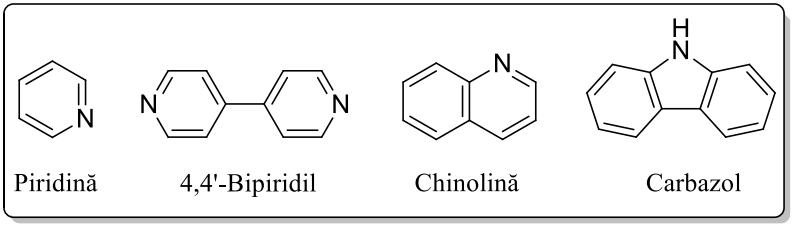


Fig. 1.4. *Compuşi heterociclici cu un număr diferit de cicluri*

• **Gradul de saturare** – se deosebesc heterocicluri saturate, nesaturate sau aromatice ***(fig. 1.5)***.

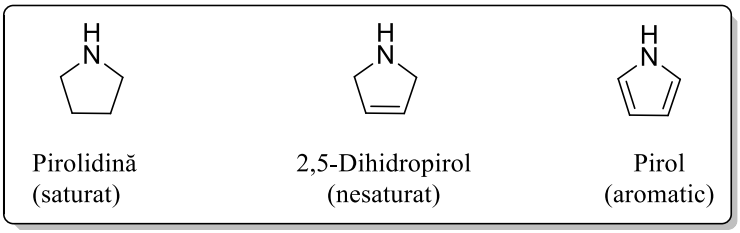


Fig. 1.5. *Compuși heterociclici saturați, nesatuarți și aromatici*

Majoritatea compușilor heterociclici saturați și nearomatici au proprietăți chimice similare cu ale compușilor aciclici.

1.3. Nomenclatura compuşilor heterociclici

Compușii heterociclici pot primi câteva tipuri de denumiri. Unii compuși primesc **denumiri triviale** sugerate de savanții din secolul XIX la începutul dezvoltării chimiei organice. Unele dintre aceste denumiri ale compușilor heterociclici sunt recomandate pentru utilizare și în prezent. O listă de asemenea compuși saturați, nesaturați sau aromatici este prezentată respectiv în ***figurile 1.6*** și ***1.7***.

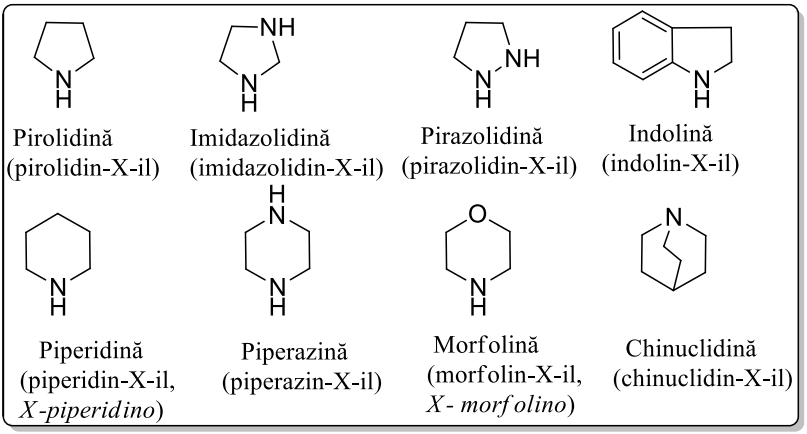


Fig. 1.6. *Structura și denumirea trivială a unor sisteme heterociclice saturate*

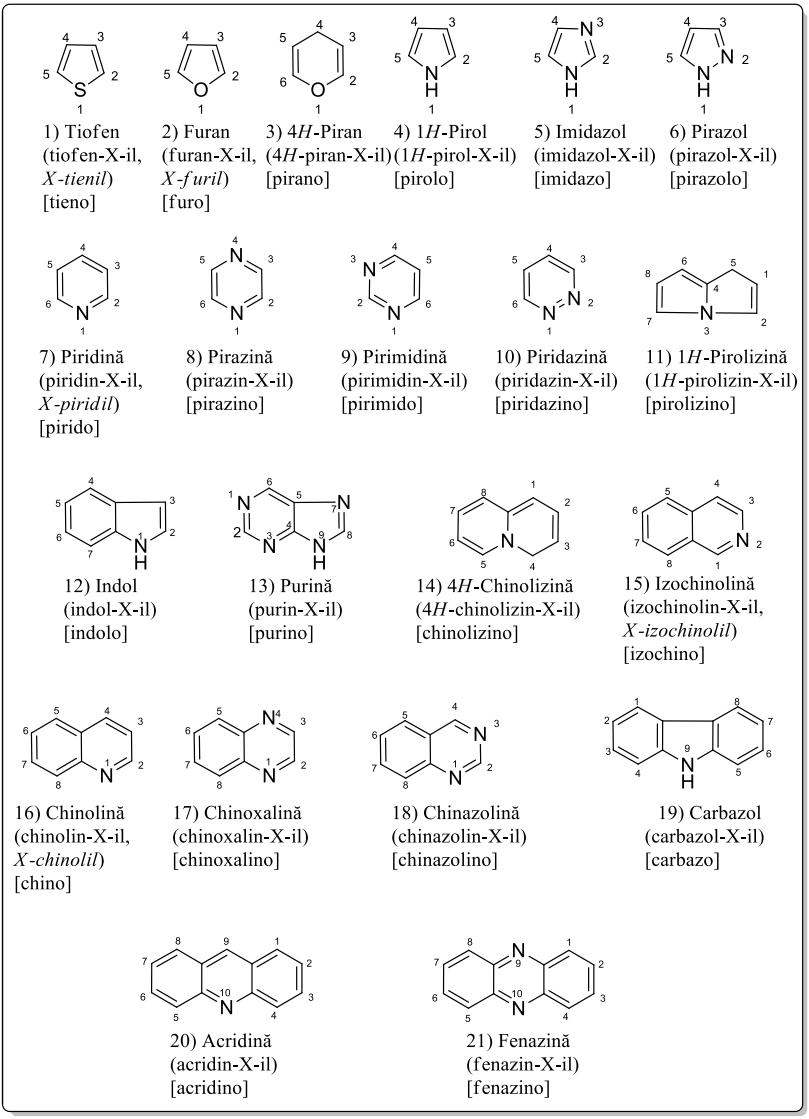


Fig. 1.7. *Structura și denumirea trivială a unor heterocicluri nesaturate și aromatice*

Ulterior au fost elaborate principii științifice de denumire a compușilor heterociclici care în prezent sunt dirijate de convențiile internaționale definite de comisia lUPAC, Uniunea Internațională de Chimie Pură și Aplicată. Astfel, de rând cu denumirile triviale, sunt utilizate două tipuri principale de nomenclaturi:

– **Nomenclatura Hantzsch-Widman** se utilizează la alcătuirea denumirilor compușilor heterociclici al căror număr de atomi în ciclu este între trei și zece.

– **Nomenclatura de înlocuire** sau **nomenclatura în „a"** se aplică la heterocicluri al căror număr de atomi în ciclu este mai mare de 10, precum și în cazul unor compuși policiclici.

1.3.1. Nomenclatura Hantzsch-Widman

Denumirea sistematică a compuşilor heterociclici cu un ciclu de la 3 până la 10 atomi se formează prin combinarea unui prefix ce indică natura heteroatomului (termeni în „**a**”, ***tab. 1.1***) şi a unui sufix complex (***tab. 1.2),*** alcătuit dintr-o silabă care desemnează mărimea ciclului, precum şi a unui sufix care arată caracterul saturat sau nesaturat al ciclului. Vocala „**a**” din prefixe se elidează dacă următoarea silabă din denumire începe cu o vocală.

Termenii în „**a**” ai unor heteroatomi din ***tabelul 1.1*** sunt daţi în ordinea descreşterii superiorităţii.

Tabelul 1.1. *Termeni în „**a**”*

Element	Prefix
Oxigen (O)	**oxa**
Sulf (S)	**tia**
Selen (Se)	**selena**
Telur (Te)	**telura**
Azot (N)	**aza**
Fosfor (P)	**fosfa**
Arseniu (As)	**arsa**
Siliciu (Si)	**sila**

Tabelul 1.2. *Sufixe caracteristice ce indică numărul de atomi din ciclu şi gradul de saturare*

Nr. de atomi în ciclu	Cicluri fără azot		Cicluri cu azot	
	Saturate	Nesaturate	Saturate	Nesaturate
3	**iran**	**iren**	**iridină**	**irină**
4	**etan**	**et**	**etidină**	**et**
5	**olan**	**ol**	**olidină**	**ol**
6	**an**	**in**	**inan**	**ină**
7	**epan**	**epin**	**epan**	**epină**
8	**ocan**	**ocin**	**ocan**	**ocină**
9	**onan**	**onin**	**onan**	**onină**
10	**ecan**	**ecin**	**ecan**	**ecină**

1.3.1.1. Sisteme monociclice saturate cu un singur heteroatom

Într-un compus heterociclic monociclic cu un singur heteroatom numerotarea atomilor din ciclu începe cu heteroatomul. Exemple de denumiri ale unor reprezentanți sunt prezentate în ***figura 1.8.***

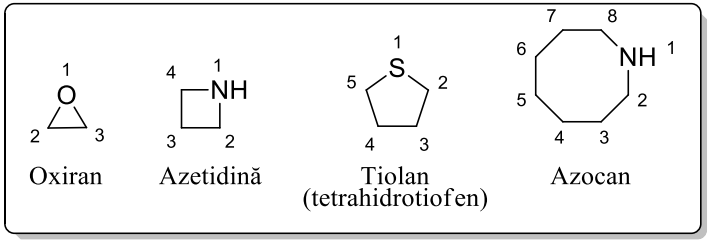


Fig. 1.8. *Structura şi denumirea unor heterocicluri monociclice saturate cu un singur heteroatom*

Pe exemplul primului compus vom arăta cum se generează denumirea. Astfel, heterociclul dat se caracterizează prin prezenţa unui atom de oxigen (prefix „**oxa-**"), are trei atomi în ciclu şi este un compus saturat (sufix „**-iran**"):

ox(a) + iran → **oxiran.**

Similar se compun denumirile celorlalți compuși.

1.3.1.2. Sisteme monociclice saturate cu doi sau mai mulți heteroatomi identici

Dacă ciclul conţine mai mulţi heteroatomi identici, poziţiile lor se indică cu cele mai mici numere posibile înaintea prefixelor multiplicative „**di-**", „**tri-**" etc. (a se vedea exemplele din ***figura 1.9)***.

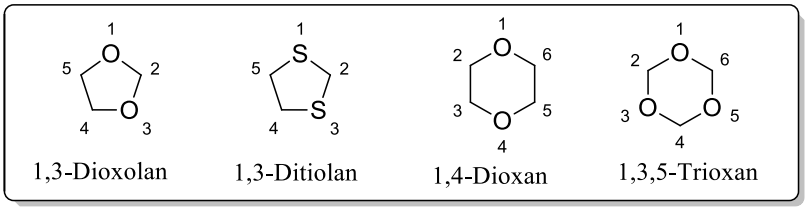


Fig. 1.9. *Structura și denumirea unor heterocicluri monociclice saturate cu mai mulți heteroatomi identici*

1.3.1.3. Sisteme monociclice saturate cu doi sau mai mulți heteroatomi diferiți

Dacă ciclul conţine heteroatomi diferiți, numerotarea începe cu heteroatomul mai superior (O >S>N) și continuă astfel ca locanții heteroatomilor să primească cele mai mici numere posibile. Prefixele în „**a**" sunt citate în ordinea descreşterii superiorităţii (oxa > tia > aza), iar cifrele ce indică poziția heteroatomilor se plasează înaintea denumirii în ordinea citarii prefixelor. Câteva exemple sunt prezentate în ***figura 1.10.***

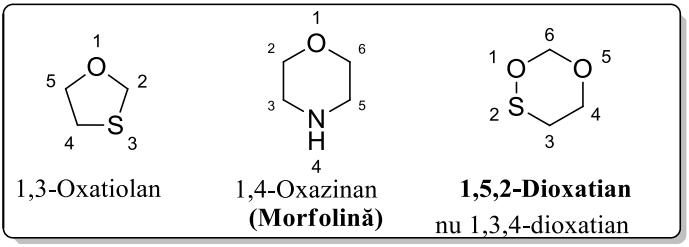


Fig. 1.10. *Structura și denumirea unor heterocicluri monociclice saturate cu mai mulți heteroatomi diferiți*

În cazul **dioxatianului**, la numerotara atomilor începând cu unul dintre atomii de oxigen vom obține următoarele seturi ale locanților:

a) 1,2,5; b) 1,3,6; c) 1,3,4 și d) 1,4,5.

La compararea fiecărui set observăm că cea mai mică a doua cifră (2) este în primul set, ce corespunde unei numerotări corecte.

1.3.1.4. Sisteme monociclice nesaturate

Principiul de alcătuire a denumirii heterociclului rămâne același, doar că în acest caz utilizăm sufixe caracteristice nesaturării, care sunt utilizate la numirea compușilor cu un numar maximal posibil de legături duble în ciclu. Exemple sunt prezentate în ***figura 1.11.***

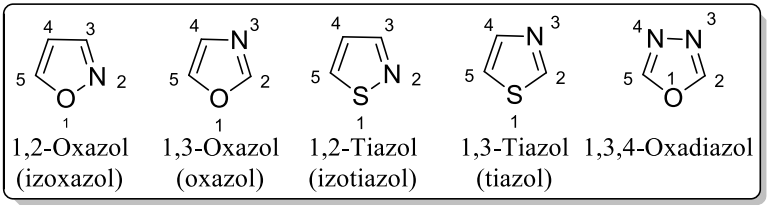


Fig. 1.11. *Structura și denumirea unor sisteme monociclice nesaturate*

Heterociclii nesaturaţi parţial hidrogenaţi sunt denumiţi prin adăugarea prefixelor „**dihidro**", „**tetrahidro**" etc. la denumirea compusului maximal nesaturat sau a prefixelor „**didehidro**", „**tetradehidro**" etc. la denumirea compusului saturat. Ca exemplu, puteți compara denumirea structurilor 1,4-oxazepinei și 2,3-dihidro-1,4-oxazepinei, 1,4-oxazepanului și 4,5,6,7-tetradehidro-1,4-oxazepanului (***fig. 1.12).***

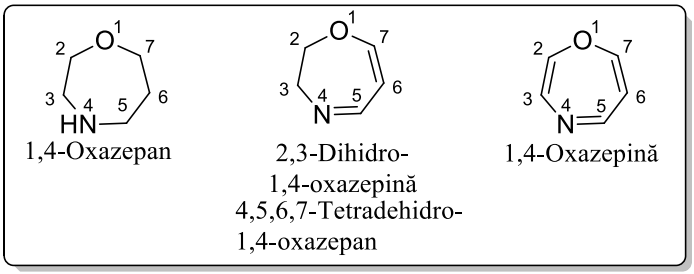


Fig. 1.12. *Structura și denumirea unui sistem monociclic saturat, parțial nesaturat și maximal nesaturat*

1.3.1.5. Atom de hidrogen indicat

În unele cazuri, compușii heterociclici apar sub forma mai multor izomeri structurali care diferă doar în poziția unui atom H. De exemplu, pirolul există sub forma a trei izomeri (***fig. 1.13)***.

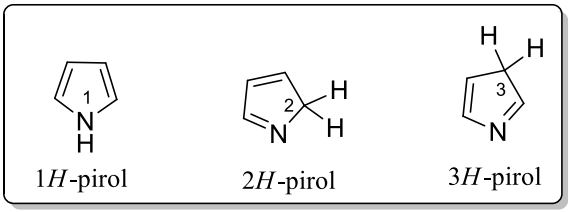


Fig. 1.13. *Izomerii pirolului*

Acești izomeri sunt desemnați prin indicarea locantului atomului de hidrogen în fața numelui heterociclului, urmat de un H majuscul italic; locantul trebuie să fie cel mai mic posibil.

Compuşii heterociclici aranjaţi în ordinea creşterii superiorităţii din ***figura 1.7*** primesc denumiri nesistematice, care stau la baza denumirii derivaţilor acestora, precum şi la formarea denumirilor compuşilor de fuziune (în paranteze obişnuite este indicată denumirea substituentului heterociclic, X indică poziţia legăturii libere, iar în paranteze pătrate – denumirea prefixului de fuziune).

Compuşii heterociclici din ***figura 1.6*** primesc de asemenea denumiri nesistematice (în paranteze obişnuite este indicată denumirea substituentului heterociclic, dar aceste nume nu se utilizează la formarea denumirilor compuşilor de fuziune).

1.3.1.6. Substituenți heterociclici

Substituenții heterociclici (formal radicalii) monovalenţi, care derivă de la compuşi heterociclici prin ruperea unui atom de hidrogen de la un ciclu, sunt în general numiţi prin adăugarea terminaţiei „-il" la numele compusului de bază (***fig. 1.6*** şi ***1.7***).

Următorii substituenți iau denumiri prescurtate: tienil, furil, piridil, chinolil, izochinolil, piperidino şi morfolino ***(fig. 1.6*** și ***1.7***).

1.3.2. Nomenclatura de înlocuire (Nomenclatura în „a")

Denumirile compuşilor heteroatomici monociclici cu un număr mai mare de 10 atomi în ciclu pot fi formate prin folosirea termenilor în „**a**" ca prefixe la numele hidrocarburii corespunzătoare care rezultă de la compusul heterociclic prin înlocuirea formală a fiecărui heteroatom cu un atom de carbon. Numerotarea atomilor în ciclu se face în aşa fel, încât cele mai mici numere să fie atribuite heteroatomilor în ordinea lor din ***tabelul 1.1***.

Exemplu: În ***figura 1.14*** este prezentată structura și denumirea unui eter-coroană și structura ciclooctadecanului (structura de bază).

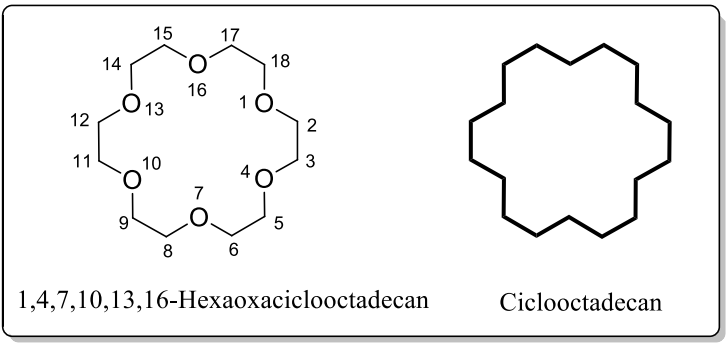


Fig. 1.14. *Structura și denumirea unui eter-coroană și structura ciclooctadecanului*

1.3.3. Sisteme heterociclice policiclice

1.3.3.1. Asamblări de cicluri identice

Asamblările alcătuite din sisteme heterociclice identice sunt numite prin adăugarea prefixului „**bi-**", „**ter-**", „**quater-**" etc. înaintea denumirii heterociclului sau substituentului heterociclic în cazul structurii din două cicluri (***fig. 1.15***).

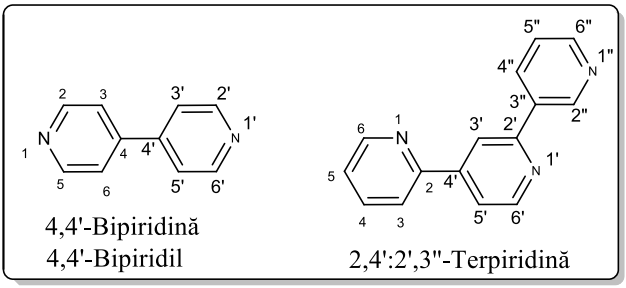


***Fig. 1.15**. Structura și denumirea unei bipiridine și a unei terpiridine*

1.3.3.2. Asamblări de cicluri neidentice

Asamblările alcătuite din sisteme heterociclice diferite sunt numite ca derivaţi ai unui sistem heterociclic prioritar luat ca bază în denumire, iar celelalte sisteme sunt citate ca substituenți heterociclici. Sistemul heterociclic prioritar este:

a) heterociclul cu azot;

b) heterociclul cu un heteroatom prioritar, în cazul când lipseşte azotul;

c) sistemul heterociclic cu cel mai mare număr de cicluri;

d) sistemul heterociclic cu cel mai mare ciclu individual;

e) sistemul heterociclic cu cel mai mare număr de heteroatomi.

La selectarea structurii prioritare structurile se compară și se selectează acea care corespunde primului criteriu întâlnit din ordinea citată mai sus.

Câteva exemple sunt prezentate în ***figura 1.16.*** Structurile de bază sunt prezentate cu linii înroșate și au fost selectate după cerințele prezentate mai sus. Astfel, structurile de bază ale compușilor dați au fost selectate pentru A – după punctul b, B – după punctul c și C – după punctul e.

Denumirile substituenților care derivă de la compuși heterociclici cu denumiri triviale le găsim în ***figurile 1.6*** și ***1.7***.

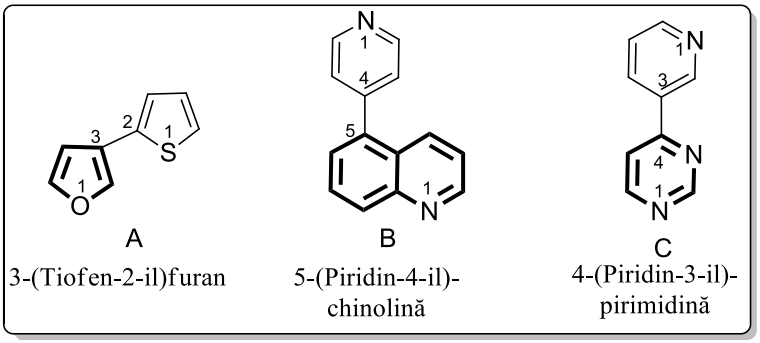


Fig. 1.16. *Structura și denumirea unor asamblări din sisteme heterociclice diferite*

1.3.3.3. Sisteme heterociclice condensate cu inele benzenice

Mai mulți asemenea compuși heterociclici au denumiri triviale (indolul, carbazolul, chinolina, izochinolina ș.a.) (***fig.1.7).*** Pentru ceilalți compuși, componentul de bază în denumire reprezintă sistemul heterociclic selectat de cele mai dese ori din ***figura 1.7.*** Dacă există variante, se selectează sistemul cu cele mai multe cicluri.

Numele heterociclului condensat cu un inel benzenic este precedat de prefixului „**benzo**" urmat de o literă între paranteze care desemnează legătura comună a celor două cicluri definite din heterociclul condensat.

Legăturile din heterociclu sunt desemnate prin litere care încep de la „a" în ordinea numerotării atomilor din heterociclu. În ***figura 1.17*** este prezentată structura benzo[h]chinolinei. La selectarea structurii de bază nu s-a luat piridina (un ciclu), dar chinolina (două cicluri). În final atomii heterociclului condensat se numerotează după modul indicat în **1.3.3.5.**

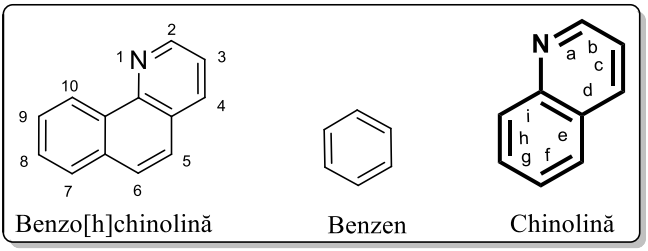


Fig. 1.17. *Structura benzo[h]chinolinei*

1.3.3.4. Compuși cu două sisteme heterociclice condensate

La alcătuirea denumirii mai întâi pentru heterociclul condensat se scriu formulele compușilor monociclici respectivi. Aceste structuri se analizează pentru determinarea structurii de bază.

Denumirea compusului heterociclic complex va fi precedată de un prefix ce se termină cu vocala „**o**”, care desemnează heterociclul „secundar”, dintre care unele prefixe sunt indicate în ***figura 1.7.***

Sistemul heterociclic prioritar se selectează după criteriile menționate în **1.3.3.2**.

Să analizăm câteva exemple. În ***figura 1.18*** sunt prezentate structurile a două furopiridine izomere. În ambele cazuri structura de bază este piridina, iar structura secundară – furanul, prefix **furo.**

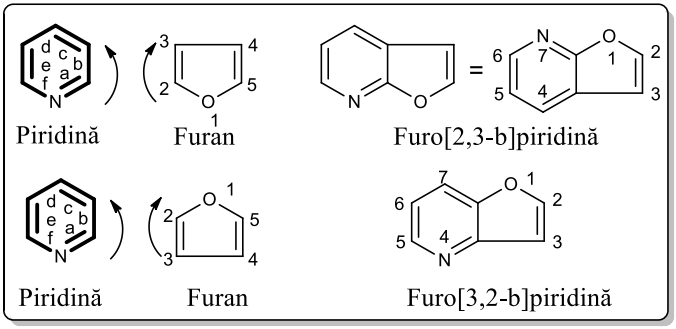


Fig. 1.18. *Structura și denumirile unor furopiridine izomere*

1.3.3.5. Numerotarea atomilor în sistemele heterociclice condensate

Numerotarea întregului sistem în cazul sistemelor biciclice sau policiclice se face independent de numerotarea componentelor. Mai întâi sistemul de inele este proiectat pe coordonate dreptunghiulare în așa fel încât

– cât mai multe inele să fie situate pe un rând orizontal,

– un număr maxim de inele sunt în cadranul din dreapta sus.

Atomii din sistemul astfel orientat sunt numerotați în sensul acelor ceasornicului începând cu acel atom care nu este angajat în fuziunea inelului și este cel mai îndepărtat la stânga în inelul cel mai sus sau în inelul cel mai la dreapta în rândul superior. Atomii de carbon care aparțin mai multor inele sunt omiși. Heteroatomii în astfel de poziții sunt, totuși, incluși. Dacă există mai multe orientări posibile în sistemul de coordonate, este valabilă cea în care heteroatomii primesc indicii de poziție cei mai mici. Ca exemplu, în ***figura 1.18*** este prezentată numerotarea atomilor în cele două furopiridine izomere. În cazul furo[2,3-b]piridinei, pentru a arăta numerotarea corectă formula a fost rotită astfel ca heteroatomii să aibă cei mai mici locanți.

Să analizăm numerotarea atomilor și în cazul benzo[h]chinolinei ***(fig. 1.19)***.

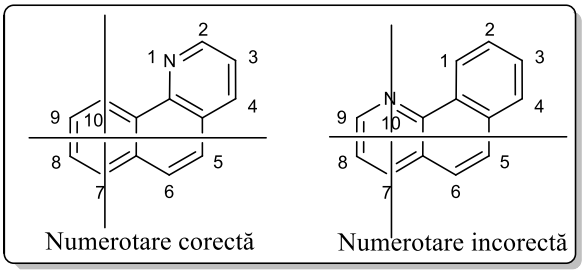


Fig. 1.19. *Numerotarea atomilor benzo[h]chinolinei*

1.3.3.6. Sisteme policiclice cu inele condensate, cu punte sau spiranice

La denumirea sistemelor heterociclice care derivă de la hidrocarburi cu inele condensate, hidrocarburi cu punte sau spiranice ca structură de bază se ia hidrocarbura corespunzătoare la care se adăugă prefixele în „**a**”. Se păstrează numerotarea din hidrocarbură. În ***figura 1.20*** sunt prezentate denumirile după nomenclatura în „**a**” ale unor compuși heterociclici policiclici și structurile de bază respective.

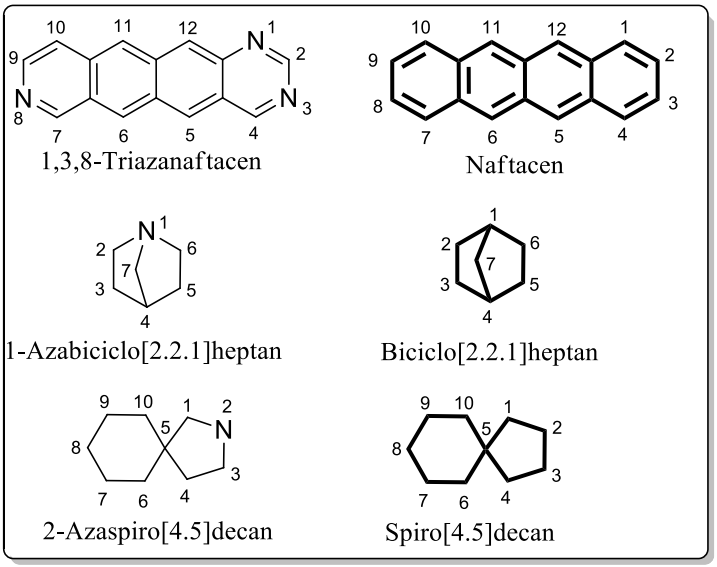


Fig. 1.20. *Structura și denumirile unor sisteme heterociclice după nomenclatura de substituție*

1.3.4. Denumurea heterociclurilor substituite

În cazul derivaților monosubstituiți ai sistemelor heterociclice substituenții, după ce a fost determinată direcția de numerotare a sistemului, se scriu în următoarea ordine:

a) denumirea substituentului precedat de poziţia lui şi de o cratimă;

b) legaturile saturate, **dihidro**, **tetrahidro** etc. precedate de poziţiile atomilor și o cratimă;

c) **atomul de hidrogen indicat,** desemnat printr-un H cu caractere cursive și poziția acestuia.

În cazul în care compușii heterociclici conțin mai mult de un substituent, atunci se aplică anumite reguli de prioritate a substituenților. Așa grupe ca substituenți ai hidrocarburilor, halogenii, nitro și nitrozo întotdeauna se citează ca prefixe. Următoarele grupe

funcționale pot fi citate ca sufixe sau prefixe. Mai jos prezentăm unele asemenea grupări în ordinea descreșterii superiorității ***(tab. 1.3).***

Tabelul 1.3. *Grupe funcționale cu prioritate*

Grupa funcțională	Sufix	Prefix
-COOH	Acid … -carboxilic	carboxi
-CH=O	-carbaldehidă	oxo
-C(=O)-	-onă	oxo
-OH	-ol	hidroxi
-SH	-tiol	sulfanil (mercapto)
$-NH_2$	-amină	amino

Grupa cu prioritatea cea mai mare va fi sufixul, iar celelalte grupe vor fi introduse în denumire sub formă de prefixe. Prefixele pentru substituenți sunt ordonate alfabetic.

În ***figura 1.21*** sunt prezentate denumirile a doi compuși heterociclici funcționalizați.



5-Bromopiridin-3-ol

Acid 6-hidroxi-piridin-3-carboxilic

Fig. 1.21. *Structura și denumirile unor derivați ai piridinei*

1.4. Aromaticitatea compușilor heterociclici

Sensul termenului „aromaticitate” este legat de structura moleculei de benzen şi de alte molecule cu structuri similare, cum ar fi unii compuși heterociclici. Spre deosebire de compușii nesaturați, aceşti compuşi, de asemenea nesaturaţi, se caracterizează prin:

- stabilitate termică deosebit de mare;
- stabilitate faţă de oxidanţi puternici ($KMnO_4$, $K_2Cr_2O_7$);
- reactivitate specifică, de exemplu, uşor participă în reacţii de substituţie a hidrogenului.

Aromaticitatea este adesea descrisă în termeni de orbitali moleculari. Structurile ciclice, care au un aranjament deosebit de stabil al orbitalilor moleculari (OM) π ocupaţi, sunt numite **structuri aromatice**. O expresie simplă a relaţiei dintre OM şi aromaticitate este cunoscută sub numele de **regula lui Hückel**. Aceasta derivă din teoria orbitalilor moleculari, care postulează că **un compus manifestă proprietăţi aromatice dacă:**

- are o structură ciclică cu legături duble conjugate neîntrerupt;
- molecula este plană;
- are în ciclu (4n +2) electroni ***π*** sau **p** liberi, unde n este un număr întreg (0,1,2,3 etc.).

Reprezentantul principal al compuşilor aromatici este benzenul. El posedă (4n+2) electroni π, unde n =1 şi toţi orbitalii moleculari sunt în acelaşi plan, deci molecula lui este plană ***(fig. 1.22)***.

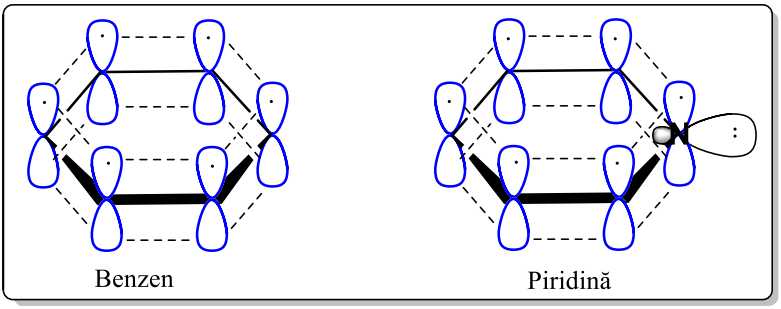
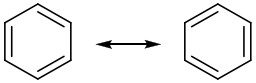


Fig.1.22. *Structura electronică a benzenului și a piridinei*

Astfel, benzenul este o moleculă ciclică, plană, cu legături duble conjugate neîntrerupt şi posedă 6 electroni **p**, deci este aromatic.

Molecula benzenului este descrisă ca fiind un hibrid de rezonanţă între două structuri canonice, numite structuri Kekule.



Regula aromaticității se aplică și la compușii policiclici cu inele adiacente, ca în cazul naftalenului (10 electroni **p)**, antracenului sau phenanthrenului cu 14 electroni **p** ***(fig. 1.23).***

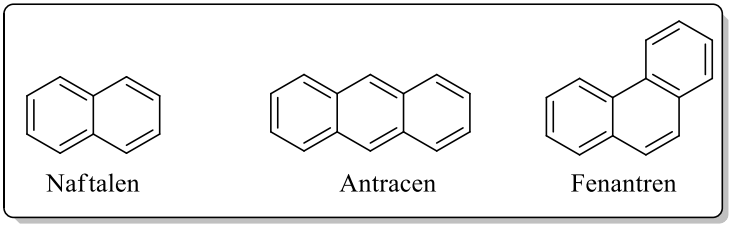


Fig. 1.23. *Hidrocarburi aromatice policiclice*

1.4.1. Aromaticitatea heterociclurilor cu șase membri

Structurile unor heterocicluri cu șase membri cu azot derivă formal din benzen prin înlocuirea unei sau mai multor unități -CH= cu gruparea –N=. Ca urmare, constituţiile acestor molecule sunt strâns legate și de asemenea manifestă proprietăți aromatice.

De exemplu, piridina este un compus heterociclic aromatic. Fiecare dintre cei șase atomi din inelul piridinei este sp^2 hibridizat, ceea ce înseamnă că fiecare are câte un orbital p, iar toți cei șase orbitali p se întrepătrund pentru a forma un sistem ***π*** delocalizat ***(fig. 1.22)***.

Totuși, datorită faptului că azotul este mai electronegativ decât carbonul, acest fapt afectează natura sistemului. În piridină densitatea electronică nu mai este distribuită uniform în jurul inelului, dar este concentrată la atomul de azot.

O altă diferență între aceste molecule este aceea că în benzen fiecare atom de carbon este legat de un atom de hidrogen, iar în piridină atomul de azot are o pereche de electroni liberi. Această pereche ocupă un orbital sp^2 și este orientată în același plan cu inelul

și este disponibilă pentru capturarea unui proton; astfel, piridina manifestă proprietăți bazice.

Proprietăți aromatice manifestă sistemele heterociclice cu șase membri în ciclu cu doi sau mai mulți atomi de azot, precum și heterociclii cu inele condensate ***(fig. 1.24).***

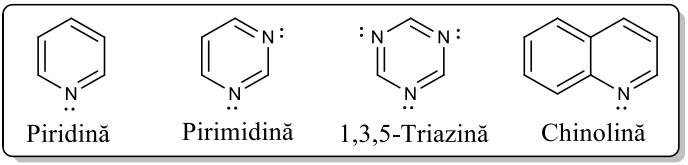


Fig. 1.24. *Compuşi heterociclici aromatici*

1.4.2. Aromaticitatea heterociclurilor cu cinci membri

Heterociclurile cu cinci membri în mod formal derivă din benzen prin înlocuirea unei unități CH=CH cu un heteroatom sp^2 hibridizat O, S sau NH. În acest caz, aromaticitatea este obținută datorită celor patru electroni p, câte unul din fiecare atom de carbon din inel și doi electroni din heteroatom. Astfel, în pirol, unde heteroatomul este azotul, toți atomii C din inel sunt hibridizați sp^2 și au câte un orbital sp^2 legat de hidrogen ***(fig. 1.25)***. Pentru a completa sistemul până la șase **π**-electroni, orbitalul **p** nehibridizat al azotului contribuie cu doi electroni. Rezultă că atomul de azot al pirolului nu mai posedă o pereche de electroni liberă, iar compusul nu poate funcționa ca bază fără a-și pierde caracterul aromatic.

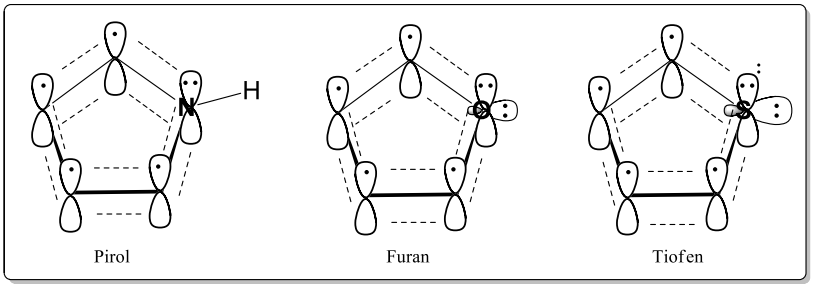


Fig. 1.25. *Structura electronică a pirolului, furanului și a tiofenului*

Furanul cu 6 electroni **p** este de asemenea un heterociclu aromatic. Atomul de oxigen are două perechi libere de electroni, dintre care una contribuie la sextetul de electroni **p** pentru atingerea aromaticității ***(fig. 1.25)***. A doua pereche de electroni este situată pe un orbital hibrid sp^2 în planul inelului furanic.

Tiofenul este similar cu furanul în aromaticitatea sa ***(fig. 1.25)***, deși tiofenul este mai mult „aromatic", deoarece atomul de sulf este mai voluminos decât atomul de oxigen.

Proprietăți aromatice manifestă și sistemele heterociclice cu cinci membri în ciclu cu doi sau mai mulți heteroatomi ***(fig. 1.26)***.

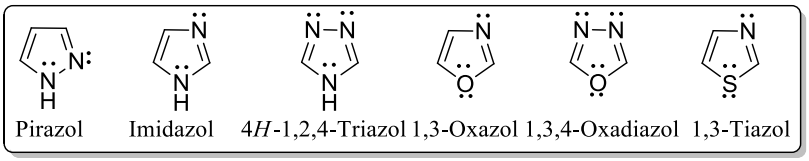


Fig. 1.26. *Sisteme heterociclice aromatice cu cinci membri în ciclu*

Așa sisteme heterociclice cu inele condensate ca indolul, purina, benzofuranul, benzimidazolul, benzotiazolul ș.a. de asemenea sunt aromatice ***(fig. 1.27).***

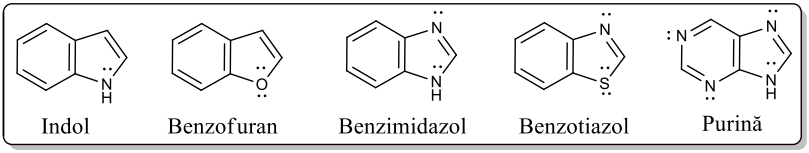


Fig. 1.27. *Sisteme heterociclice aromatice cu inele condensate*

1.5. Analiză retrosintetică

Calea de sinteză a unei molecule complexe organice din materii prime simple nu este întotdeauna evidentă. În asemenea caz este oportun de a efectua o analiză retrosintetică. Această metodologie include disecția unei molecule țintă în fragmente mai mici, care, la rândul lor, sunt deconectate la alte fragmente și așa mai departe până se ajunge la compuși ușor disponibili.

În cadrul acestei analize se utilizează câțiva termeni sensul cărora este prezentat mai jos.

Moleculă țintă: molecula a cărei sinteză este planificată.

Deconectare: O operație analitică, care rupe o legătură chimică în molecula țintă și transformă molecula într-o posibilă materie primă. Este reversul unei reacții chimice. Acest process este desemnat prin simbolul $\Longrightarrow$.

De obicei, se deconectează legăturile chimice polare.

Sinton: Un fragment, de obicei un ion, produs de o deconectare. De multe ori noțiunea de sinton se utilizează pentru termenul echivalent sintetic.

IGF (Interconversia Grupei Funcționale): Operația de scriere a unei grupe funcționale pentru alta pentru ca deconectarea să devină posibilă.

Reactiv: Un compus care reacționează pentru a genera un intermediar în sinteza planificată sau la molecula țintă în sine. Poate fi considerat echivalentul sintetic al unui sinton.

Echivalent sintetic: Un reactiv care îndeplinește funcția unui sinton care el însuși nu poate fi folosit, adesea pentru că este prea instabil.

O analiză retrosintetică include deconectarea (ruperea) unei legături chimice pentru a da naștere la două fragmente sau unui dipol (în cazul compușilor ciclici) (**sintoni).** Sintonii nu sunt întotdeauna compuși reali.

Să analizăm retrosinteza tetrahidrofuranului ***(fig.1.28).*** La ruperea legăturii C-O formal se formează un ion bipolar, care este stabilizat la adiția apei, conducând astfel la butan-1,4-diol – compus stabil (reactiv***).***

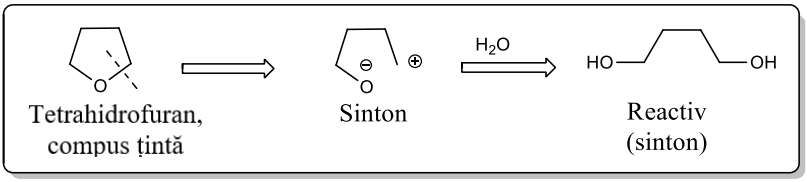


Fig. 1.28. *Retroanaliza tetrahidrofuranului*

Deseori această deconectare se prezintă într-o manieră simplificată ***(fig. 1.29).*** Tot în această schemă sunt prezentate deconectările până la acetilenă și formaldehidă.

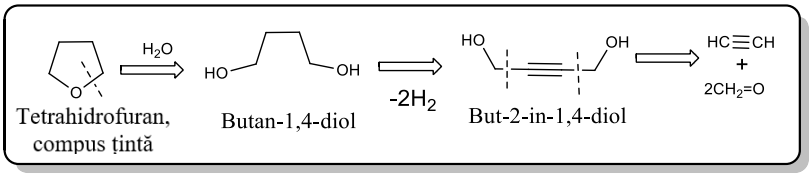


Fig.1.29. *Retroanaliza simplificată a tetrahidrofuranului*

Etapa opusă deconectarii este reacția propriu-zisă. Fragmentele structurii deconectate se analizează, iar pentru sintonii obținuți sunt propuși echivalenții sintetici corespunzători, adică reactivii care vor juca rolul sintonilor în reacție.

În cazul tetrahidrofuranului sinteza industrială din acetilenă și formaldehidă se face după următoarea schemă ***(fig. 1.30).***

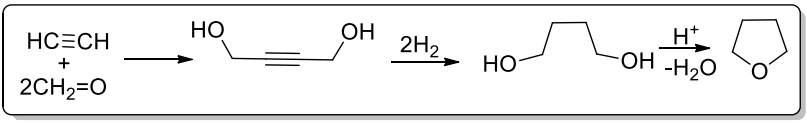
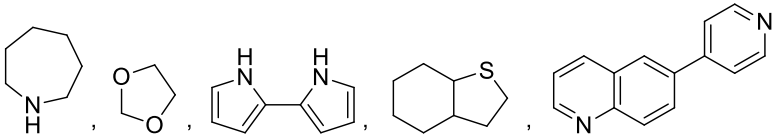


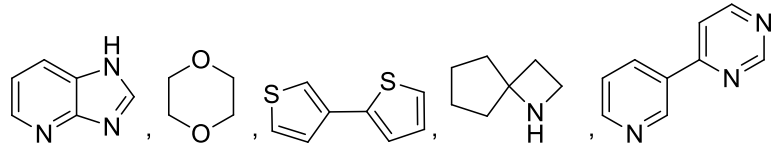
Fig. 1.30. *Sinteza tetrahidrofuranului*

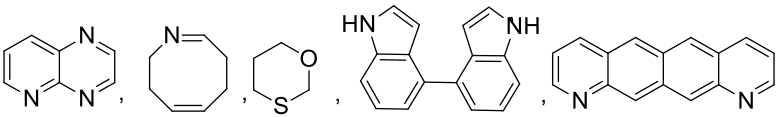
Analiza retrosintetică este utilizată pe larg la identificarea materiilor prime și a căilor de sinteză ale compușilor heterociclici.

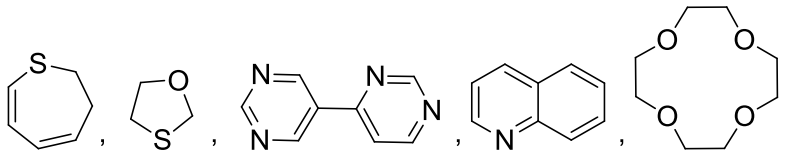
1.6. Exerciții

1.6.1. Mai jos sunt date structurile unor compuși heterociclici. Prezintă denumirea acestora.

a) 

b) 

c) 

d) 

1.6.2. Scrie formulele de structură ale următorilor compuși heterociclici. Indică care dintre compuși manifestă proprietăți aromatice.

a) 4*H*-pirazol, 1,2,4-triazină, 2*H*-1,2,3-triazol, benzo[c]furan, 2*H*-pirol;

b) 7*H*-purină, 1*H*-tetrazol, benzo[b]dioxan, 1,4-dihidropiridină, 4*H*-imidazol;

c) 3*H*-pirazol, 1,3,5-triazină, 1*H*-1,2,3-triazol, benzo[c]furan, ionul piriliu;

d) 3*H*-1,2,4-triazol, benzo[b]imidazol, 2,5-dihidrotiofen, 3*H*-indol, azocină.

1.6.3. Prezintă analiza retrosintetică pentru următorii compuși heterociclici:

a) 1,4-dioxan, b) morfolină, c) piperidină, d) tetrahidropiran.

1.7. Bibliografie

Balaban A.T. *Aromaticity of Six-Membered Rings with One Heteroatom.* Krygowski T.M., Cyrański M.K. (eds). Aromaticity in Heterocyclic Compounds. Topics in Heterocyclic Chemistry. Berlin, Heidelberg: Springer, 2009, vol. 19, pp. 204–246. DOI:10.1007/978-3-540-68343-8_5

Balaban A.T., Oniciu D.C., Katritzky A.R. *Aromaticity as a cornerstone of heterocyclic chemistry.* Chem. Rev., 2004, vol. 104, pp. 2777-2812. DOI: 10.1021/cr0306790

Cook M.J., Katritzky A.R., Linda P. *Aromaticity of Heterocycles*. Adv. Heterocycl. Chem., 1974, vol. 17, pp. 255-356. DOI:10.1016/S0065-2725(08)60910-1

Corey E.J., Wipke W.T. *Computer-assisted design of complex organic syntheses*. Science, 1969, vol. 10, pp. 178-192. DOI: 10.1126/science.166.3902.17

Favre H.A., Powell W.H. *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC. Recommendations and Preferred Names.* Royal Society of Chemistry, 2014. 1568 p. ISBN 978-0-85404-182-4

Gupta R.R., Kumar M., Gupta V. *Aromatic Heterocycles.* Heterocyclic Chemistry. Berlin, Heidelberg: Springer. 1998, pp. 41-104. DOI:10.1007/978-3-642-72276-9_3

Guțu I. *Nomenclatura compușilor organici.* Chișinau: Editerra-Prim, 2008. 156 p. ISBN 978-9975-9801-4-2

International Union of Pure and Applied Chemistry - Organic Chemistry Division. Commission on Nomenclature of Organic Chemistry. *Nomenclature of Organic Chemistry*. Oxford: Pergamon Press, 1979. 559 p.

Joule J.A., Mills K. *Heterocyclic chemistry.* 5th ed., A John Wiley & Sons, Ltd., 2009. 689 p.

Katritzky A.R., Karelson M., Malhotra N. *Heterocyclic Aromaticity.* Heterocycles, 1991, vol. 32, pp. 127-161. DOI:10.3987/rev-90-420

Nenițescu C.D. *Chimie Organică.* București: Editura Didactică și Pedagogică, 1980, vol. 2. 1051 p.

Purdela D. *Nomenclatura chimiei organice – după regulile elaborate de IUPAC*. București: Editura Academiei RSR. 1984. 453 p.

Simkin B.Ya., Minkin V.I. *The Concept of Aromaticity in Heterocyclic Chemistry*. Adv. Heterocycl. Chem., 1993, vol. 56, pp. 303-428. DOI:10.1016/S0065-2725(08)60196-8

Warren S., Wyatt P. *Organic Synthesis: The Disconnection Approach*, 2nd Edition, John Wyley & Sons, 2008. 352 p.
ISBN: 978-0-470-71236-8

Warren S. *Designing Organic Syntheses: A Programmed Introduction to the Synthon Approach.* New York: John Wyley & Sons, 1978. 136 p.

2. HETEROCICLURI CU TREI ȘI PATRU MEMBRI

Cei mai simpli compuși heterociclici prezintă structuri inelare cu trei membri, în care unul dintre vârfuri este un atom de oxigen, sulf sau NH și celelalte două sunt atomi de carbon (***fig. 2.1***).

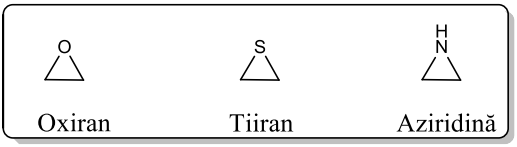


Fig. 2.1. *Structura unor compuși heterociclici cu trei membri și un heteroatom*

Proprietățile heterociclurilor cu trei membri se datorează tensiunii unghiulare dintre legături. Unghiul dintre legături este de circa 116º, o valoare intermediară între 109º28 (sp^3) și 120º (sp^2). Acest fapt conferă acestor compuși o reactivitate chimică sporită cu deschiderea inelului la un atac al nucleofililor care duce la produse aciclice.

Oxetanul, tietanul și azetidina sunt compuși heterociclici cu o structură cu patru membri, constând din trei atomi de carbon și respectiv un atom de oxigen, sulf sau grupa NH (***fig. 2.2).***

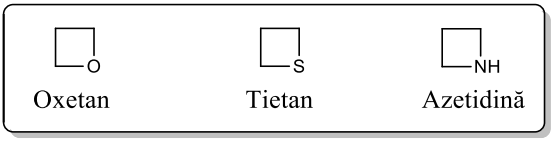


Fig. 2.2. *Structura unor compuși heterociclici cu patru membri și un heteroatom*

În heterociclurile cu patru membri, tensiunea inelară este mai mică decât cea corespunzătoare ale compușilor cu trei membri. Cu toate acestea, predomină reacțiile de deschidere a inelului cu formarea produselor aciclice.

Retrosinteza

Analiza retrosintetică arată că materiille prime pentru sinteza sistemelor ciclice cu trei membri sunt β-halogenoalcanolii, β-halogenoalcantiolii sau β-halogenoalchilaminele, iar a celor cu patru membri – compușii bifuncționali respectivi (***fig. 2.3).***

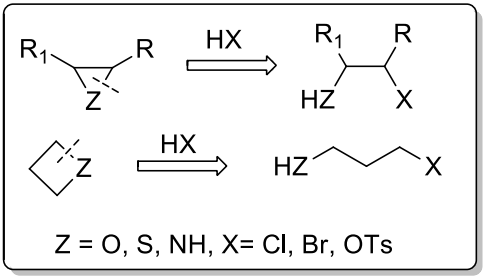


Fig. 2.3. *Retrosinteza compușilor heterociclici cu trei sau patru membri și un heteroatom*

2.1. Oxiranul

Oxiranii sunt cunoscuți și sub numele de **oxizi ai alchenelor** sau **epoxizi.**

- **Sinteza**

Sunt cunoscute câteva procedee de sinteză a oxiranilor.

- **Ciclodehidrohalogenarea ß-halogenoalcanolilor**

ß-Halogenoalcanolii (halohidrine) în prezența unei baze alcaline formează oxirani. **Oxiranul** (oxidul de etilenă) a fost preparat pentru prima dată de Würtz (1859) prin acțiunea hidroxidului de sodiu asupra 2-cloroetanolului (***fig. 2.4***).

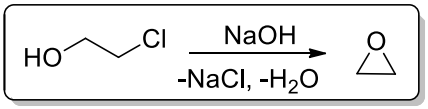


Fig. 2.4. *Sinteza oxiranului din 2-cloroetanol*

Acest process include două etape (***fig. 2.5)***. La prima etapă în urma unei reacții acido-bazice se formează baza conjugată corespunzătoare. La etapa ulterioară are loc o substituție intramoleculară a atomului de halogen.

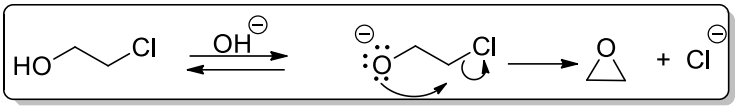


Fig. 2.5. *Mecanismul reacției de formare a oxiranului*

- **Oxidarea etilenei cu oxigen**

Oxidul de etilenă este produs la scară industrială prin oxidarea directă a etilenei cu oxigenul din aer în prezența unui catalizator de argint (***fig. 2.6***).

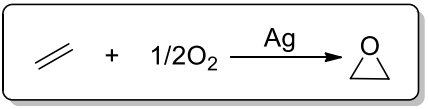


Fig. 2.6. *Sinteza oxidului de etilenă la oxidarea catalitică a etilenei*

- **Oxidarea alchenelor cu peroxid de hidrogen**

Pentru epoxidarea derivaților etilenei, cu substituenți H, alchil sau fenil, se utilizează peroxidul de hidrogen și sulfatul de mangan (II) ca catalizator în mediu apos tamponat cu $NaHCO_3$ (***fig. 2.7***).

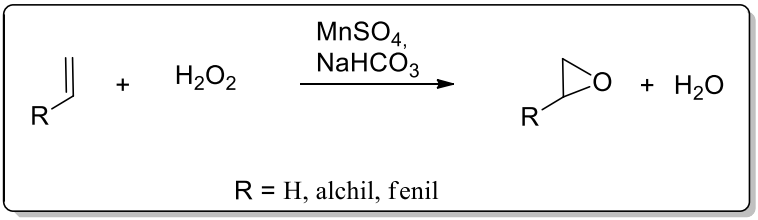


Fig. 2.7. *Epoxidarea catalitică a derivaților etilenei cu H_2O_2*

- **Oxidarea alchenelor cu hidroperoxizi**

Metiloxiranul (oxidul de propilenă) este obținut comercial din propenă și hidroperoxidul de terț-butil în prezența acetilacetonatului de molibden (***fig. 2.8***).

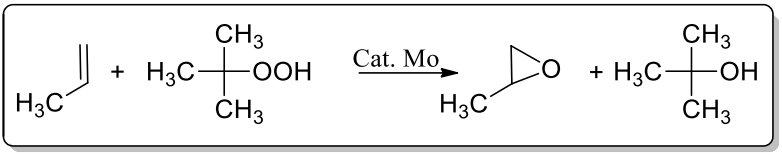


Fig. 2.8. *Epoxidarea propenei cu hidroperoxidul de terț-butil*

- **Oxidarea alchenelor cu peroxiacizi. Reacția Prilejaew**

Propena și alte alchene nu formează oxirani în condițiile de oxidare a etilenei, dar pot fi transformate în derivații acestora la oxidare cu peroxiacizi (***fig. 2.9***), ca acidul peroxibenzoic, acidul 3-cloro-peroxibenzoic sau acidul monoperoxiftalic (***fig. 2.10***).

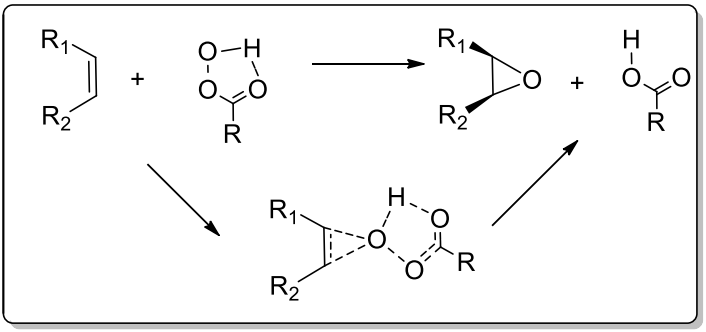


Fig. 2.9. *Epoxidarea alchenelor cu peroxiacizi*

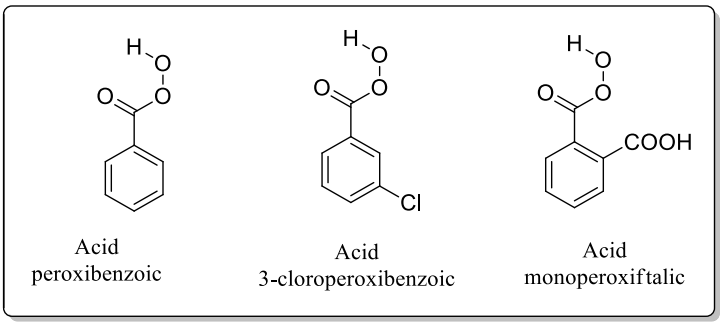


Fig. 2.10. *Structura unor peroxiacizi des utilizați la sinteza oxiranilor*

În solvenți slabi polari reacția decurge într-un mod concertat. Ca rezultat reacția derulează stereospecific: (*Z*)-alchenele produc un *cis*-oxiran, (*E*)-alchenele – un *trans*-oxiran.

- **Reacția Darzens (sinteza esterului glicidic)**

Reacția esterilor α-haloacizilor cu compușii carbonilici în prezența etoxidului de sodiu duce la ***esteri glicidici*** (esteri ai acidului oxiran-2-carboxilic) (Darzens, 1904) (***fig. 2.11***).

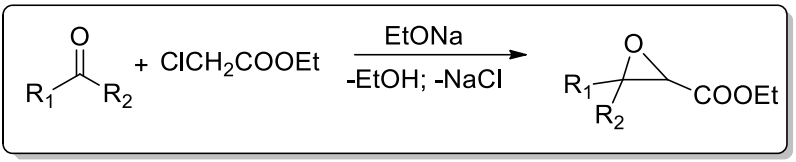


Fig. 2.11. *Sinteza esterului glicidic*

α-Halogenoesterul este deprotonat de bază la carbanionul corespunzător, care ulterior se adiționează la compusul carbonilic, apoi atomul de halogen este substituit intramolecular (***fig. 2.12***).

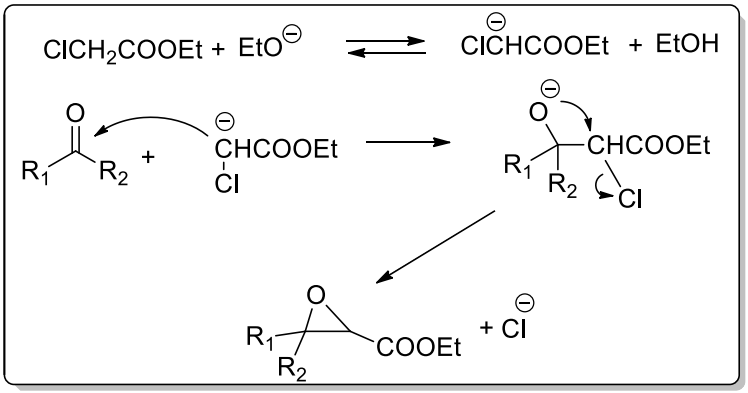


Fig. 2.12. *Mecanismul reacției de formare a esterului glicidic*

- **Proprietățile chimice**

Atomii de carbon din ciclul oxiranilor sunt electrofili foarte reactivi, datorită în mare parte faptului că tensiunea inelului este ameliorată atunci când inelul se deschide după atacul nucleofilic.

- **Proprietățile bazice**

O proprietate semnificativă a oxiranilor este proprietatea de bază **Brönsted** și **Lewis,** datorită perechilor de electroni libere ale atomului de oxigen. În consecință, oxiranii reacționează cu acizii ***(fig. 2.13)***.

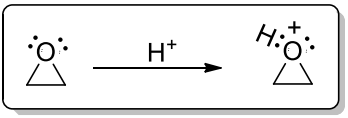


Fig. 2.13. *Protonarea oxiranului*

Alte reacții importante ale oxiranilor sunt descrise mai jos.

- **Izomerizarea**

În prezența unor cantități catalitice de acizi Lewis (de exemplu, trifluorură de bor) oxiranii se izomerizează la compuși carbonilici. Oxiranul însuși dă acetaldehidă ***(fig. 2.14***).

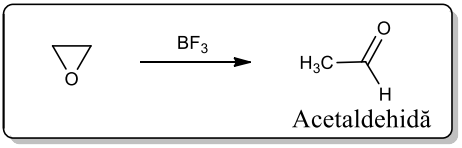


Fig. 2.14. *Izomerizarea oxiranului*

Oxiranii substituiți produc amestecuri alcătuite din aldehide și cetone (***fig. 2.15***).

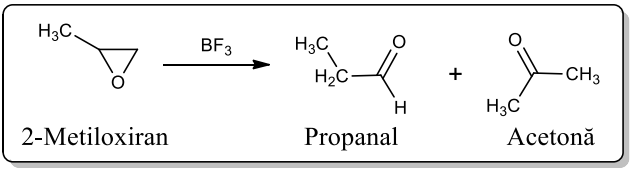


Fig. 2.15. *Izomerizarea 2-metiloxiranului*

- **Reacții cu deschiderea inelului**

Sub acțiunea reagenților nucleofili are loc deschiderea inelului oxiranic conducând la compuși aciclici (***fig. 2.16***).

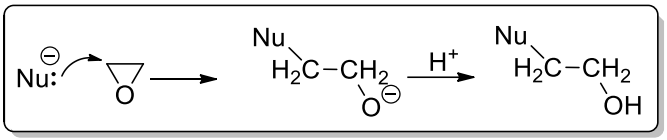


Fig. 2.16. *Interacțiunea oxiranului cu nucleofilii*

De exemplu, amoniacul sau aminele fac ca ciclul oxiranic să se deschidă pentru a da aminoalcooli. Astfel, oxidul de etilenă cu amoniacul formează 2-aminoetanolul (***fig. 2.17***).

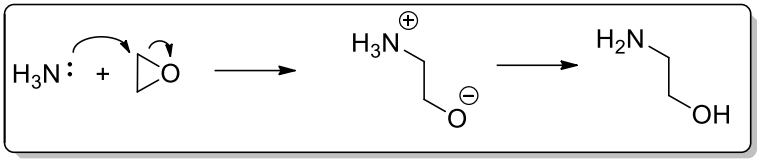


Fig. 2.17. *Interacțiunea oxidului de etilenă cu amoniacul*

Etanolamina formată reacționează cu un surplus de oxid de etilenă, generând dietanolamina, apoi trietanolamina (***fig. 2.18***).

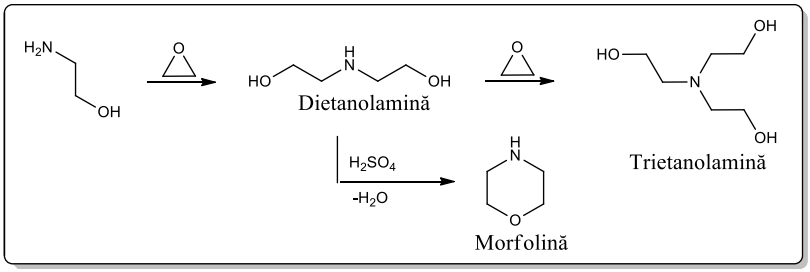


Fig. 2.18. *Interacțiunea oxidului de etilenă cu etanolamina, dietanolamina și ciclizarea dietanolaminei*

Dietanolamina în prezența acidului sulfuric se deshidratează cu formarea morfolinei. **Trietanolamina** este folosită ca ingredient echilibrant al pH-ului în preparatele cosmetice.

În cazul oxiranilor substituiți nesimetric, deschiderea inelului la atacul N-nucleofililor de multe ori decurge la atomul de carbon oxiranic mai puțin substituit (***fig. 2.19***).

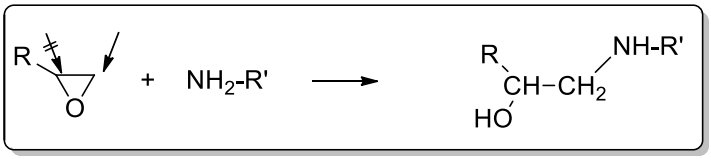


Fig. 2.19. *Interacțiunea oxiranilor cu nucleofilii*

Hidroliza catalizată de acid a oxiranului duce la **etilenglicol**. La adiția etanolului se formează **2-etoxixietanolul** cunoscut sub marca comercială **etilcelosolv**, iar a etilenglicolului – **dietilenglicolul** ***(fig. 2.20).***

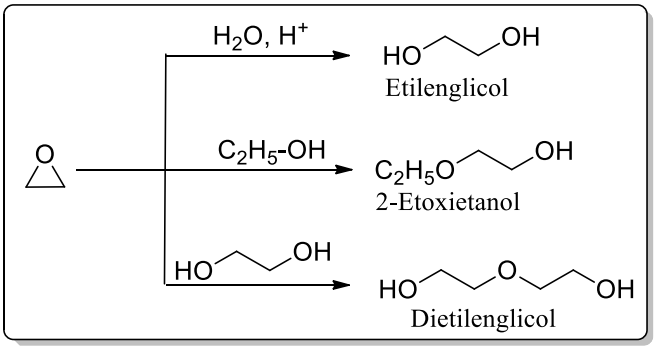


Fig. 2.20. *Adiția compușilor hidroxilici la oxiran*

Oxidul de etilenă este utilizat pe larg în sinteza organică la obținerea alcoolilor primari la interacțiunea cu compușii organomagnezieni (reactivii Grignard) ***(fig. 2.21,*** *reacția A****).***

În cazul oxiranilor monosubstituiți atacul are loc la atomul de carbon cel mai puțin substituit al heterociclului formând alcooli secundari ***(fig. 2.21,*** *reacția B****)***.

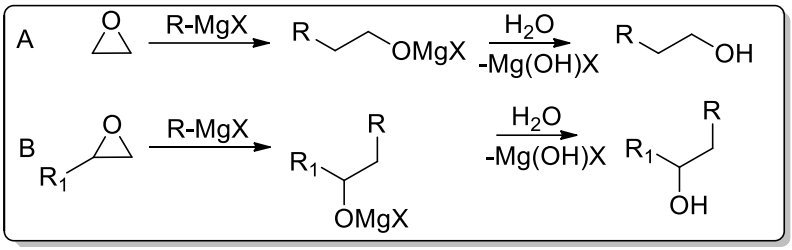


Fig. 2.21. *Sinteza alcoolilor la interacțiunea oxiranilor cu compușii organomagnezieni*

2.2. Tiiranul

Tiiranii sunt compuși heterociclici cu trei membri și un atom de sulf, cunoscuți, de asemenea, sub numele de **episulfuri.**

- **Sinteza**
- **Ciclodehidrohalogenarea ß-halogenoalcantiolilor**

Prin analogie cu sinteza oxiranului, ß-halogenoalcantiolii reacționează cu bazele pentru a da tiirani ***(fig. 2.22)***.

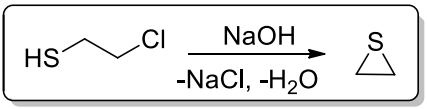


Fig. 2.22. *Sinteza tiiranului din 2-cloroetantiol*

- **Descompunerea termică a 1,3-oxatiolan-2-onei**

2-Sulfaniletanolul reacționează cu fosgenul în prezența piridinei pentru a da **1,3-oxatiolan-2-ona**, care la încălzire la 200°C decarboxilează cu formarea de CO_2 și tiiran ***(fig. 2.23).***

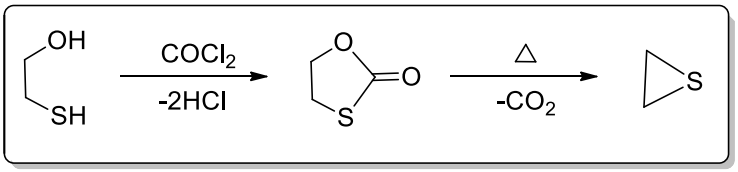


Fig. 2.23. *Sinteza tiiranului din 2-sulfaniletanol*

- **Proprietățile chimice**

Proprietățile tiiranilor se datorează în primul rând tensiunii în inel. La temperatura camerei tiiranii formează macromolecule liniare datorită polimerizării.

Tiiranii substituiți sunt termic mai stabili. Următoarele reacții sunt tipice pentru tiirani.

- **Deschiderea inelului de către nucleofili**

Amoniacul sau aminele primare sau secundare reacționează cu tiiranii pentru a da β-aminoalcantioli ***(fig. 2.24)***:

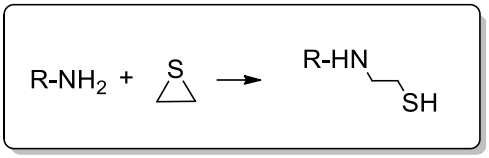


Fig. 2.24. *Interacțiunea tiiranului cu aminele*

Acidul clorhidric concentrat reacționează cu tiiranii pentru a da β-cloroalcantioli în urma protonării atomului de sulf și deschiderii inelului ***(fig. 2.25)***.

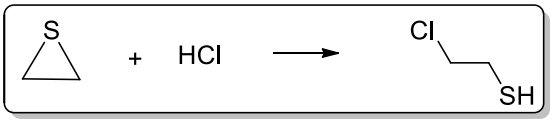


Fig. 2.25. *Interacțiunea tiiranului cu acidul clorhidric*

2.3. Aziridina

Aziridina nesubstituită este cunoscută ca **etilenimină**.

- **Sinteza**
- **Ciclizarea alchilaminelor β-substituite**

β-Aminoalcoolii, care sunt preparați convenabil din oxiran și amoniac sau amine, reacționează cu clorura de tionil pentru a da cloramine, care pot fi ciclizate la aziridine la tratare cu hidroxid alcalin ***(fig. 2.26)***.

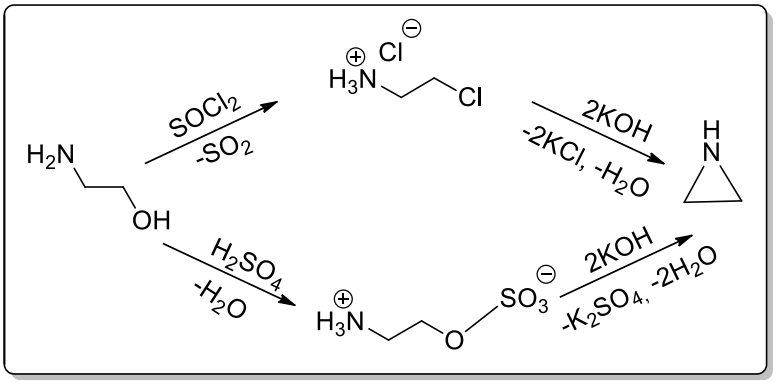


Fig. 2.26. *Sinteza aziridinei*

Esterii sulfat, obținuți din aminoalcooli și acid sulfuric, atunci când sunt tratați cu alcalii formează aziridine ***(fig. 2.26)***.

Grupa deplasabilă Cl^- sau OSO_3H este substituită intramolecular de grupa amino la atomul β-C.

- **Aziridinarea alchenelor**

Aziridinarea legăturilor duble C = C este ușor realizată de azide ca donatori de azot. De exemplu, fenilazida (R = Ph) reacționează cu alchenele într-o ciclizare 1,3-dipolară pentru a da 4,5-dihidro-1,2,3-triazoli, care pot fi transformați termic în aziridine prin eliminarea azotului ***(fig. 2.27)***:

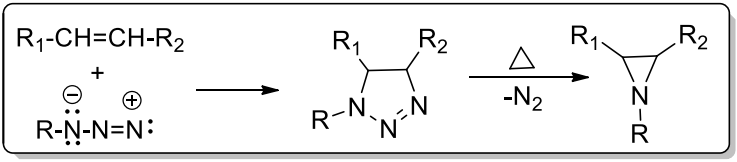


Fig. 2.27. *Sinteza aziridinelor la descompunerea 1,2,3-triazolilor*

- **Proprietățile chimice**

- **Reacții acido-bazice**

Aziridinele nesubstituite la atomul de azot se comportă ca niște amine secundare; aziridinele N-substituite se comportă ca aminele terțiare. Reacționează cu acizi pentru a da săruri de aziridiniu ***(fig. 2.28).***

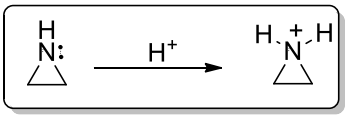


Fig. 2.28. *Protonarea aziridinei*

Valoarea pKa a ionului aziridiniu este de 7,98. Inelul aziridinic este destabilizat prin formarea de sare și deschiderea inelului de către nucleofili este favorizată.

- **Reacții cu reactivi electrofili**

Aziridinele, ca și aminele, sunt nucleofili și reacționează cu electrofilii, cum ar fi derivații halogenați sau derivații acidului acrilic ***(fig. 2.29).***

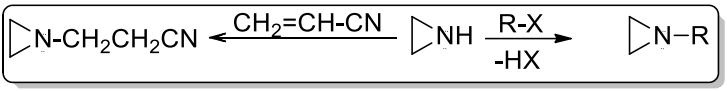


Fig. 2.29. *Interacțiunea aziridinei cu electrofilii*

- **Deschiderea inelului de către nucleofili**

Amoniacul și aminele primare reacționează cu aziridinele pentru a da 1,2-diamine. Mecanismul acestei reacții este similar cu reacțiile corespunzătoare ale oxiranilor. Deschiderea inelului aziridinelor este catalizată în mod eficient de acizi Lewis. De exemplu, aziridina cu aminele primare și secundare în prezența $AlCl_3$ formează derivați ai etandiaminei ***(fig. 2.30).***



Fig. 2.30. *Interacțiunea aziridinei cu aminele*

2.4. Oxetanul

Oxetanii sunt compuși heterociclici saturați cu patru membri care conțin un atom de oxigen.

- **Sinteza**
- **Ciclizarea alcoolilor γ-substituiți**

Alcanolii cu o grupă deplasabilă în poziția γ pot fi ciclizați la oxetani la tratare cu o bază (de exemplu, hidroxid, alcoolat etc.) (***fig. 2.31).***

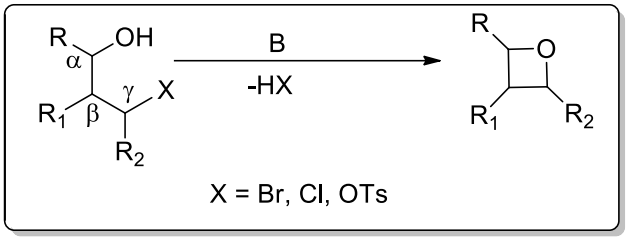


Fig. 2.31. *Sinteza oxetanilor*

Oxetanul se obține la încălzirea acetatului de 3-cloropropil cu soluție concentrată de KOH **(*fig. 2.32).***

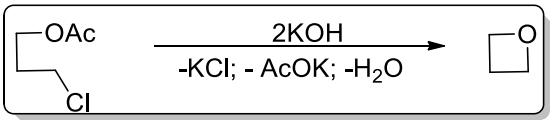


Fig. 2.32. *Sinteza oxetanului*

- **Ciclizarea acizilor β-hidroxicarboxilici**

Oxetan-2-ona, o β-lactonă, se prepară prin ciclodeshidratarea acizilor β-hidroxicarboxilici cu clorura de benzensulfonil în piridină (***fig. 2.33).***

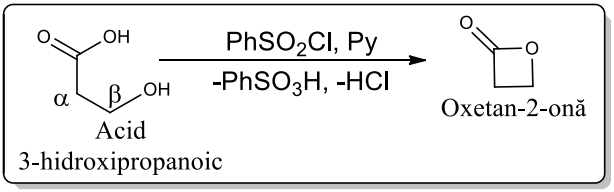


Fig. 2.33. *Sinteza oxetan-2-onei*

- **Proprietățile chimice**

Majoritatea reacțiilor oxetanului, datorită tensiunii în ciclu, au loc cu deschiderea inelului. Astfel, la tratare cu clorura de hidrogen sau la hidroliză în mediul acid se formează, respectiv, 3-cloropropan-1-olul și propan-1,3-diolul. Cu alcoolii într-un mediu acid se formează 3-alcoxipropan-1-oli (***fig. 2.34).***

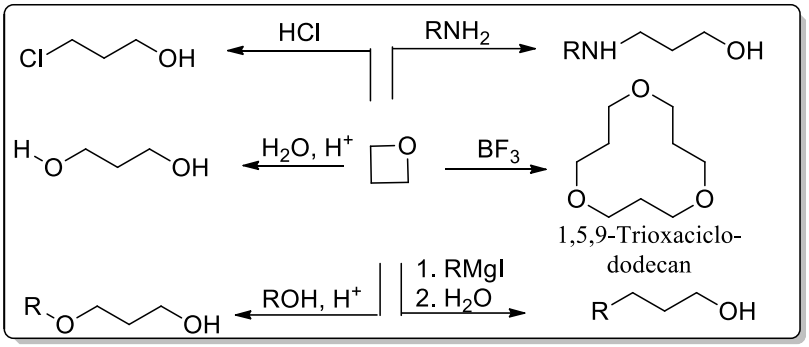


Fig. 2.34. *Unele transformări chimice ale oxetanului*

Deschiderea ciclulului se observă și la acțiunea reagenților nucleofili. De exemplu, cu alchilaminele se formează 3-alchil-aminopropan-1-oli, iar cu reactivii Grignard, după o hidroliză, rezultă alcooli cu trei atomi de carbon mai mulți decât în reactivul Grignard initial (***fig. 2.34)***.

Acizii Lewis (de exemplu, trifluorura de bor) în diclorometan, ca solvent, induc o ciclooligomerizare. Produsul principal este ciclotrimerul 1,5,9-trioxaciclododecan (***fig. 2.34)***.

2.5. Tietanul

Acesta este omologul superior al tiiranului.

- **Sinteza**

Tietanul se prepară din γ-halogenoalcantioli la tartare cu o bază sau din 1,3-dihalogenoalcani și o sulfură alcalină (***fig. 2.35)***.

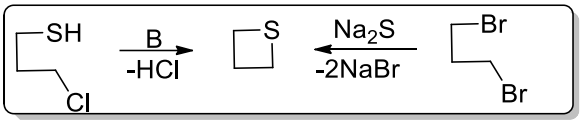


Fig. 2.35. *Sinteza tietanului*

- **Proprietățile chimice**

Tietanul manifestă proprietăți chimice similar tiiranului.

2.6. Azetidina

Azetidina sau **trimetilenimina** este un compus heterociclic saturat cu patru membri cu un atom de azot.

- **Sinteza**

Azetidinele pot fi obținute din 3-halogenoalchilamine prin dehidrohalogenare în prezența unei baze (***fig. 2.36)***. De exemplu, azetidina se obține la tratarea 3-cloropropanaminei cu o bază.

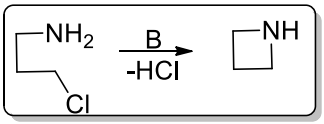


Fig. 2.36. *Sinteza azetidinei*

Azetidinele N-substituite pot fi sintetizate într-o singură etapă la interacțiunea aminelor alifatice sau aromatice cu reagenți bifuncționali în prezența carbonatului de potasiu la iradiere cu microunde (***fig. 2.37).***

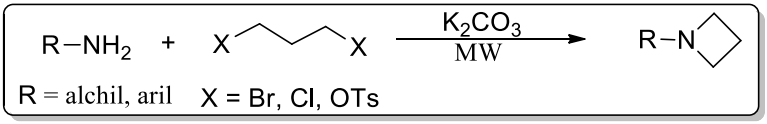


Fig. 2.37. *Sinteza azetidinelor N-substituite*

Azetidin-2-onele (β-lactamele) sunt cei mai importanți derivați ai azetidinei și sunt preparați la ciclizarea acizilor β-aminocarboxilici sau a esterilor corespunzători. Ciclodeshidratarea acizilor poate fi realizată cu $CH_3SO_2Cl/NaHCO_3$, iar ciclizarea esterilor respectivi la tratare cu o bază puternică (***fig. 2.38)***.

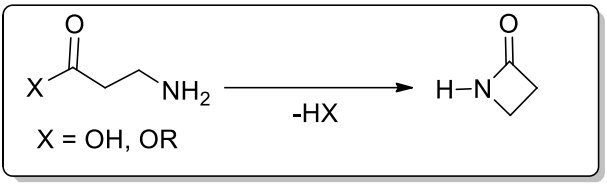


Fig. 2.38. *Sinteza azetidin-2-onei*

- **Proprietățile chimice**

Azetidina este o amină secundară ciclică, pKa 11,3. Participă în reacții cu halogenoalcanii în prezența unei baze sau cu clorurile acizilor carboxilici și formează, respectiv, N-alchilazetidine sau N-acilazetidine (***fig. 2.39)***.

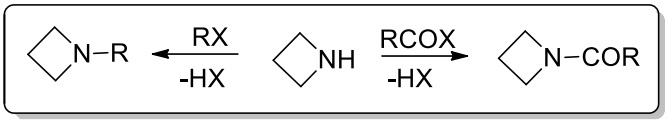


Fig. 2.39. *Reacția de alchilare și acilare a azetidinei*

Reacțiile cu deschiderea ciclului azetidinei necesită în majoritatea cazurilor formarea prealabilă a unui ion de azetidiniu. Astfel, hidroliza acidă duce la o sare a unui ɤ-aminoalcool. Clorura de hidrogen reacţionează cu azetidina pentru a da clorhidratul 3-cloropropilaminei (***fig. 2.40)***.

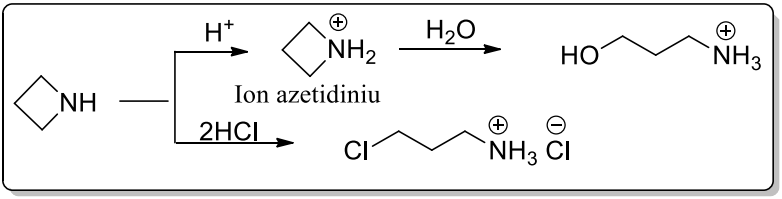


Fig. 2.40. *Reacții de deschidere a ciclului azetidinei la hidroliză și acțiunea HCl*

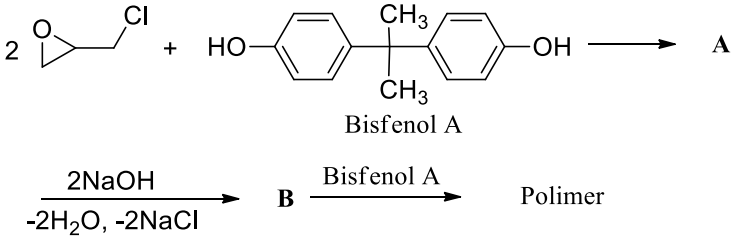
2.7. Exerciţii

2.7.1. Prezintă schema reacției de epoxidare cu acidul peroxibenzoic într-un solvent slab polar a următoarei alchene:
a) stiren, b) ciclohexenă, c) *E*-pent-2-enă, d) *Z*-hex-3-enă, e) ciclopentenă.

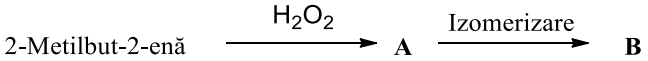
2.7.2. Caracterizează proprietățile chimice ale următorilor oxirani: a) 2,3-dimetiloxiran, b) 2-feniloxiran, c) 2-etiloxiran, d) 2,2-dimetiloxiran, e) 2-clorometiloxiran.

2.7.3. (Clorometil)oxiranul (epiclorhidrina) este materia primă importantă pentru rășinile epoxidice și se prepară din clorură de alil. Prezintă reacțiile respective.

2.7.4. Epiclorhidrina este materia primă pentru rășinile epoxidice care se folosesc ca acoperiri de suprafață, materiale laminate și adezivi. La interacțiunea cu bisfenolul A formează polimeri după următoarea schemă. Prezintă structura compușilor intermediari **A** și **B**.



2.7.5. Prezintă structura compușilor **A** și **B** obținuți din 2-metilbut-2-enă.



2.7.6. Scrie schemele reacțiilor de interacțiune ale etilaminei cu următorii compuși heterociclici: a) 2-metiloxiran, b) tiiran, c) tietan, d) aziridină.

2.8. Bibliografie

Couty F. *Azetidines.* Science of Synthesis, 2009, vol. 40, pp. 773-816. DOI:10.1055/sos-SD-040-00515

Dake G.*Oxiranes and Oxirenes: Monocyclic.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 1, pp. 173-233. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00103-6

Dermer O.C., Ham G.E. *Ethylenimine and Other Aziridines*. New York, London: Academic Press, 1969. 592 p. DOI:10.2174/1389557515666150709122244

Girija S.S. *Synthetic Aziridines in Medicinal Chemistry: A Mini-Review.* Mini Rev. Med. Chem., 2016, vol. 16, pp. 892-904.

Hailes H.C., Behrendt J.M. *Oxetanes and Oxetenes: Monocyclic*. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Katritzky A.R., Ed.; Oxford: Pergamon. 2008, vol. 2, chapt. 2.05, pp. 321– 364. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00205-4

Ji Ram V., Sethi A., Nath M., Pratap R. *Three-Membered Ring Heterocycles.*The Chemistry of Heterocycles, 2019, pp. 19–92. DOI:10.1016/b978-0-08-101033-4.00003-4

Kahlich D., Wiechern U., Lindner J. *Propylene Oxide.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Weinheim: Wiley-VCH, 2002. 25 p. DOI:10.1002/14356007.a22_239

Leśniak S., Kinart W.J., Lewkowski J. *Thietanes and Thietes: Monocyclic*. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol 2, pp. 389-428. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00207-8

Massingill J.L., Bauer R.S. *Epoxy Resins*. Applied Polymer Science: 21st Century. Eds. Craver C.D.; Carraher C.E. Oxford: Pergamon, 2000, pp. 393–424. DOI:10.1016/b978-008043417-9/50023-4

Padwa A. *Aziridines and Azirines: Monocyclic.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 1, pp. 1-104. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00101-2

Pham Ha.Q., Marks M.J. *Epoxy Resins*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. 90 p. DOI:10.1002/14356007.a09_547.pub2

Rebsdat S., Mayer D. *Ethylene Oxide.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH. 2012. 26 p. DOI:10.1002/14356007.a10_117

Scherr G., Steuerle U., Fikentscher R. *Imines, cyclic.* Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4th Ed., New York: John Wiley, 1995, vol. 14, pp. 2-40.

Sienel G., Rieth R., Rowbottom K.T. *Epoxides.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH. 2012. 16 p . DOI*:*10.1002/14356007.a09_531

Singh G.S. *Synthetic Aziridines in Medicinal Chemistry: A Mini-Review*. Mini Rev. Med. Chem., 2016, vol. 16, pp. 892-904. DOI: 10.2174/1389557515666150709122244

Tanzeela Q., Andleeb A., Deeptanu S., Praveen K.S. A. *Review on Recent Advances in the Synthesis of Aziridines and their Applications in Organic Synthesis.* Current Organic Chemistry, 2021, vol. 25, pp. 1868–1893. DOI:10.2174/1385272825666210728100022

Warkentin J., Plażuk D. *Thiiranes and Thiirenes: Monocyclic*. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 1, pp. 299-390. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00105-X

Singh G.S., D'hooghe M., De Kimpe N. *Azetidines, Azetines and Azetes: Monocyclic*. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 2, pp. 1-110. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00201-7

Zhuk D.S., Gembitskii P.A., Kargin V.A. *Advances in the Chemistry of Polyethyleneimine (polyaziridine).* Russian Chemical Reviews, 1965, vol. 34, pp. 515-527. DOI:10.1070/RC1965v034n07ABEH001499

3. HETEROCICLURI CU CINCI MEMBRI ȘI UN HETEROATOM

În structura compușilor heterociclici cu cinci membri și un heteroatom pozițiile 2, 5 și 3, 4 sunt echivalente; astfel, derivații monosubstituiți ai acestora sunt cunoscuți sub forma a doi izomeri de poziție. De exemplu, sunt cunoscuți 2-metilfuranul și 3-metilfuranul (***fig. 3.1***).

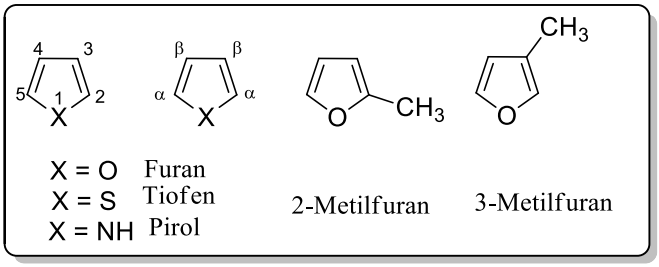


Fig. 3.1. *Structura compușilor heterociclici cu cinci membri și un heteroatom, izomerii metilfuranului*

În această grupă de heterocicli, deformarea inelului este mică și, prin urmare, reacțiile cu deschiderea ciclului sunt rare. Factorul esențial care trebuie luat în considerare este aromaticitatea acestor compuși. În consecință vom accentua asemenea proprietăți.

3.1. Furanul

- **Metode de sinteză**
- **Retrosinteza**

Analiza retrosintetică a derivaților furanului arată că în urma disecării legăturii O/C-2 aceștia pot deriva dintr-un diendiol, ceea ce corespunde unui sistem 1,4-dicarbonilic. Astfel, sistemul furanic poate să se formeze printr-o deshidratare intramoleculară (***fig. 3.2***).

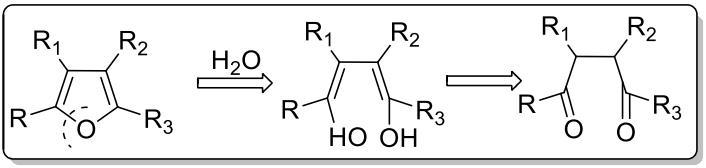


Fig. 3.2. *Retrosinteza derivaților furanului*

- **Sinteze pe baza compușilor 1,4-dicarbonilici. Sinteza Paal-Knorr**

Deshidratarea compușilor 1,4-dicarbonilici aciclici în prezența pentoxidului de fosfor duce la furan și derivați substituiți (***fig. 3.3***).

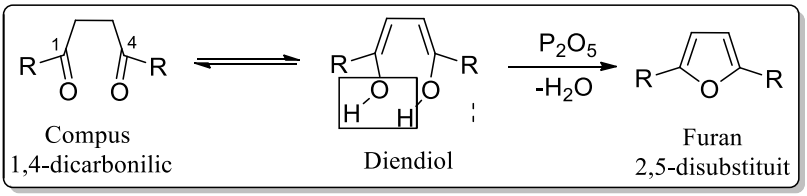


Fig. 3.3. *Sinteza derivaților furanului după Paal - Knorr*

- **Sinteza furanului din furfural**

Materia primă principală de sinteză a furanului este **furfuralul** (furan-2-carbaldehidă), obținut, la rândul său, din pentozanii din plante. Materia primă vegetală se încălzește în prezența unui acid mineral. În aceste condiții pentozanii hidrolizează până la pentoze, care ulterior se deshidratează cu formarea furfuralului și se elimină din mediul de reacție prin antrenare cu vapori de apă (***fig. 3.4***).

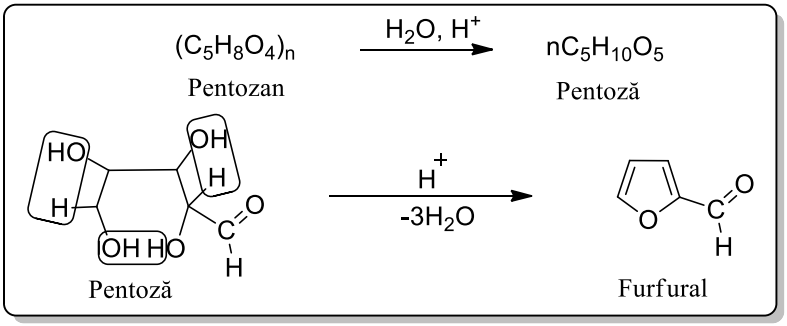


Fig. 3.4. *Sinteza furfuralului din pentozani*

Sunt cunoscute două căi de transformare a furfuralului în furan.

Furfuralul mai întâi este oxidat până la **acidul furan-2-carboxilic** (acidul piromucic), apoi acesta este decarboxilat la temperaturi ridicate. Procedeul este utilizat la obținerea furanului în condiții de laborator (***fig. 3.5***).

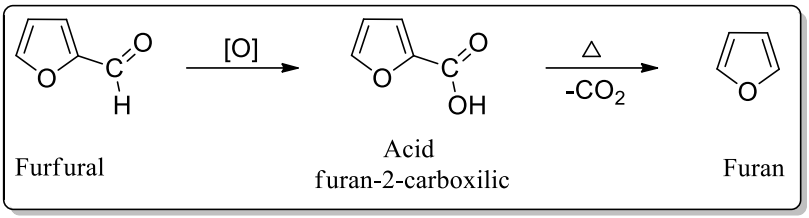


Fig. 3.5. *Sinteza furanului din furfural*

Industrial furfuralul este descompus direct până la furan și monoxid de carbon la o temperatură de 200°C în prezența unui catalizator de platină (***fig. 3.6***).

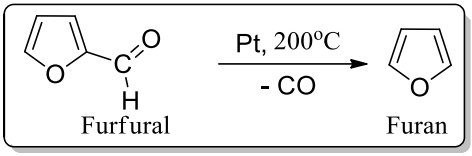


Fig. 3.6. *Sinteza furanului la decarbonilarea furfuralului*

- **Oxidarea buta-1,3-dienei**

Vaporii de buta-1,3-dienă sunt oxidați de diclorura de cupru într-o soluție apoasă de mono- și diclorură de cupru în prezența clorurii de sodiu, iodurii de potasiu și acidului clorhidric cu o selectivitate de 90% și o conversie a buta-1,3-dienei de 20% (***fig. 3.7***).

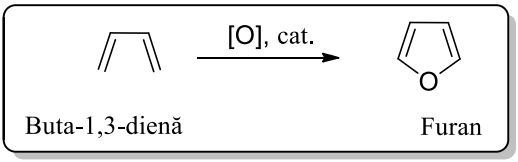


Fig. 3.7. *Sinteza furanului la oxidarea buta-1,3-dienei*

- **Proprietățile chimice**

- **Acțiunea acizilor minerali**

Furanul și alchilfuranii sub acțiunea acidului sulfuric concentrat polimerizează, iar în soluții apoase de acizi diluați hidrolizează cu formarea compușilor dicarbonilici (***fig. 3.8***).

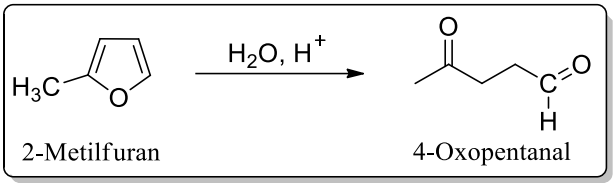


Fig. 3.8. *Hidroliza 2-metilfuranului*

Derivații furanului cu grupe atrăgătoare de electroni sunt relativ stabili în mediu acid.

- **Reacții de schimb cu NH_3 sau H_2S**

La temperatură ridicată în prezența amoniacului sau hidrogenului sulfurat furanul și alchilfuranii suferă reacții de schimb de tipul O/N sau O/S conducând la derivații pirolului sau tiofenului respectivi (***fig. 3.9***).

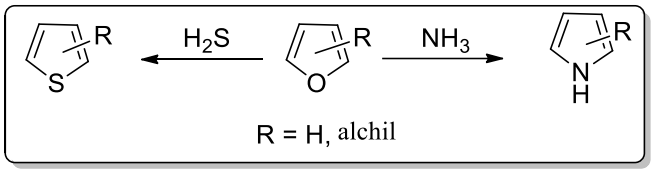


Fig. 3.9. *Sinteza tiofenilor sau pirolilor din derivații furanului*

- **Reacții de substituție electrofilă**

Ciclul furanului este bogat în electroni și reacțiile de substituție electrofilă decurg mult mai ușor decât cu benzenul. Furanul și derivații săi participă în reacții de halogenare, nitrare, sulfonare, acilare etc. Totuși, apar unele particularități:

- Cele mai favorabile în aceste reacții de substituție sunt pozițiile 2 și 5 (pozițiile α) (***fig. 3.10***).

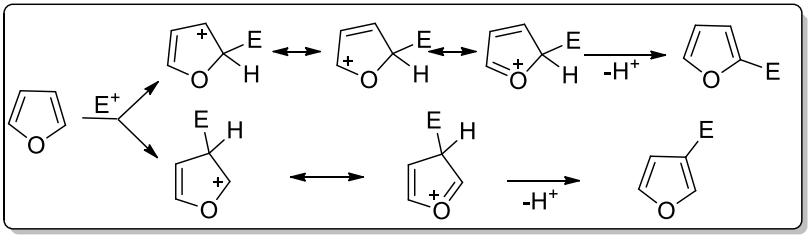


Fig. 3.10. *Structura complecșilor σ intermediari ai furanului în reacțiile SE_{AR}*

Deseori este dificil a dirija reacția la etapa de monosubstituție, de exemplu, ca în cazul reacției de halogenare.

- Substituția decurge în poziția 5 în prezența unui substituent donor sau acceptor de electroni în poziția 2.
- În cazul în care pozițiile 2 și 5 sunt ocupate, substituția are loc în pozițiile 3 sau 4.
- Deoarece furanul și derivații săi sunt instabili în mediu de acizi minerali concentrați, reacția de sulfonare se efectuează cu complexul piridină-trioxid de sulf, iar reacția de nitrare – cu nitrat de acetil (***fig. 3.11***).

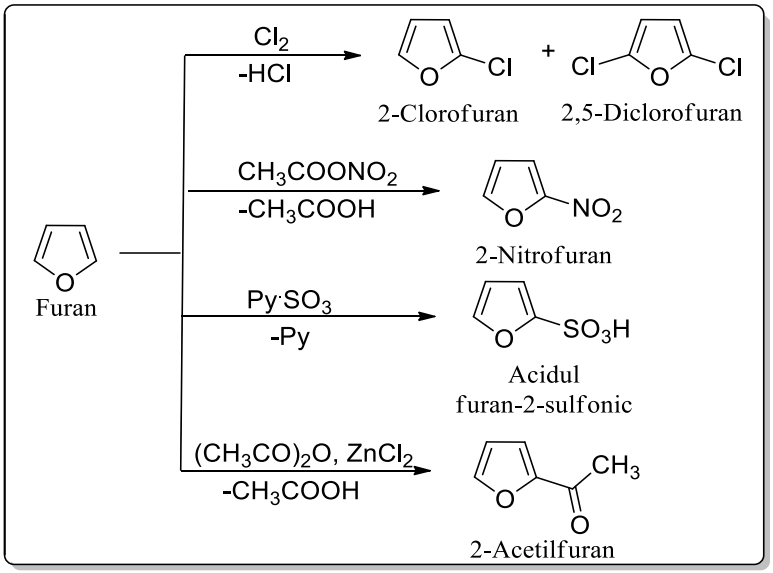


Fig. 3.11. *Reacții de substituție electrofilă a furanului*

o S-a constatat că la nitrarea cu nitrat de acetil se formează mai întâi un produs de adiție 1,4, care în prezența unei baze se descompune cu formarea 2-nitrofuranului (***fig. 3.12***).

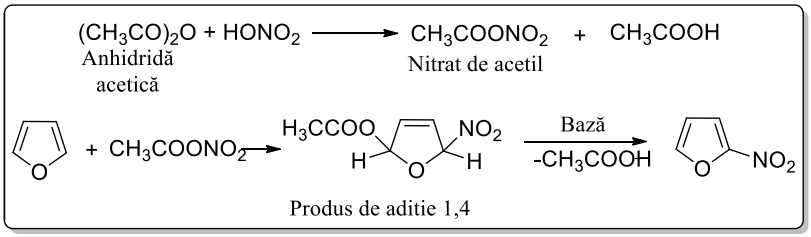


Fig. 3.12. *Reacția de nitrare a furanului*

- **Reacții de adiție**

Furanul se hidrogenează până la tetrahidrofuran în prezența unui catalizator, cu preferință nichelul ***(fig. 3.13)***.

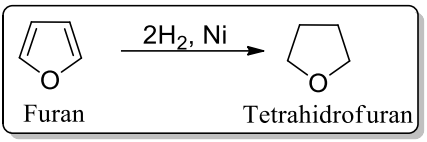


Fig. 3.13. *Hidrogenarea furanului*

- **Reacția de cicloadiție Diels-Alder**

Derivații furanului cu grupe donore de electroni participă în reacții de cicloadiție de tipul Diels-Alder cu dienofili activați, precum anhidrida maleică ***(fig. 3.14)***.

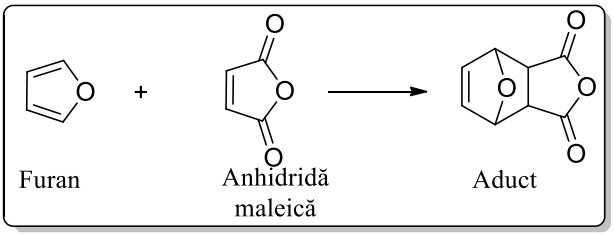


Fig. 3.14. *Cicloadiția anhidridei maleice la furan*

- **Reacții de oxidare**

La temperaturi ridicate, în prezența catalizatorilor V_2O_5 sau MoO_3, furanul este oxidat la anhidridă maleică. Același produs final de reacție se obține de rând cu CO_2 la oxidarea termică a furfuralului, acidului furan-2-carboxilic sau a alcoolului furfurilic ***(fig. 3.15)***.

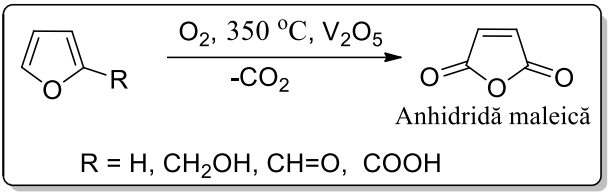


Fig. 3.15. *Oxidarea catalitică a unor derivați ai furanului*

- **Derivați importanți ai furanului**

Furanul este utilizat în prepararea pirolului, 2-acetilfuranului și 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuranului.

Furfuralul (furfurol, 2-furfuraldehidă, furan-2-carbaldehidă) este singurul precursor al tuturor produșilor cu ciclul furanic în industria chimică ***(fig. 3.16)***.

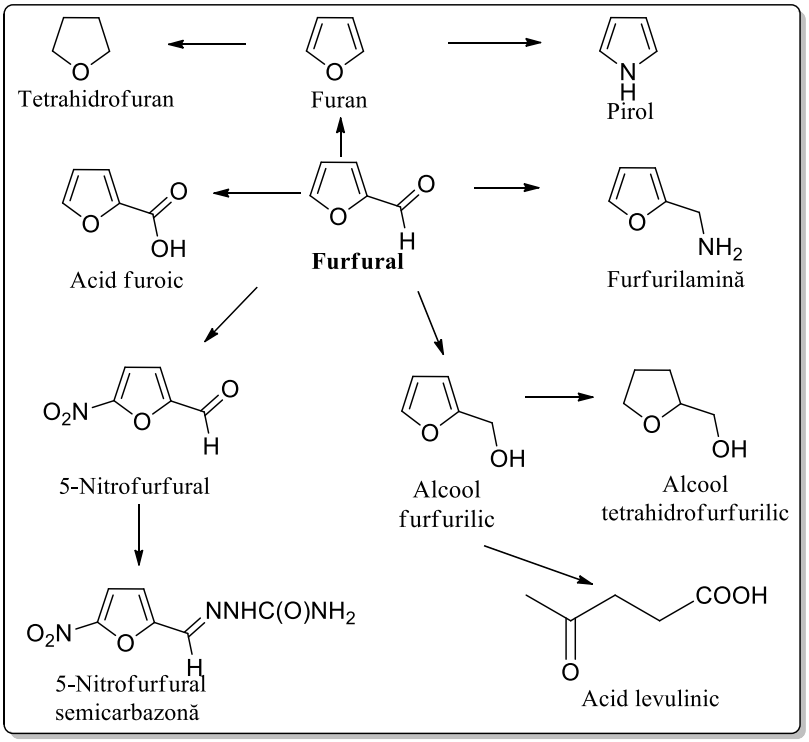


Fig. 3.16. *Sinteze pe baza furfuralului cu aplicații industriale*

Furfuralul prezintă reacțiile tipice pentru aldehidele aromatice:

– reacții pe grupa carbonil, cum ar fi oxidarea la acidul furoic, reducerea la alcooli, condensarea aldolică, decarbonilarea etc.;

– reacții cu participarea inelului furanic, de exemplu: hidrogenare, oxidare, halogenare și nitrare. Din cauza efectului atrăgător de electroni al grupei carbonil inelul furanic al furfuralului este mai puțin susceptibil în reacțiile de clivare hidrolitică a inelului.

5-Nitrofuran-2-carbaldehidă (5-nitrofurfural) este componenta-cheie în fabricarea unor preparate antimicrobiene cu resturi nitrofuranice.

3.2.Tiofenul

- **Metode de sinteză**
- **Retrosinteza**

Analiza retrosintetică a derivaților tiofenului indică că acest sistem poate fi generat din compuși 1,4-dicarbonilici și un reactiv generator de sulf ***(fig. 3.17)***.

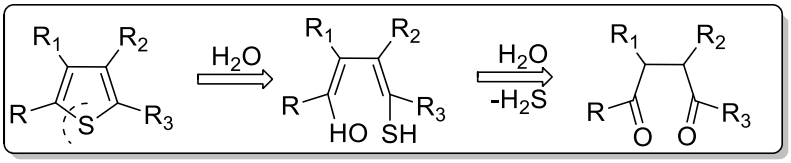


Fig. 3.17. *Retrosinteza derivaților tiofenului*

Tiofenul este prezent în fracțiunea de hidrocarburi aromatice ușoare obținută din distilatul gudronului de cocsificare a cărbunelui. În mod tradițional, tiofenul este îndepărtat din amestecul de hidrocarburi prin spălare cu acid sulfuric, deoarece tiofenul se sulfonează mai ușor decât hidrocarburile aromatice prezente în amestec.

Cu toate că sursa menționată reprezintă o cantitate considerabilă de tiofen asociat, acesta nu poate fi obținut economic din gudronul de cărbune din cauza dificultăților de separare de benzen.

Astfel, tiofenul și derivații săi se obțin industrial sau în condiții de laborator prin următoarele metode chimice.

- **Sinteze pe baza compușilor 1,4-dicarbonilici. Sinteza Paal-Knorr**

Tiofenul şi omologii săi se obțin la tratarea compuşilor 1,4-dicarbonilici cu P_4S_{10} ***(fig. 3.18)***.

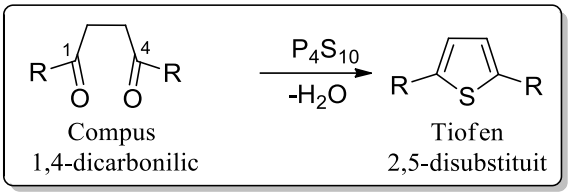


Fig. 3.18. *Sinteza derivaților tiofenului după Paal–Knorr*

- **Din alcooli și sulfură de carbon în fază gazoasă**

Alcoolii C_4-C_6 cu structura prezentată în ***figura 3.19*** reacționează cu sulfura de carbon în prezența unui catalizator complex la o temperatură de 500-550°C cu formarea tiofenului (R=H) sau a alchiltiofenilor respectivi.

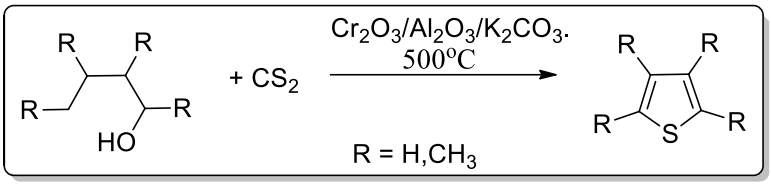


Fig. 3.19. *Sinteza tiofenulor din alcooli și CS_2 în fază gazoasă*

Aceasta este calea industrială de sinteză a tiofenului și a metiltiofenilor.

- **Din furan şi hidrogen sulfurat în fază gazoasă**

La temperatură ridicată în prezența hidrogenului sulfurat furanul și alchilfuranii în prezența oxidului de aluminiu duc la derivații tiofenului respectivi ***(fig. 3.9)***.

- **Sinteza tiofenului din acetilenă**

La trecerea acetilenei asupra piritei la 300°C se formează tiofenul ***(fig. 3.20)***.

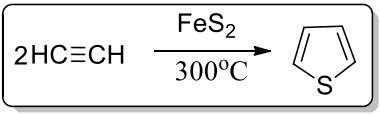


Fig. 3.20. *Sinteza tiofenului din acetilenă*

- **Sinteza tiofenului din butan, butene sau butadiene**

La trecerea butanului, butenelor sau buta-1,3-dienei împreună cu vapori de sulf printr-un tub la 550-700°C se obține tiofenul ***(fig. 3.21)***.

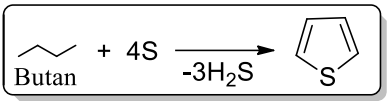


Fig. 3.21. *Sinteza tiofenului din butan*

- **Proprietăţile chimice**
- **Reacţiile de substituţie**

Aceste reacţii cu participarea tiofenului decurg mult mai uşor decât cu benzenul. La halogenare iniţial se obţine 2-halogenoderivatul, apoi 2,5-dihalogenoderivatul. Halogenarea totală duce la tetra-halogenoderivaţi ***(fig. 3.22)***.

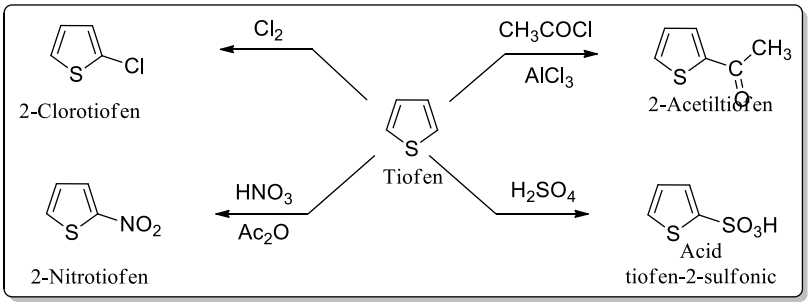


Fig. 3.22. *Reacţii de substituţie electrofilă cu participarea tiofenului*

- **Reacţia de hidrogenare**

La hidrogenarea tiofenului în prezența unui catalizator de paladiu se formează tetrahidrotiofenul, iar în prezenţa nichelului Raney ciclul tiofenului se rupe cu formarea butanului şi hidrogenului sulfurat ***(fig. 3.23)***. Pe această cale se înlătură tiofenul şi alţi compuşi heterociclici cu sulf din produsele petroliere.

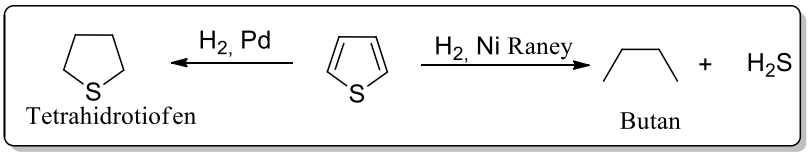


Fig. 3.23. *Hidrogenarea tiofenului*

3.3. Pirolul

- **Sinteza**
- **Retrosinteza**

La disecarea pirolului la legătura N-C-2 și hidroliza enaminei conduce la compuși 1,4-dicarbonilici ca potențiale materii prime, care ar trebui să producă piroli prin ciclocondensare cu amoniacul sau aminele primare ***(fig. 3.24)***.

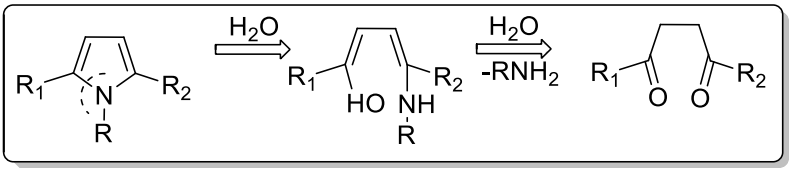


Fig. 3.24. *Retrosinteza derivaților pirolului*

- **Din compuşi 1,4-dicarbonilici și amoniac sau amine. Sinteza Paal-Knorr**

Cel mai frecvent derivaţii pirolului cu substituenți în pozițiile 1, 2, 3, 4 și 5 se obţin din compuşii 1,4-dicarbonilici corespunzători la tratare cu amoniac sau cu amine primare alifatice sau aromatice ***(fig. 3.25)***.

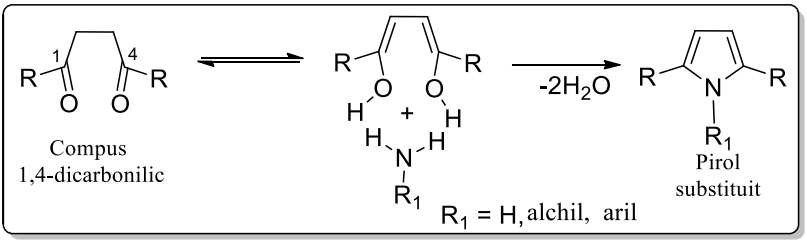


Fig. 3.25. *Sinteza derivaților pirolului din compuşi 1,4-dicarbonilici*

- **Sinteza derivaților pirolului din sărurile acidului mucic**

O metodă de sinteză de laborator a pirolului constă în descompunerea termică a sării de amoniu a acidului mucic (mucat de amoniu). În cazul în care se lucrează cu sărurile aminelor se obțin derivații N-substituiți ai pirolului ***(fig. 3.26)***. Acidul mucic se sintetizează la oxidarea lactozei cu acid azotic.

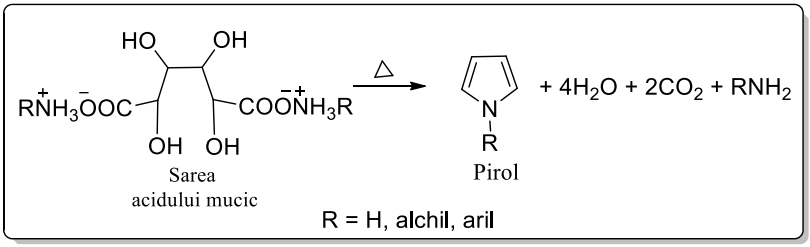


Fig. 3.26. *Sinteza pirolului și a N-derivaților*

- **Din furan și derivații săi**

Producerea industrială a pirolului include reacția furanului cu amoniacul în prezența zeoliților (SiO_2/Al_2O_3) ***(fig. 3.9).*** Pirolul, N-alchil- și N-arilpirolii se obțin la condensarea în fază gazoasă a 2,5-dimetoxitetrahidrofuranului (catalizator zeoliți) cu amoniacul sau cu aminele primare respective ***(fig. 3.27).***

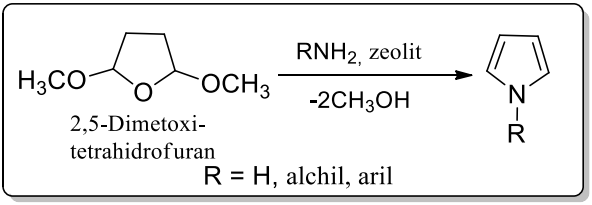


Fig. 3.27. *Sinteza derivaților pirolului pe baza 2,5-dimetoxitetrahidrofuranului*

- **Din pirolidine**

Derivații pirolului se produc, de asemenea, la dehidrogenarea catalitică a derivaților pirolidinei ***(fig. 3.28***) în prezența catalizatorului Pd/Al_2O_3.

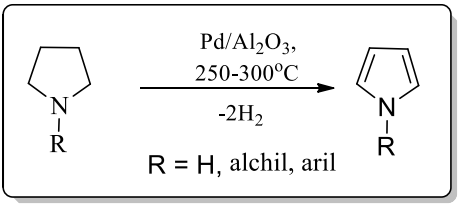


Fig. 3.28. *Sinteza derivaților pirolului din pirolidine*

- **Din C_4-dioli nesaturați**

Butin-1,4-diolul ciclocondensează cu amoniacul în fază gazoasă în prezența catalizatorului oxid de aluminiu/oxid de toriu, iar but-2-en-1,4-diolul cu aminele primare alifatice în prezența unui catalizator de cupru generează N-alchilpiroli ***(fig. 3.29***).

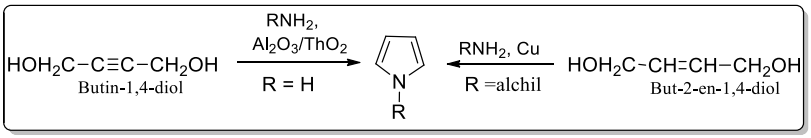


Fig. 3.29. *Sinteza pirolului și N-alchilpirolilor din C4-dioli*

- **Din compuşi 2-aminocarbonilici și compuşi carbonilici. Sinteza Knorr**

Această reacție implică interacțiunea unei α-aminocetone sau a unui α-amino-β-cetoester cu un compus carbonilic ***(fig. 3.30)***.

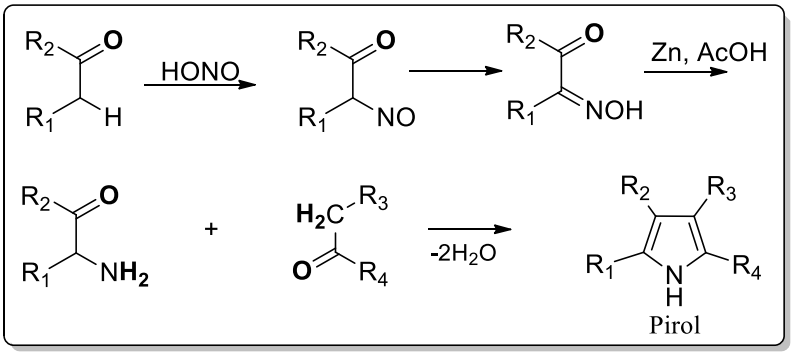


Fig. 3.30. *Sinteza derivaților pirolului după Knorr*

α-Aminocetonele în sinteza Knorr sunt de obicei preparate prin nitrozarea compușilor carbonilici, apoi reducerea grupării oximinice corespunzătoare *in situ* cel mai frecvent cu zinc în acid acetic.

În această reacție sunt preferați compuși carbonilici cu o grupare metilen activată, precum 1,3-dicetonele și esterii acizilor 3-oxo-alcanoici.

- **Sinteza Hantzsch**

Acest procedeu include reacția chimică a β-cetoesterilor cu α-halogenocetonele în prezența amoniacului sau aminelor primare care duce la piroli substituiți ***(fig. 3.31)***.

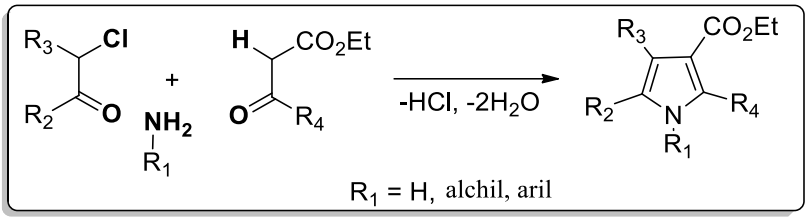


Fig. 3.31. *Sinteza derivaților pirolului după Hantzsch*

- **Proprietățile chimice**
- **Aciditatea**

Ca urmare a delocalizării perechei de electroni a azotului pirolul este un acid slab (pK_a = 17,5). La tratare cu metale alcaline în amoniac lichid, cu amidura de sodiu, hidruri metalice, reactivii Griniard sau litiu organici în solvenți inerți (tetrahidrofuran) pirolul formează derivaţi metalici corespunzători ***(fig. 3.32)***.

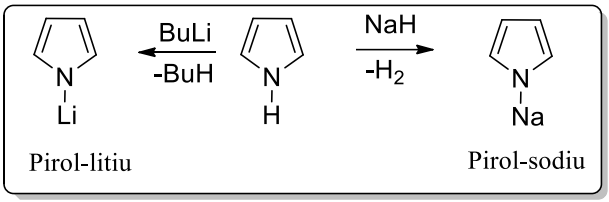


Fig. 3.32. *Formarea derivaților N-metalici ai pirolului*

- **Reacții de alchilare**

Pirolul este inert la acțiunea halogenurilor de alchil, însă derivații metalici pot fi uşor alchilați cu acești reagenți la temperatura camerei cu formarea N-alchilpirolilor, care la temperaturi ridicate izomerizează în derivaţii 2-alchilpirolului ***(fig. 3.33)***.

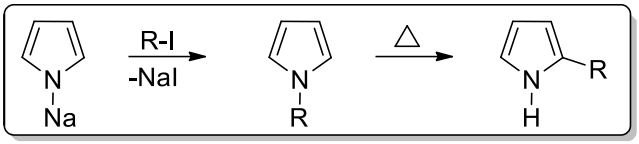


Fig. 3.33. *Alchilarea derivaților N-metalici ai pirolului și izomerizarea pirolilor N-substituiți*

N-Alchilpirolii la tratare cu butil-litiu fixează metalul în poziția 2 a heterociclului. Acești derivați litiu-metalici fac posibilă introducerea unui nou substituent în poziția 2. Astfel, la tratare cu un halogenoalcan se formează un 1,2-dialchilpirol ***(fig. 3.34)***.

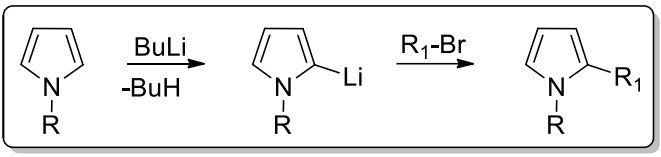


Fig. 3.34. *Metalarea N-alchilpirolilor și alchilarea acestora*

- **Acțiunea acizilor minerali**

Pirolul este instabil față de acizi minerali și este protonat în poziția 2. Cationul de piroliu rezultat atacă următoarea moleculă de pirol, cationul nou-format atacă din nou moleculă non-protonată etc. Ca urmare decurge un proces de polimerizare cu formarea unei rășini cu masa moleculară mare ***(fig. 3.35).***

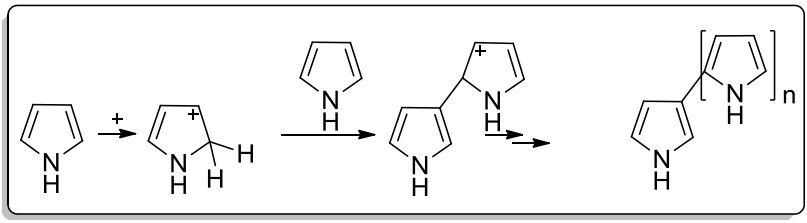


Fig. 3.35. *Polimerizarea pirolului în mediu de acid tare*

- **Reacții de substituție electrofilă**

Datorită densității sale ridicate de electroni p, reacțiile de substituție electrofilă sunt caracteristice pirolului. Substituția are loc

preferențial în poziția 2. Reacțiile derulează în condiții moi, dar trebuie exclusă prezența acizilor minerali tari. Unele reacții sunt prezentate în ***figura 3.36.***

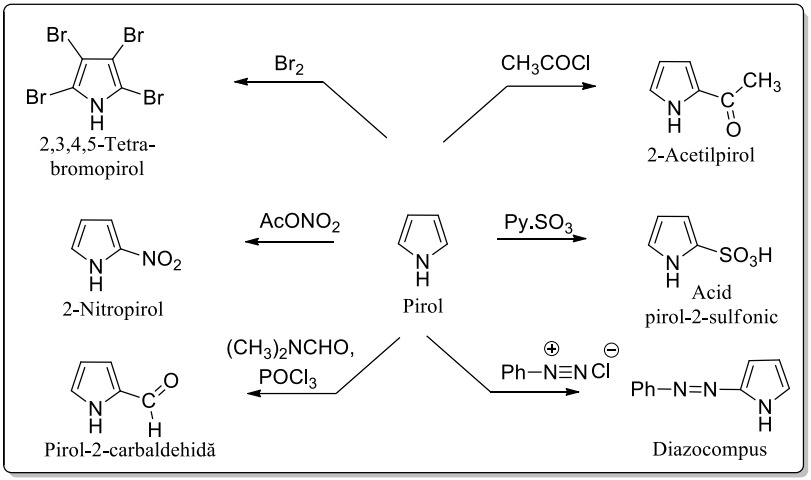


Fig. 3.36. *Reacții de substituție ale pirolului*

Halogenarea pirolului cu dibrom duce direct la un produs tetrasubstituit.

Reacția de nitrare cu participarea derivaților pirolului este efectuată la -10^{o}C cu nitratul de acetil și duce la 2-nitroderivați.

Acidul sulfuric polimerizează pirolul. În prezența trioxidului de sulf în piridină, pirolul este transformat în acidul pirol-2-sulfonic.

Reacțiile de acilare a pirolului de către anhidridele acizilor au loc la temperaturi de peste 100^{o}C fără catalizator, ducând în principal la 2-acilpiroli. În aceste condiții nu se formează N-acilpirolii. De exemplu, anhidrida acetică reacționează la 150^{o}C formând 2-acetilpirolul.

Utilizarea dimetilformamidei și oxiclorurii de fosfor permite formilarea în poziția 2 a heterociclului cu formarea pirol-2-carbaldehidei (reacția **Vilsmeier-Haack**).

Sărurile de diazoniu cuplează cu pirolul conducând la compuși diazoici.

- **Reducerea**

Piroul este redus la **pirolidină** cu hidrogen (1 atm, 25°C) în prezența catalizatorului platină și la presiune și temperatură ridicată, cu nichel Raney ***(fig. 3.37).*** La reducere cu hidrogenul generat de zinc în acid acetic se obține **2,5-dihidropirolul** (**3-pirolina**).

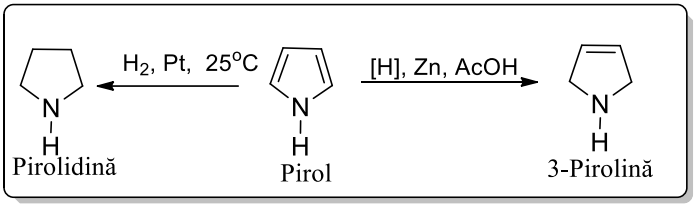


Fig. 3.37. *Reducerea pirolului*

Pirolidina manifestă proprietăţi tipice aminelor secundare alifatice.

3.4. Heterocicluri condensate cu inele benzenice

Sunt cunoscuți compuși heterociclici cu structură bi- sau triciclică, constând dintr-un heterociclu cu cinci membri și un heteroatom fuzionați cu unul sau două inele benzenice. Câteva structuri sunt prezentate în ***figura 3.38.***

Toți acești compuși manifestă proprietăți aromatice.

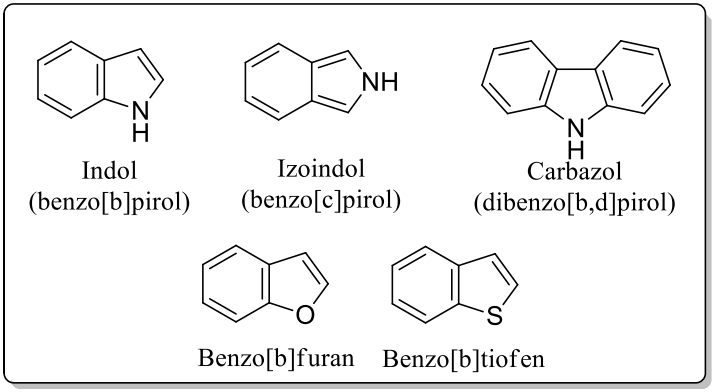


Fig. 3.38. *Compuși heterociclici condensați cu inele benzenice*

3.4.1. Indolul

- **Metode de sinteză**

Indolul se găsește în fracția de gudroane distilată la temperaturi de 220-260ºC, din care se elimină prin extracție selectivă cu solvenți. Până în prezent au fost elaborate multiple metode de sinteză a derivațior indolului. În cele ce urmează prezentăm doar cele mai cunoscute metode.

- **Sinteza Fischer**

Fenilhidrazonele obținute la interacțiunea fenilhidrazinei cu aldehidele sau cetonele la încălzire în prezenţa clorurii de zinc şi acidului sulfuric sau fosforic ciclizează generând indolul sau derivații substituiți în pozițiile 2 și/sau 3 (***fig. 3.39)***.

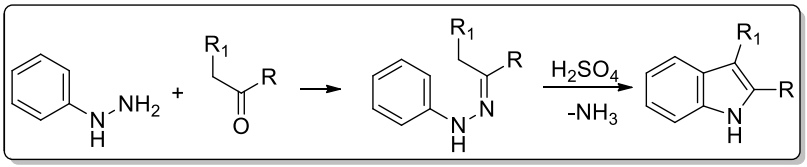


Fig. 3.39. *Sinteza derivaților indolului din fenilhidrazone*

În ***figura 3.40*** este prezentat mecanismul acestei reacții care implică o izomerizare urmată imediat de o transpoziție.

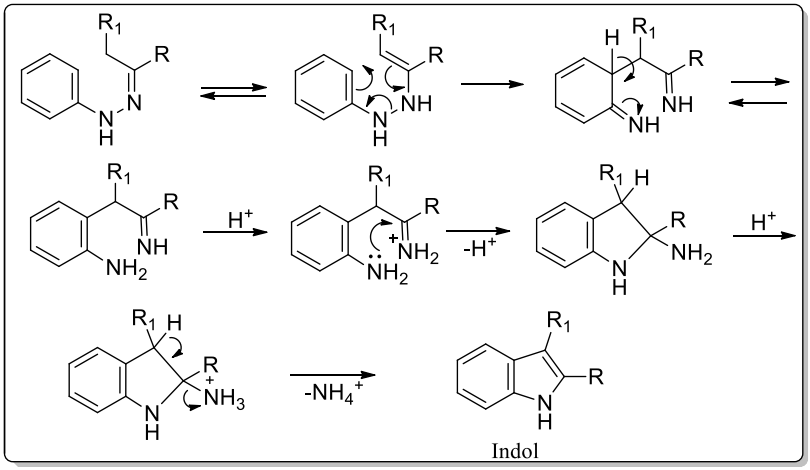


Fig. 3.40. *Mecanismul reacției de formare a derivaților indolului din fenilhidrazone*

- **Sinteza Nenițescu**

Prin această reacție de condensare dintre 1,4-benzochinonă și esterii β-aminocrotonici se obțin derivații indol-5-olului (***fig. 3.41)***. Reacția a fost descoperită de chimistul român C.D. Nenițescu în anul 1929.

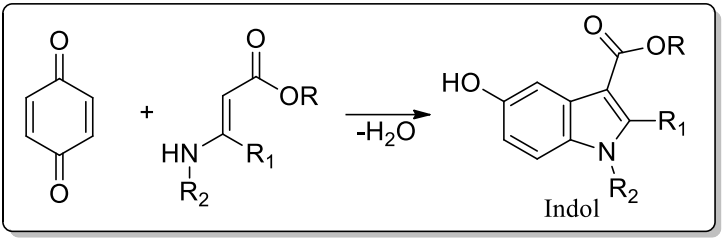


Fig. 3.41. *Sinteza indol-5-olilor din 1,4-benzochinonă și esteri β-aminocrotonici*

- **Sinteza Reissert**

Datorită caracterului acceptor de electroni al grupei nitro, o-nitrotoluenul reacţionează cu oxalatul de dietil, în prezenţa etilatului de potasiu. La reducerea grupei nitro a produsului amina formată ciclizează spontan cu formarea derivatului indolului (***fig. 3.42)***.

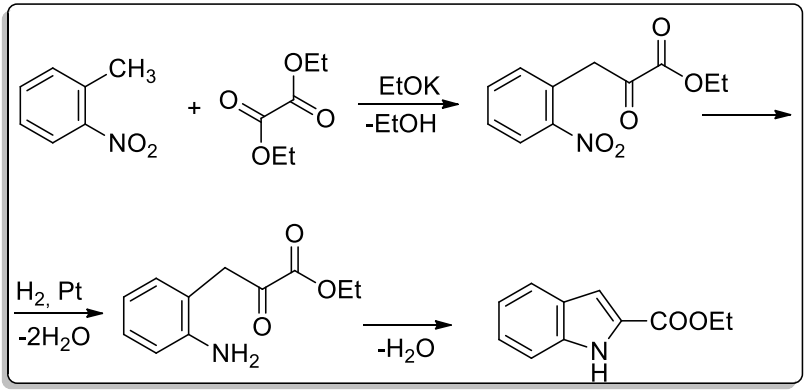


Fig. 3.42. *Sinteza ciclului indolului din o-nitrotoluen și oxalatul de dietil*

- **Sinteza Leimgruber-Batcho**

În acest procedeu o-nitrotoluenul se încălzește cu dimetilacetalul N,N-dimetilformamidei în prezența pirolidinei. Rezultă o nitroenamină, iar reducerea grupei nitro duce la o aminoenamină, care ciclizează cu eliminarea pirolidinei și formează indolul (***fig. 3.43).***

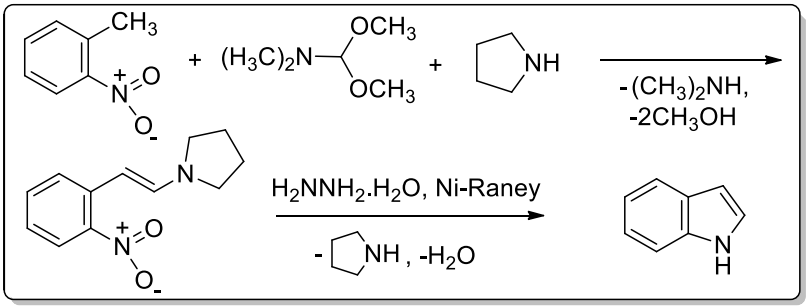


Fig. 3.43. *Sinteza indolului din o-nitrotoluen și dimetilacetalul N,N-dimetilformamidei*

- **Proprietăţile chimice**

Reacţiile indolului sunt foarte asemănătoare cu cele ale pirolului.

- **Aciditatea**

Indolul este un acid slab (pK_a=21), astfel reacționează cu potasiu metalic, hidrura de sodiu, butillitiu sau cu reactivii Grigniard. Derivații organometalici rezultați pot reacționa cu derivații halogenați în două moduri. Astfel, sărurile mai ionice, cum ar fi compușii de sodiu sau potasiu, tind să reacționeze cu electrofilii la N-1, în timp ce compușii de magneziu mai covalenți tind să reacționeze la C-3 (***fig. 3.44)***.

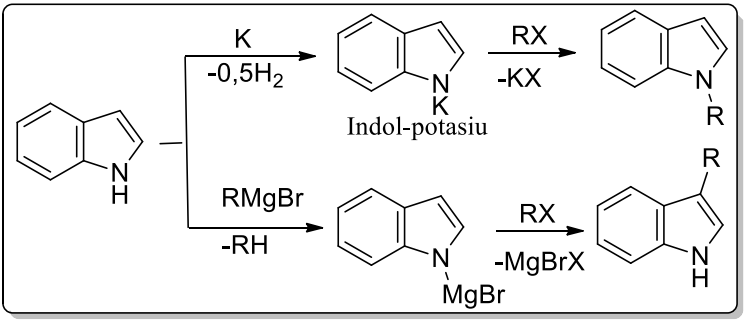


Fig. 3.44. *Formarea și alchilarea derivaților metalici ai indolului*

- **Reacţii de substituţie electrofilă**

Spre deosebire de pirol, reacţiile de substituţie electrofilă cu participarea derivaților indolului decurg în poziţia 3, dacă poziția 3 este ocupată, se substituie H din poziția 2, iar dacă ambele poziții 2 și 3 sunt ocupate, se sbstituie H din inelul benzenic. Astfel, halogenarea indolului duce la 3-halogenoindoli, sulfonarea cu complexul piridină-trioxid de sulf conduce la acidul indol-3-sulfonic, iar nitrarea cu acid azotic diluat – la 3-nitroindol (***fig. 3.45)***. De asemenea, indolul este destul de reactiv și reacționează în condițiile reacției Vilsmeier- Haack cu formarea indol-3-carbaldehidei, iar în condițiile reacției Mannich indolul reacţionează cu formaldehida în prezența aminelor secundare cu formarea derivaţilor 3-aminometil ai indolului. În cazul utilizării dimetilaminei rezultă gramina [3-(dimetilaminometil)indol], un important intermediar în sinteza altor derivați ai indolului.

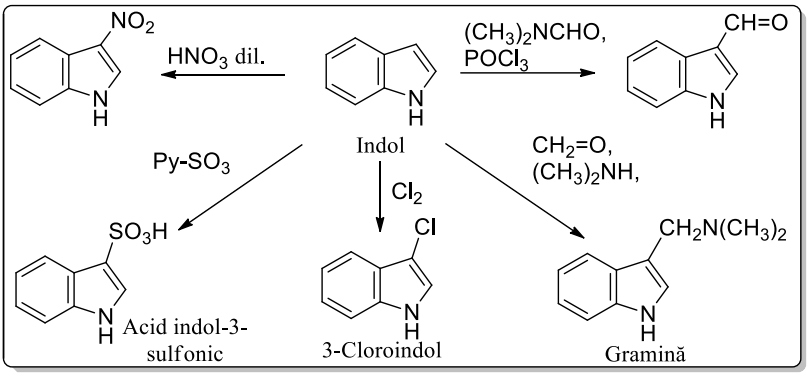


Fig. 3.45. *Reacţii de substituţie electrofilă a indolului*

- **Oxidarea**

Indolul se oxidează ușor în prezența oxigenului cu formarea **indoxilului** (1*H*-indol-3-ol) (***fig. 3.46)***. Indoxilul prezintă un echilibru ceto-enolic, iar forma cetonă prevalează.

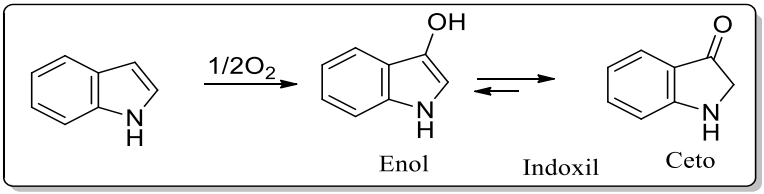


Fig. 3.46. *Oxidarea indolului*

3.4.2. Carbazolul

Carbazolul este extras din gudronul de cărbune unde este prezent la o concentrație de 0,9%. Se purifică din fracția distilată prin extracție cu piridină sau N-metilpirolidonă.

Acest compus poate fi sintetizat prin ciclodehidrogenarea difenilaminei în prezența acetatului de paladiu. O altă metodă utilizează fenilhidrazona ciclohexanonei, care în condițiile sintezei Fischer formeză tetrahidrocarbazolul. Ultimul prin oxidare este aromatizat în carbazol (***fig. 3.47)***.

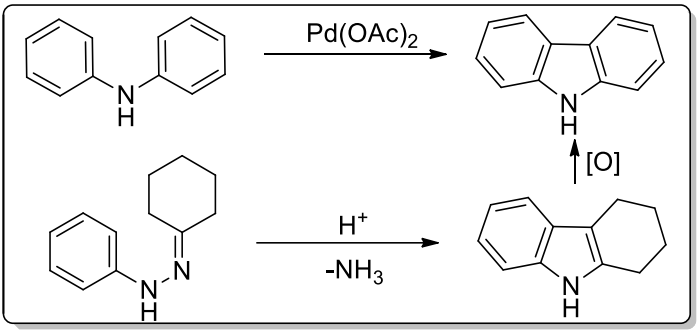


Fig. 3.47. *Sinteza carbazolului*

- **Derivați importanți ai carbazolului**

N-Vinilcarbazolul este produs printr-o reacție de vinilare a carbazolului cu acetilenă în N-metilpirolidonă la 180°C (***fig. 3.48)***.

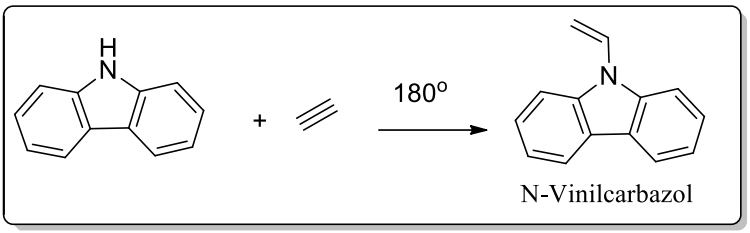


Fig. 3.48. *Sinteza N-vinilcarbazolului*

Poli-N-vinilcarbazolul rezultat în urma reacției de polimerizare este utilizat în electrofotografie, de exemplu, în copiatoare și imprimante laser, pentru diode organice emițătoare de lumină și dispozitive fotovoltaice.

3.4.3. Izoindolul

Izoindolul este un izomer al indolul, dar mai instabil, fapt asociat cu aromaticitatea mai scăzută, deoarece lipsește unitatea complet benzenoidică.

Pintre derivații stabili și importanți ai izoindolului se numără isoindol-1,3-diona, mai cunoscută ca **ftalimida.**

Ftalimida se obține la încălzirea anhidridei ftalice cu amoniacul, carbonatul de amoniu sau ureea ***(fig. 3.49)***.

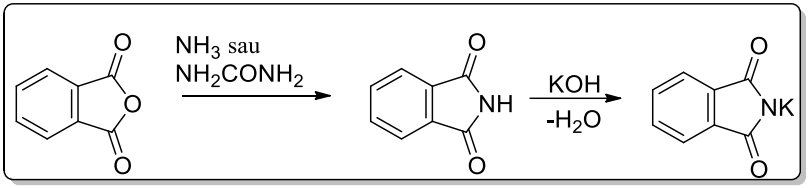


Fig. 3.49. *Sinteza ftalimidei și a ftalimidei de potasiu*

Datorită prezenței a două grupări carbonilice în vecinătate, gruparea NH manifestă o aciditate sporită și formează săruri la tratarea cu baze alcaline, precum hidroxidul de potasiu. Ftalimida de potasiu este utilizată în sinteza aminelor primare (**sinteza Gabriel**). Astfel, ftalimida de potasiu cu halogenoalcanii formează N-alchilftalimide și la hidroliza sau hidrazinoliza ulterioară dă amine primare (***fig. 3.50)***.

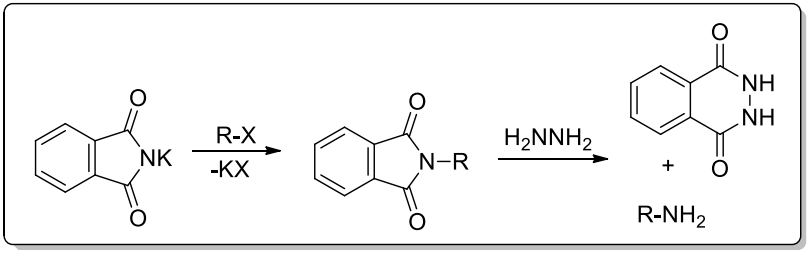


Fig. 3.50. *Sinteza aminelor primare după Gabriel*

Ftalimida este o importantă materie primă pentru producerea acidului antranilic prin degradarea Hofmann și de asemenea un intermediar în producția de pesticide și produse farmaceutice.

3.4.4. Benzo[b]furanul

Benzo[b]furanul este un compus heterociclic condensat format dintr-un inel benzenic și unul furanic și prezent în gudronul de cărbune.

- **Sinteza**

- **Dehidrociclizarea *orto*-alchilfenolilor**

2-Etilfenolul în prezența unui catalizator, precum oxidul de magneziu și oxidul de aluminiu, duce la benzo[b]furan ***(fig. 3.51***, R=H***)***. *orto*-Alchilfenolii superiori în prezența unui catalizator formează benzo[b]furani substituiți cu grupe alchil ***(fig. 3.51)***.

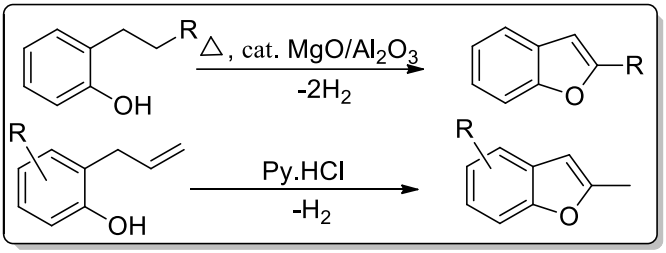


Fig. 3.51. *Sinteza derivaților benzo[b]furanului*

- **Ciclizarea *o*-alilfenolilor**

2-Alilfenolii în prezența clorurii de piridiniu suferă o ciclizare și dehidrogenare generând 2-metilbenzo[b]furani ***(fig. 3.51)***.

- **Proprietăţile chimice**

Benzo[b]furanul este un lichid incolor care polimerizează lent la temperatura camerei și mai rapid la temperaturi ridicate sau prin cataliză acidă. Aproape toată producția sub formă copolimerizată benzo[b]furani-inden este utilizată în special în vopsele și lacuri pentru protecția împotriva coroziunii.

Benzo[b]furanii sunt mai puțin aromatici decât indolul și inelul furanic este ușor scindat prin reducere sau oxidare.

Reactivii electrofili tind să reacționeze cu benzo[b]furanul la C-2 cu preferință față de C-3 ***(fig. 3.52)***. Astfel, nitrarea cu acid azotic în

acid acetic dă în principal 2-nitrobenzo[b]furan, iar în condițiile reacției Vilsmeier – benzo[b]furan-2-carbaldehida.

Benzo[b]furanul adiționează diclorul sau dibromul la legătura C=C a inelului furanic, dând 2,3-dihalogeno-2,3-dihidrobenzo[b]furani, care în prezența unei baze elimină o moleculă de HX formând un amestec de 2- și 3-halogenobenzo[b]furani ***(fig. 3.52)***.

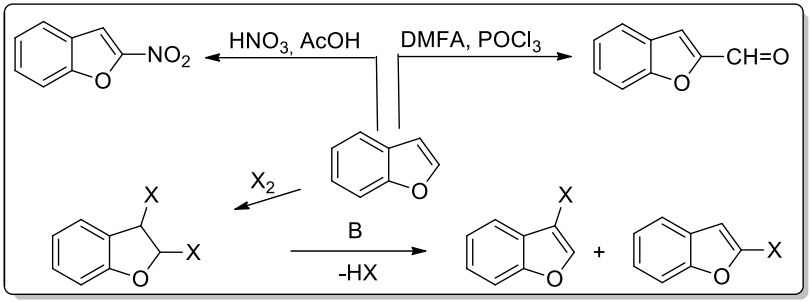


Fig. 3.52. *Unele reacții ale benzo[b]furanului*

3.4.5. Benzo[b]tiofenul

Benzo[b]tiofenul este un analog al benzo[b]furanului și se regăsește în gudronul de lignit.

Benzo[b]tiofenul a fost preparat prin ciclizarea a 2-feniltioetanolului în prezența Pd/Al ca catalizator la o temperatură ridicată ***(fig. 3.53)***.

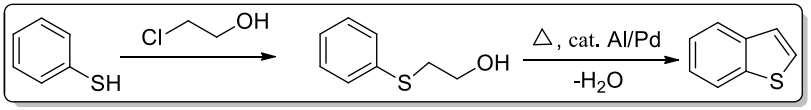


Fig. 3.53. *Sinteza benzo[b]tiofenului*

Comportamentul chimic al benzo[b]tiofenului este similar benzo[b]furanului. În reacțiile cu reagenții electrofili principalii produși sunt benzo[b]tiofenii 3-substituiți, deși deseori aceste produse sunt însoțite de cantități mai mici de izomerii 2-substituiți.

3.5. Exerciţii

3.5.1. Propune o cale de sinteză a următorilor compuși heterociclici:

a) 2,5-dimetilfuran, b) 3,4-dimetiltiofen, c) 2,4-dimetilpirol,

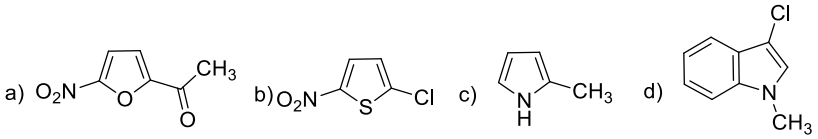
d) N-etil-2-metilpirol, e) 2,3-dimetilindol.

3.5.2. Prezintă proprietățile chimice ale următorilor compuși:

a) 2-metilfuran, b) 2,3-dimetiltiofen, c) 3-metilpirol,

d) N-metil-pirol, e) 2-metilindol.

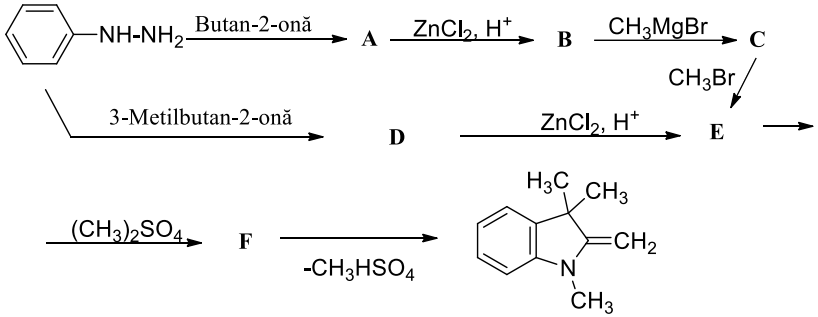
3.5.3. Pentru următorii compuși, sugerează o cale de sinteză din compusul aromatic nesubstituit menționat în paranteze; pot fi necesare mai multe etape.



(furan) (tiofen) (pirol) (indol)

3.5.4. Dezvoltă o cale de obținere a pirolului și a tiofenului din materii prime naturale.

3.5.5. Baza Fischer (2,3-dihidro-1,3,3-trimetil-2-metilen-1*H*-indol) este utilizată ca materie primă la sinteza unor coloranți metinici. Se obține din fenilhidrazină după următoarea schemă. Identifică structura compușilor **A-F**.



Bază Fischer

3.6. Bibliografie

Alizadeh M., Jalal M., Hamed K., Saber A., Kheirouri S., Pourteymour F., Tabrizi F., Kamari N. *Recent Updates on Anti-Inflammatory and Antimicrobial Effects of Furan Natural Derivatives*. J. Inflamm. Res., 2020, vol. 13, pp. 451-464. DOI:10.2147/JIR.S262132

Andersson L.R., Liu K.-C. *Pyrrole and Pyrrole Derivatives*. Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 5th edition, Hoboken: JohnWiley & Sons, 2000. 22 p. DOI:10.1002/0471238961.1625181801140405.a01

Bhardwaj V., Gumber D., Abbot V., Dhiman S., Sharma P. *Pyrrole: a resourceful small molecule in key medicinal hetero-aromatics.* RSC Adv., 2015, vol. 5, p. 15233-15266.

Black D.StC. *1H-Pyrroles.* Science of Synthesis, 2001, vol. 9, pp. 441-552. DOI:10.1055/sos-SD-009-00542

Bugaenko D.I., Karchava A.V., Yurovskaya M.A. *Synthesis of indoles: recent advances.* Russ. Chem. Rev., 2019, vol. 88, pp. 99-159. DOI:10.1070/RCR4844

Cagniant P., Cagniant D. *Recent Advances in the Chemistry of Benzo[b]furan and Its Derivatives. Part I: Occurrence and Synthesis*. Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, 1975, vol. 18, pp. 337-482. DOI:10.1016/s0065-2725(08)60132-4

Chadha N., Silakari O. *Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view*. Eur. J. Med. Chem., 2017, vol. 7, pp. 159-184. DOI:10.1016/ j.ejmech.2017.04.003

Chaudhary A., Jha K.K., Kumar S. *Biological diversity of thiophene: a review.* J. Adv. Sci. Res., 2012, vol. 3, pp. 3-10.

Collin G., Höke H. *Indole.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH. 2000. 6 p. DOI:10.1002/14356007.a14_167

Donohoe T.J. *1H- and 2H-Isoindoles.* Science of Synthesis, 2001, vol. 10, pp. 653-692. DOI:10.1055/sos-SD-010-00811

Fuller L.S. *Thiophene and Thiophene Derivatives*. Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology'', 5th edition, Hoboken: John Wiley & Sons, 2000. 17 p.
DOI:10.1002/0471238961.2008091506211212.a01

Gallagher P.T. *Carbazoles.* Science of Synthesis, 2001, vol. 10, pp. 693-744. DOI:10.1055/sos-SD-010-00864

Gribble G.W.·*Recent developments in indole ring synthesis—methodology and applicatios*. J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1, 2000, pp. 1045-1075. DOI:10.1039/A909834H

Gupta R.R., Kumar M., Gupta V. *Heterocyclic Chemistry: Five-Membered Heterocycles.* Springer Science & Business Media, 2013, vol. 2. 638 p.

Harreus A.L. *Pyrrole.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2000, pp. 615-617. DOI:10.1002/14356007.a22_453

Hoydonckx H.E., Van Rhijn W.M., Van Rhijn W., De Vos D.E., Jacobs P.A. *Furfural and Derivatives.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH., 2007. 30 p.
DOI**:**10.1002/14356007.a12_119.pub2

Joule J.A. *Indoles and its derivatives.* Science of Synthesis Knowledge Updates, 2010, vol. 2, pp. 361-652.
DOI:10.1055/sos-SD-110-00001

Kaushik N.K., Kaushik N., Attri P. et al**.** *Biomedical importance of indoles.* Molecules, 2013, vol. 18, pp. 6620-6662.
DOI:10.3390/molecules18066620

Keay B.A., Hopkins J.M., Dibble P.W. *Furans and their Benzo Derivatives: Applications.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, pp. 571-623. DOI:10.1016/b978-008044992-0.00308-4

König B. *Furans*. Science of Synthesis, 2001, vol. 9, pp. 183-285. DOI:10.1055/sos-SD-009-00244

Lorz P.M., Towae F.K., Enke W., Jäckh R., Bhargava N., Hillesheim W. *Phthalic Acid and Derivatives*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH. 2007. 50 p. DOI:10.1002/14356007.a20_181.pub2

Mishra R., Jha K.K., Kumar S., Tomer I. *Synthesis, properties and biological activity of thiophene: a review*. Der Pharma Chemica, 2011, vol. 3, pp. 38–54. Disponibil online la www.derpharmachemica.com.

Mishra R., Sharma P.K. *A review on synthesis and medicinal importance of thiophene*. Int. J. Eng. Al. Sci., 2015, vol. 1, pp. 46–59.

Nenițescu C.D. *Chimie Organică*. București: Editura Didactică și Pedagogică, 1973, vol. 2, ediția a VII-a, pp. 577-580.

Schatz J. *Thiophenes, Thiophene 1,1-Dioxides, and Thiophene 1-Oxides.* Science of Synthesis, 2001, vol. 9, pp. 287-422. DOI:10.1055/sos-SD-009-00363

Shah R., Verma P.K. *Therapeutic importance of synthetic thiophene.* Chemistry Central Journal, 2018, vol. 12, Article number: 137. DOI:10.1186/s13065-018-0511-5

Sundberg R.J. *Indole*. Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 5th edition, Hoboken: John Wiley & Sons, 2000. 14 p. DOI:10.1002/0471238961.0914041519211404.a01

Swanston J. *Thiophene*. Kirk Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2012 Weinheim: Wiley-VCH. 2006. 14 p. DOI:10.1002/14356007.a26_793.pub2

Thomas E.J. *Fused Five-Membered Hetarenes with One Heteroatom*. Science of Synthesis, 2001, vol. 10, pp. 1-10. DOI:10.1055/sos-SD-010-00001

4. HETEROCICLURI CU CINCI MEMBRI ȘI DOI SAU MAI MULȚI HETEROATOMI. AZOLII

Azolii reprezintă o clasă de compuși heterociclici cu cinci membri care conțin un atom de azot și cel puțin un alt heteroatom (azot, oxigen sau sulf). Mai întâi vom lua cunoștință de azolii cu doi heteroatomi, care există sub forma a doi izomei ce se doosebesc după poziția heteroatomlor în ciclu. În ***figura 4.1*** sunt prezentate formulele de structură ale 1,2- și 1,3-azolilor (în paranteze sunt indicate denumirile sistematice).

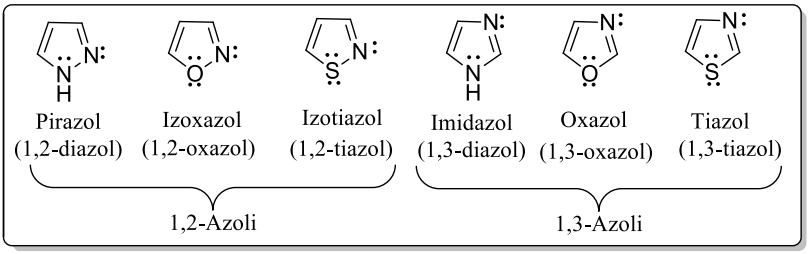


Fig. 4.1. *Structura 1,2- și 1,3-azolilor*

Acești compuși pot fi considerați ca derivați ai furanului, tiofenului sau pirolului în a căror structură o grupă =CH- este substituită cu un atom de azot sp^2 hibridizat și acest atom de azot își păstrează perechea de electroni liberă. Ei sunt compuși aromatici deoarece au o structură ciclică planară, iar în ciclu sunt 6 electroni p.

Trebuie de remarcat că în structura 1,2- și 1,3-azolilor este prezent un atom de azot cu o pereche de electroni liberă care nu este implicată în sextetul aromatic de electroni. Datorită acestui fapt acești compuși manifestă proprietăți bazice și participă în reacții de alchilare cu halogenoalcanii la acest centru (***fig. 4.2)***.

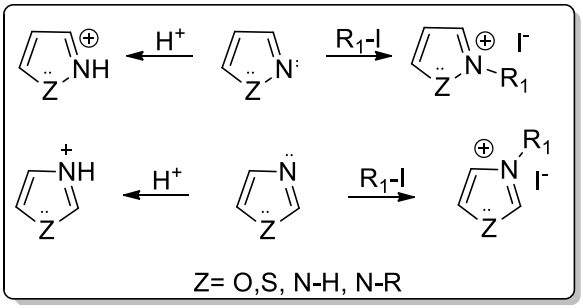


Fig. 4.2. *Reacții comune ale 1,2- și 1,3- azolilor*

1,2- și 1,3-azolii participă în reacții de substituție electrofilă. Diferența este că în cazul 1,2-azolilor se substituie H din poziția 4, iar al celor 1,3 – din poziția 5 (***fig. 4.3)***.

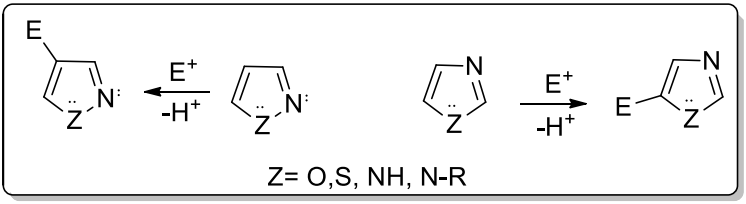


Fig. 4.3. *Reacții de substituție electrofilă cu participarea 1,2- și 1,3- azolilor*

4.1. Pirazolul

- **Metode de sinteză**

- **Interacţiunea acetilenei cu diazometanul *(fig. 4.4)***

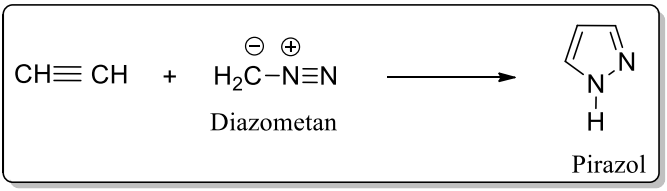


Fig. 4.4. *Formarea pirazolului din acetilenă și diazometan*

- **Reacţia compuşilor 1,3-dicarbonilici cu hidrazina *(fig. 4.5)***

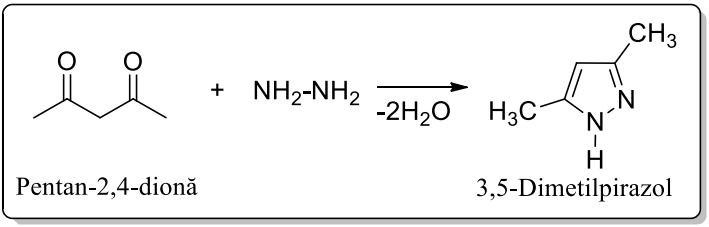


Fig. 4.5. *Condensarea pentan-2,4-dionei cu hidrazina*

Reacţia esterilor acetoacetici cu hidrazina duce la pirazolone (1*H*-pirazol-5(4*H*)-one ***)(fig. 4.6).***

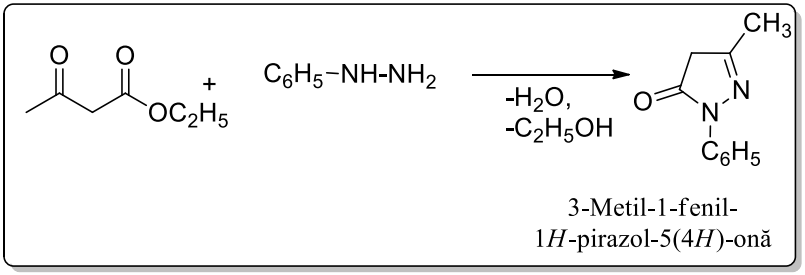


Fig. 4.6. *Condensarea esterului acetoacetic cu fenilhidrazina*

- **Reacţia hidrazonelor cetonelor cu reactivul Vilsmeier**

La condensarea cetonelor cu hidrazina monosubstituită rezultă hidrazonele respective, care la tratare cu reactivul Vilsmeier formează pirazol-4-carbaldehide 1,3-disubstituite ***(fig. 4.7).***

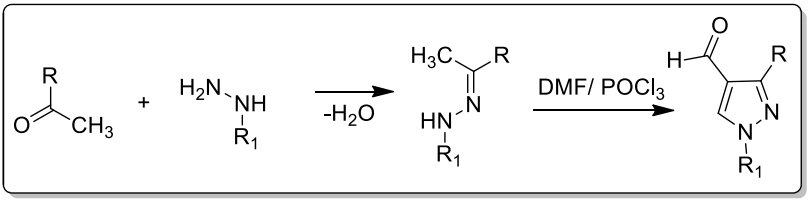


Fig. 4.7. *Sinteza pirazol-4-carbaldehidelor din hidrazone şi reactivul Vilsmeier*

- **Proprietăţile chimice**

- **Tautomeria**

În pirazoli hidrogenul de la azot migrează de la un atom de azot la altul; astfel, unii derivați ai pirazolului substituiți nesimetric prezintă amestecuri neseparabile. De exemplu, 3-metilpirazolul formează un amestec cu 5-metilpirazolul, care se indică ca 3(5)-metilpirazol ***(fig. 4.8).***

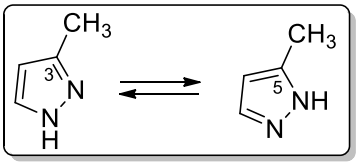


Fig. 4.8. *Tautomeria 3(5)-metilpirazolului*

- **Proprietăţile acido-bazice**

Pirazolul este un compus amfoter. Azotul terțiar –N= manifestă proprietăți bazice (pK_a pentru acidul său conjugat 2,49) și cu acizi minerali formează săruri de pirazoliu ***(fig. 4.9).***

Pirazolul cu grupa NH este un acid slab (pK_a=17,5) și reacționează cu bazele puternice ***(fig. 4.9).***

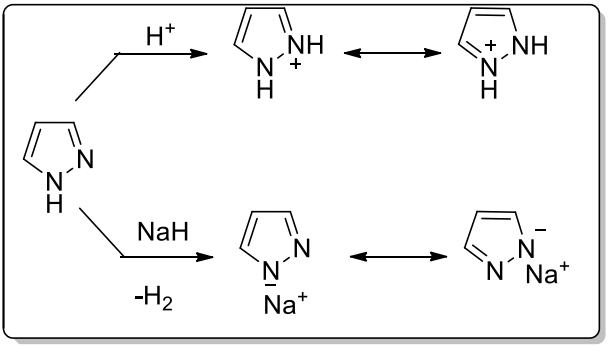


Fig. 4.9. *Amfoteritatea pirazolului*

- **Reacții de substituție electrofilă**

Spre deosebire de pirol, pirazolul este stabil față de acizi, de aceea participă în reacţii de substituţie electrofilă cu halogenii, acidul azotic și sulfuric. Se substituie hidrogenul din poziţia 4 ***(fig. 4.10)***.

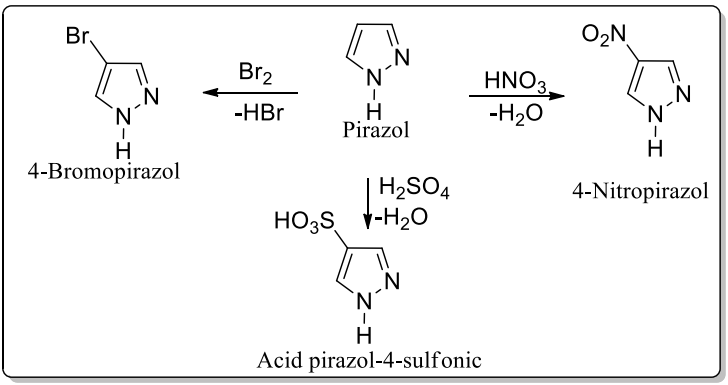


Fig. 4.10. *Reacţii de substituţie electrofilă cu participarea pirazolului*

- **Reacții de reducere**

Un agent eficient pentru reducerea inelului pirazolului este Na + etanol și de obicei doar un mol de hidrogen se adiționează formând 2-pirazolina (2,3-dihidropirazol), iar reducerea catalitică în prezența paladiului duce la pirazolidină ***(fig. 4.11)***.

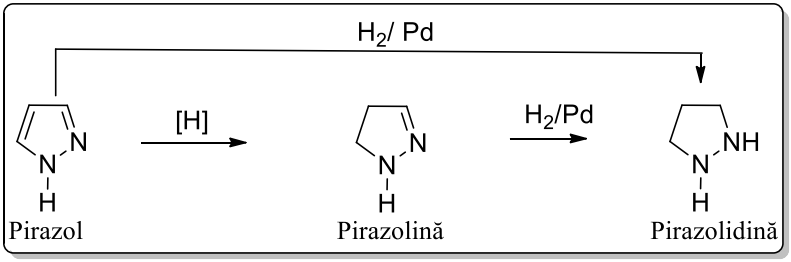


Fig. 4.11. *Reducerea pirazolului*

- **Reacții de oxidare**

Inelul pirazolic este rezistent la oxidare, iar grupările alchil atașate la inel sunt oxidate la acizii respectivi.

4.2. Izoxazolul

- **Sinteza izoxazolilor din compuși 1,3-dicarbonilici**

Izoxazolii se obțin prin interacțiunea compușilor 1,3-dicarbonilici cu hidroxilamină în condiții blânde ***(fig. 4.12)***.

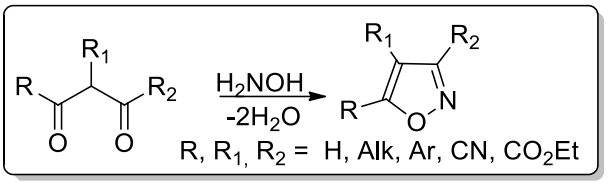


Fig. 4.12. *Sinteza izoxazolilor*

- **Proprietăţile chimice**

Comportarea chimică a izoxazolilor este determinată de reactivitarea heterociclului și a atomului de azot ***(fig. 4.2, 4.3)***.

4.3. Imidazolul

- **Sinteza**
- **Condensarea compușilor 1,2-dicarbonilici cu aldehidele în prezența amoniacului**

Pe această cale sunt sintetizați derivații substituiți ai imidazolului ***(fig. 4.13).*** Imidazolul nesubstituit se obține din glioxal, formaldehidă și amoniac.

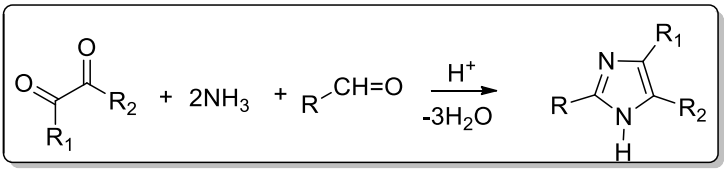


Fig. 4.13. *Condensarea compușilor 1,2-dicarbonilici cu aldehidele în prezența amoniacului*

- **Din amidine și α-halogenocetone**

Imidazolii 2,4-disubstituiți sunt obținuți din amidine și α-halogenocetone în prezența unei baze ***(fig. 4.14)***.

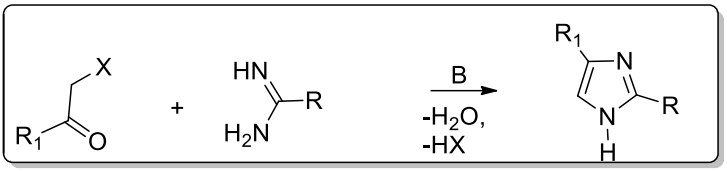


Fig. 4.14. *Sinteza imidazolilor din amidine şi α-halogenocetone*

- **Din aldehide și etilendiamină**

La condensarea acestor compuși inițial se formează 4,5-dihidroimidazoli (imidazoline) care prin dehidrogenare conduc la imidazolii 2-substituiți ***(fig. 4.15).***

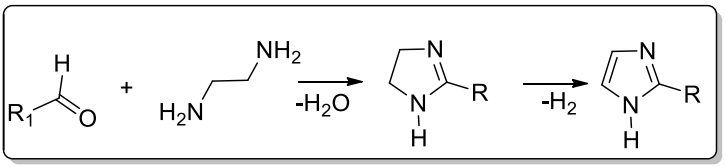


Fig. 4.15. *Sinteza imidazolilor din aldehide și etilendiamină*

- **Proprietățile fizice**

Imidazolul şi derivaţii săi nesubstituiţi în poziţia 1 au puncte de topire şi puncte de fierbere mai mari decât cele ale derivaților pirolului datorită formării legăturilor intermoleculare de hidrogen ***(fig. 4.16).***

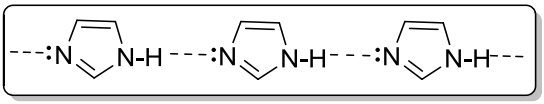


Fig. 4.16. *Legăturile de hidrogen între moleculele de imidazol*

- **Proprietățile chimice**
- **Tautomeria**

Ca exemplu, 4-metilimidazolul formează un amestec cu 5-metilimidazolul, care se indică ca 4(5)-metilimidazol ***(fig. 4.17)***.

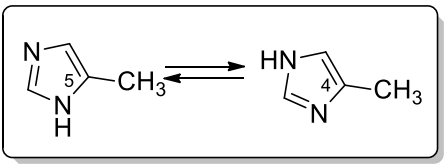


Fig. 4.17. *Tautomeria metilimidazolului*

- **Reacții acido-bazice**

Imidazolul se comportă ca un sistem amfoter. Imidazolul posedă proprietăți bazice (pK_a=7,00) și cu acizi formează săruri cu delocalizarea simetrică a sarcinii pozitive ***(fig. 4.18)***.

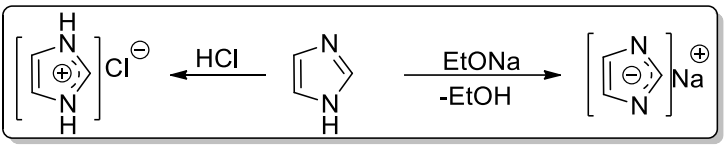


Fig. 4.18. *Amfoteritatea imidazolului*

Imidazolul este un NH-acid slab (pK_a = 14,52) și formează săruri la tratare cu alcoolați în mediu de alcool.

- **Reacții de alchilare**

Halogenoalcanii alchilează imidazolii la atomul de azot terțiar cu formarea unei săruri cuaternare. Sărurile formate suferă rapid o deprotonare la 1-alchilimidazoli, care reacționează cu un al doilea fragment R–X pentru a produce săruri de 1,3-dialchilimidazoliu ***(fig. 4.19)***.

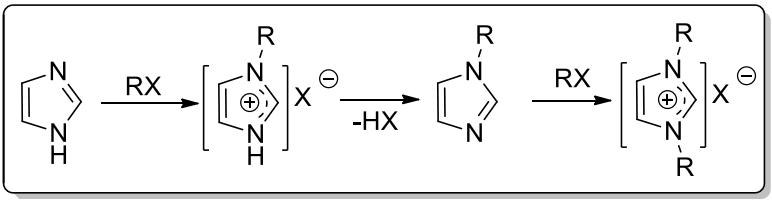


Fig. 4.19. *Alchilarea imidazolului*

- **Reacții de acilare**

Clorurile acizilor reacționează cu imidazolul doar la prima etapă cu formarea 1-acilimidazolilor. 1-Acilimidazolii sunt ușor atacați de nucleofili la carbonul grupării carbonil formând derivați ai acizilor în condiții moi – esteri, amide etc ***(fig. 4.20)***.

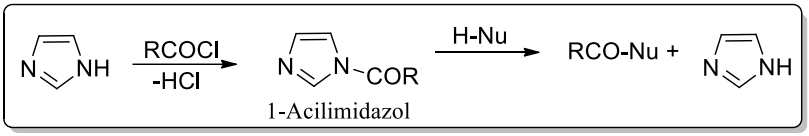


Fig. 4.20. *Acilarea imidazolului*

Imidazolul cu fosgenul formează 1,1'-carbonildiimidazolul, un compus comercial, cu utilizări în sinteza organică ***(fig. 4.21)***.

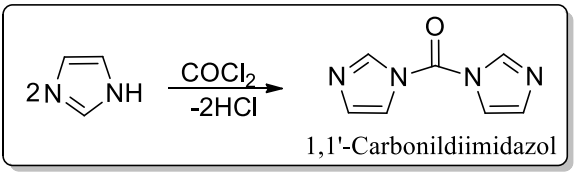


Fig. 4.21. *Sinteza 1,1'-carbonildiimidazolului*

Utilizarea acestui reactiv permite înlocuirea fosgenului toxic în sinteza esterilor, amidelor, izocianaților sau ureelor în condiții moi ***(fig. 4.22)***.

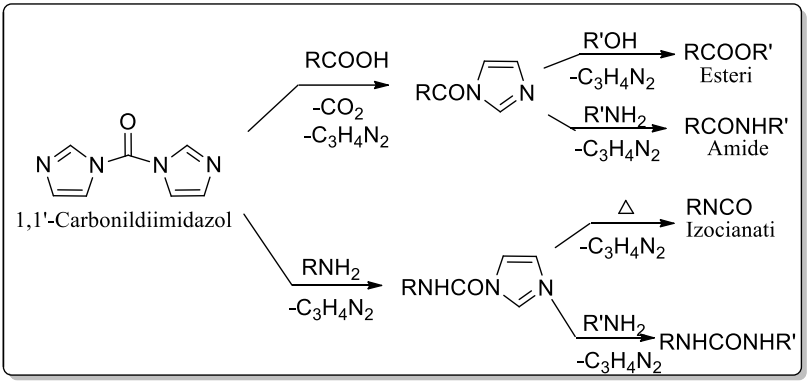


Fig. 4.22. *Sinteze pe baza 1,1'-carbonildiimidazolului*

Reactia 1,1'-carbonildiimidazolului cu aminele primare produce amide imidazolil-substituite, care disociază foarte ușor la imidazol și izocianatul corespunzator, care se separă prin distilare.

- **Reacții de substituție electrofilă**

Reacția de nitrare sau sulfonarea decurge lent, deoarece în mediu puternic acid ionii de imidazoliu sunt participanți în procesele de substituție. Astfel, nitrarea imidazolului duce la 4-nitroimidazol, iar sulfonarea cu oleum dă acidul imidazol-4-sulfonic ***(fig. 4.23).***

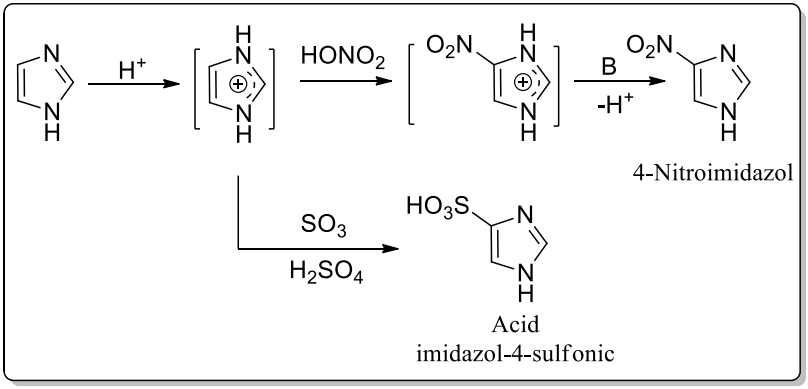


Fig. 4.23. *Nitrarea și sulfonarea imidazolului*

4.4. Oxazolul

- **Sinteza Robinson-Gabriel**

Metoda clasică de sinteză a oxazolilor constă în deshidratarea prin ciclizare a compușilor α-acilamino-carbonilici ***(fig. 4.24).***

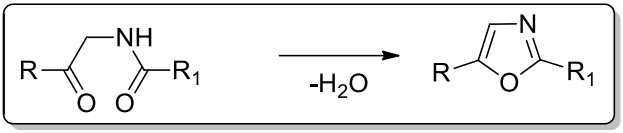


Fig. 4.24. *Sinteza derivaților oxazolului*

- **Proprietăţile chimice**

Comportarea chimică a oxazolilor este generalizată în ***figurle 4.2*** și ***4.3***.

4.5. Tiazolul

- **Sinteza Hantzsch**

Această metodă este deosebit de importantă pentru sinteza tiazolilor și a derivaților lor. Tioamidele reacționează cu compușii α-halogenocarbonilici formând derivați substituiți ai tiazolului. În această reacție, inițial se formează o sare iminiu care ciclizează la 4,5-dihidrotiazol-4-ol. Ultimul la eliminarea unei molecule de apă și a moleculei de halogenură de hidrogen duce la un 1,3-tiazol ***(fig. 4.25)***.

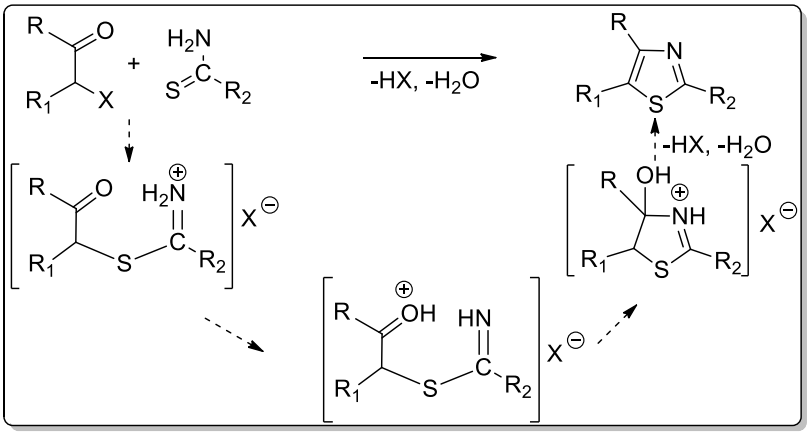


Fig. 4.25. *Sinteza tiazolilor*

Variantele acestei reacții permit accesul fie la tiazol-2-amine utilizând tioureea sau derivații săi, fie la 2-alchiltiotiazoli prin utilizarea esterilor acidului ditiocarbamic ***(fig. 4.26)***.

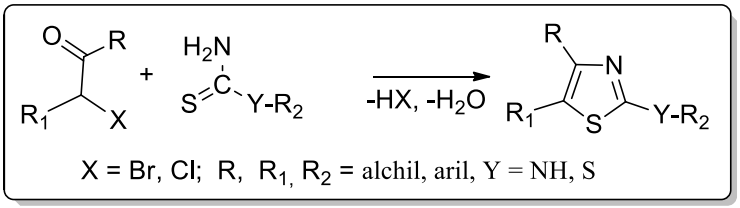


Fig. 4.26. *Sinteza 2-amino- și 2-alchiltiotiazolilor*

Există o gamă vastă de compuși cu cinci membri și trei sau mai mulți heteroatomi. În ***figura 4.27*** sunt prezentate structurile unor asemenea compuși heterociclici cu aplicații largi în diferite domenii.

Succint vom prezenta metodele de sinteză și domeniile de utilizare a unor reprezentanți importanți.

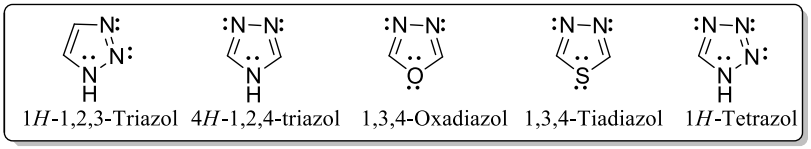


Fig. 4.27. *Structra unor compuși heterociclici cu cinci membri și trei sau mai mulți heteroatomi*

4.6. 1,2,4-Triazolul

- **Metode de sinteză**

Majoritatea metodelor de sinteză a 1,2,4-triazolilor pornesc de la hidrazină sau derivații acesteia.

- **Sinteza Einhorn-Brunner**

La condensarea hidrazinelor cu diacilaminele în prezența unui acid se formează 1,2,4-triazoli trisubstituiți ***(fig. 4.28)***.

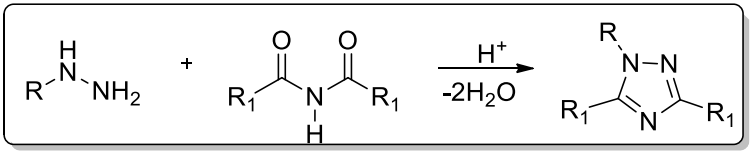


Fig. 4.28. *Sinteza 1,2,4-triazolilor după Einhorn-Brunner*

- **Sinteza Pellizzari**

Amidele primare reacționează cu hidrazidele acizilor formând acilamidrazone ca intermediari, care după o ciclizare intramoleculară duc la 1,2,4-triazoli ***(fig. 4.29)***.

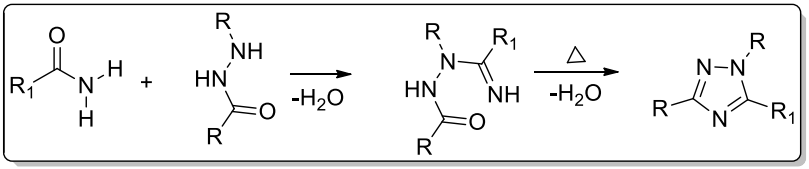


Fig. 4.29. *Sinteza 1,2,4-triazolilor după Pellizzari*

- **Din hidrazine și formamidă**

A fost raportată o cale simplă și eficientă pentru sinteza 1,2,4-triazolilor 1-substituiți prin reacția hidrazinelor cu formamida la iradiere cu microunde ***(fig. 4.30)***.

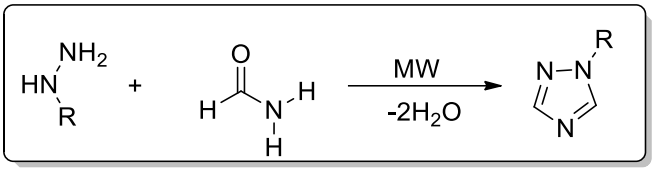


Fig. 4.30. *Sinteza 1,2,4-triazolilor 1-substituiți*

- **Din tiosemicarbazidă sau aminoguanidină și acizi carboxilici**

1-Aciltiosemicarbazidele obținute la încălzirea tiosemicarbazidei cu acizii carboxilici în prezența unei baze alcaline ciclizează cu formarea derivaților 1,2,4-triazol-5-tiolilor. Astfel, lucrând cu tiosemicarbazida și acidul formic rezultă 1,2,4-triazol-5-tiolul, care la tratare cu acid azotic duce la 1,2,4-triazolul nesubstituit ***(fig. 4.31)***.

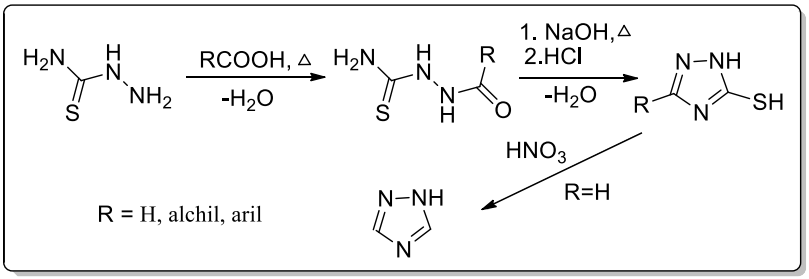


Fig. 4.31. *Sinteza 1,2,4-triazolilor la ciclizarea 1-aciltiosemicarbazidelor*

1-Aciltiosemcarbazidele 4-substituite, obținute din izotiocianați și acilhidrazine, în prezența etilatului de sodiu ciclizează formând 1,2,4-triazol-3-tioli 4,5-disubstituiți ***(fig. 4.32)***.

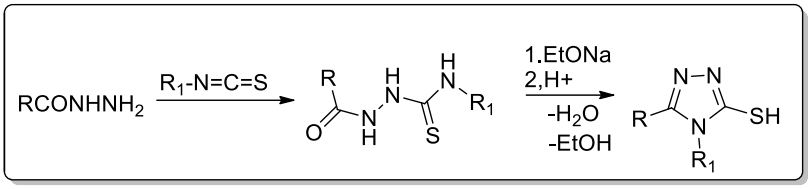


***Fig. 4.32**. Sinteza 1,2,4-triazol-3-tiolilor*

În urma ciclizării aminoguanidiei cu acidul formic rezultă 1*H*-1,2,4-triazol-3-amina ***(fig. 4.33)***.

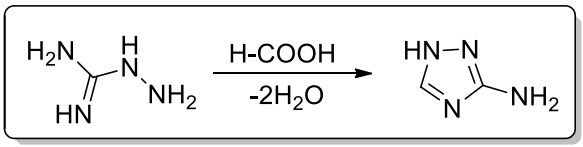


***Fig. 4.33**. Sinteza 1H-1,2,4-triazol-3-aminei*

- **Proprietățile chimice**
- **Tautomeria**

1,2,4-Triazolul este un heterociclu aromatic cu cinci membri și există în două forme tautomere: 1*H*-1,2,4-triazolul și 4*H*-1,2,4-triazolul ***(fig. 4.34)***.

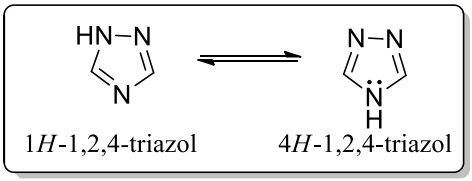


***Fig. 4.34.** Formele tautomere ale 1,2,4-triazolului*

- **Amfoteritatea**

1,2,4-Triazolul este o bază slabă (pK_a acidului conjugat – 2,19), iar protonul NH este de natură acidă (pK_a=10,26). Astfel, 1*H*-1,2,4-triazolul în HCI concentrat leagă protonul în poziţia 4 cu formarea clorurii de triazoliu, iar cu bazele alcaline sau sărurile metalelor grele ($AgNO_3$) – compușii organometalici respectivi ***(fig. 4.35)***.

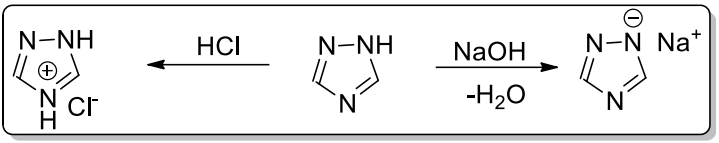


Fig. 4.35. *Amfoteritatea 1H-1,2,4-triazolului*

- **Alchilarea**

1*H*-1,2,4-Triazolul este alchilat regioselectiv la N-1 când etoxidul de sodiu în etanol este utilizat ca bază, dar alchilarea în soluție apoasă de NaOH cu sulfat de dimetil formează un amestec de 1-metil- și 4-metil-1,2,4-triazol ***(fig. 4.36)***.

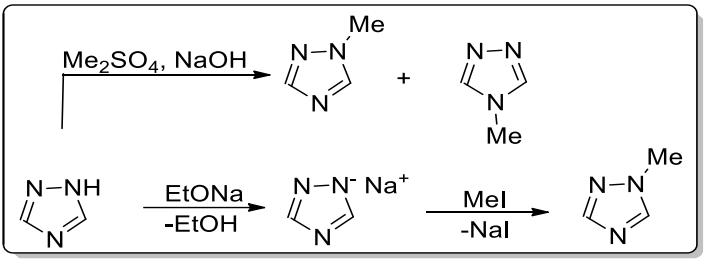


Fig. 4.36. *Metilarea 1H-1,2,4-triazolului*

1,2,4-Triazolii contribuie foarte mult la industria farmaceutică, deoarece un număr mare de compuși ai acestui sistem heterociclic sunt larg utilizați în medicină.

4.7. 1,3,4-Oxadiazolul

Un interes deosebit prezintă derivații 1,3,4-oxadiazolului cu grupe SH, de aceea vom prezenta doar sinteza acestora. Astfel, 5-aril-1,3,4-oxadiazol-2-tiolii sunt sintetizați din hidrazidele acizilor aromatici corespunzătzori în prezența sulfurii de carbon și a unei baze alcaline ***(fig. 4.37).*** Intermediar se formează o sare a acdului ditiocarbazic care ciclizează cu eliminare de hidrogen sulfurat**.**

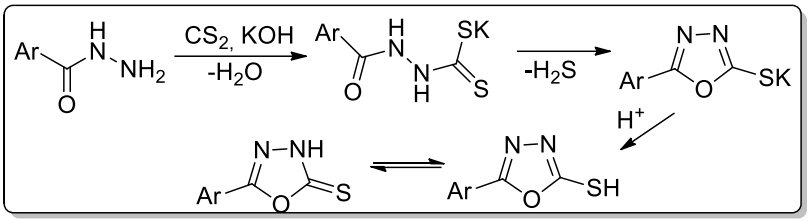


Fig. 4.37. *Sinteza 1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor din hidrazide și CS_2*

La utilizarea disulfurii de tetrametiltiuram (DTMT) ca agent de heterociclizare hidrazida și reactivul se iau într-un raport molar 2:1 ***(fig. 4.38)***.

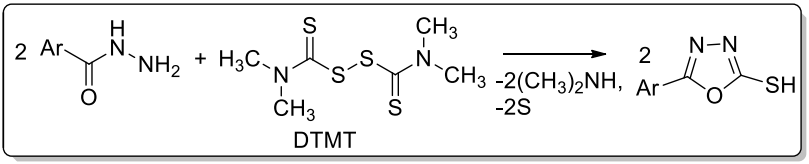


Fig. 4.38. *Sinteza 1,3,4-oxadiazol-2-tiolilor din hidrazide și DTMT*

4.8. Tetrazolul

1*H*-Tetrazolii sunt preparați din nitrili și azotura de sodiu (NaN_3) în DMF în prezență de săruri de amoniu ***(fig. 4.39)***.

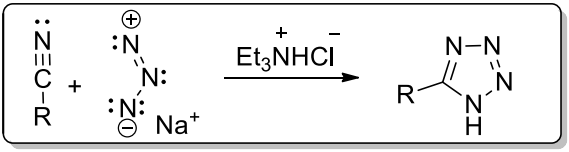


Fig. 4.39. *Sinteza 5-R-tetrazolilor*

Tetrazolii 1,5-disubstituiți sunt obținuți din cicloadiția 1,3-dipolară a alchil sau aril azidelor la nitrili ***(fig. 4.40)***.

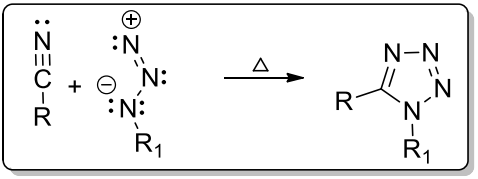


Fig. 4.40. *Sinteza tetrazolilor 1,5-disubstituiți*

4.9. Benzazolii

Sunt heterocicluri aromatice biciclice având un inel benzenic fuzionat cu un ciclu pentaatomic cu azot. Reprezentanți importanți sunt benzimidazolul, benzoxazolul, benzotiazolul și benzotriazolul (***fig. 4.41***).

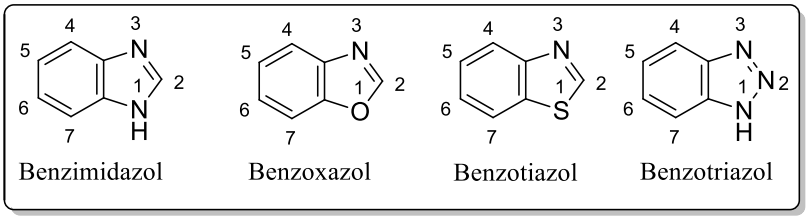


Fig. 4.41. *Structura unor benzazoli*

- **Sinteza benzazolilor**
- **Retrosinteza**

Analiza retrosintetică a benzazolilor 2-substituiți indică ciclocondensarea o-fenilendiaminelor, 2-aminofenolilor sau a 2-aminotiofenolilor cu acizii carboxilici sau derivații lor (anhidride, esteri ș.a.) (***fig. 4.42***).

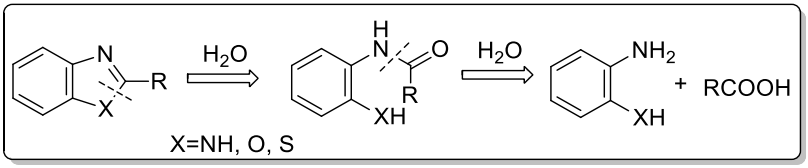


Fig. 4.42. *Analiza retrosintetică a benzazolilor*

Cele mai utilizate metode de acces la benzimidazoli, benzoxazoli și benzotiazoli sunt reacțiile care implică anilinele orto-substituite cu grupări NH_2, OH sau SH cu compuși capabili să furnizeze C2 lipsă din heterociclu.

- **Condensarea anilinelor *o*-substituite cu acizii carboxilici sau derivații lor**

Astfel, la încălzirea aminoderivaților respectivi cu acizii carboxilici sau derivații lor (anhidride, esteri ș.a.) inițial are loc formarea acilaminoderivaților care pot fi izolați și ulterior ciclodeshidratați. Acest process este arătat pe exemplul benzoxazolior

în ***figura 4.43.*** Pentru sinteza derivaților nesubstituiți în poziția 2 ca reactiv se utilizează ortoformiatul de etil.

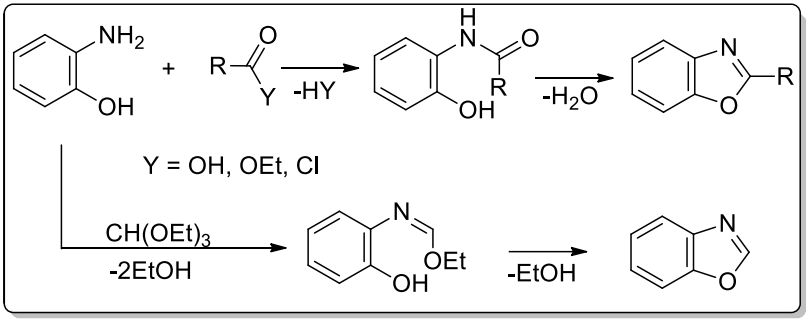


Fig. 4.43. *Sinteza derivaților benzoxazolului*

- **Condensarea anilinelor *o*-substituite cu aldehidele**

În procesul de heterociclizare acizii caboxilici pot fi înlocuiți cu aldehide, doar că inițial se formează aldimine, apoi 2,3-dihidroderivați, care ulterior la oxidare generează compuși cu structura aromatică. O astfel de transformare este prezentată în ***figura 4.44*** pe exemplul sintezei derivaților benzimidazolului.

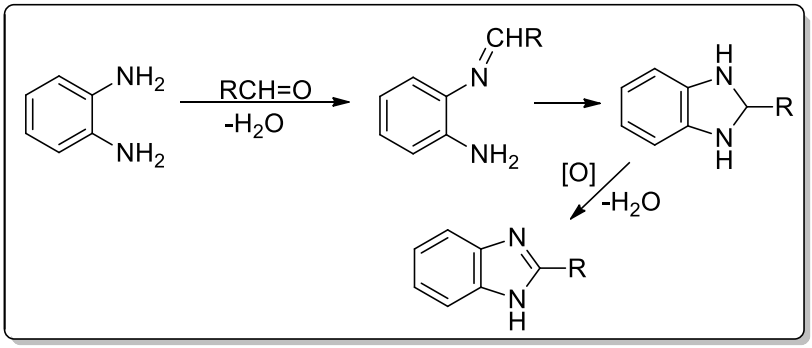


Fig. 4.44. *Sinteza derivaților benzimidazolului*

- **Condensarea anilinelor *o*-substituite cu derivații acizilor carbamici sau tiocarbamici**

Utilizarea derivaților acizilor carbamici sau tiocarbamici pentru formarea ciclului imidazolic, oxazolic sau tiazolic permite sinteza

derivaților funcționalizați la C-2. Astfel, o-fenilendiamină cu bromocianul sau cianamidă formează benzimidazol-2-amina, cu fosgenul sau ureea – benzimidazolin-2-ona, iar cu tiofosgenul, disulfura de carbon, tioureea, sarurile acizilor ditiocarbamici sau disulfurile de tiuram furnizează benzimidazol-2-tiolul (***fig. 4.45)***.

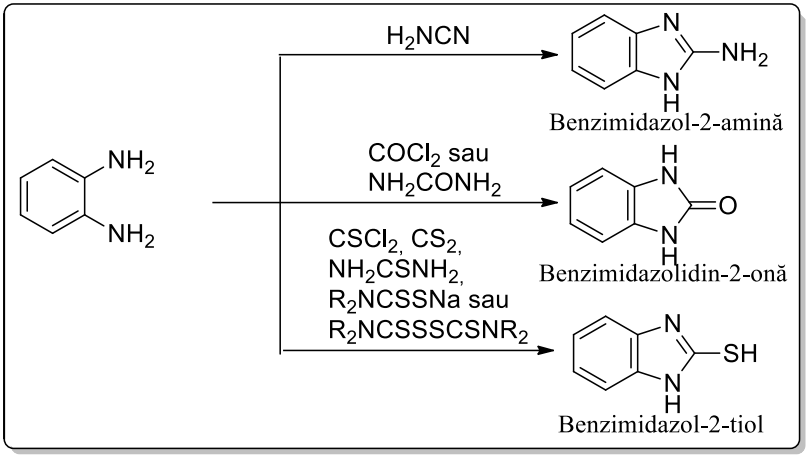


Fig. 4.45. *Sinteza derivaților benzimidazolului funcționalizați la C-2*

- **Sinteza benzotiazolilor din tioanilide sau derivați ai acidului tionocarbamic N-substituiți**

Tioanilidele ciclizează la benzotiazoli 2-substituiți la oxidare cu hexacianoferatul de potasiu în mediu bazic (***fig. 4.46)***.

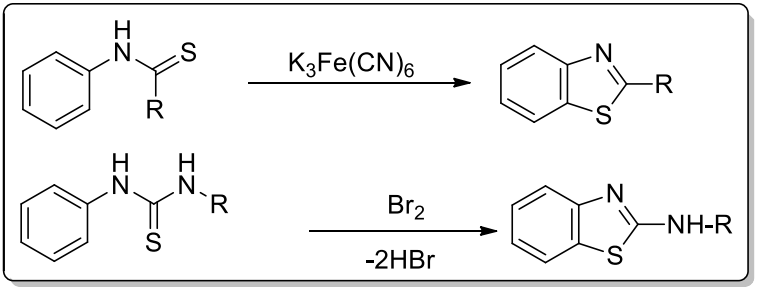


Fig. 4.46. *Sinteza derivaților benzotiazolului la oxidarea tioanilidelor sau N-ariltioureelor*

Derivații acidului tionocarbamic N-substituiți sunt ușor ciclizați în derivați 2-substituiți ai benzotiazolului la oxidare cu diferiți oxidanți. De exemplu, N-ariltioureele la acțiunea dibromului în cloroform sau tetraclorură de carbon duc la benzotiazol-2-amine (***fig. 4.46)***.

Benzotiazol-2-tiolul a fost sintetizat la scară comercială prin încălzirea anilinei cu disulfura de carbon în prezența sulfului elementar la 260°C (***fig. 4.47)***.

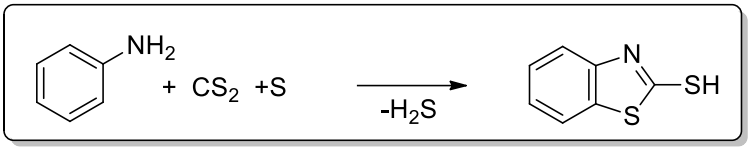


Fig. 4.47. *Sinteza benzotiazol-2-tiolului*

- **Sinteza benzotriazolilor**

o-Fenilendiamina la tartare cu nitrit de sodiu în acid acetic inițial formează o sare de diazoniu care suferă o ciclizare intramoleculară pentru a produce benzotriazolul (***fig. 4.48)***.

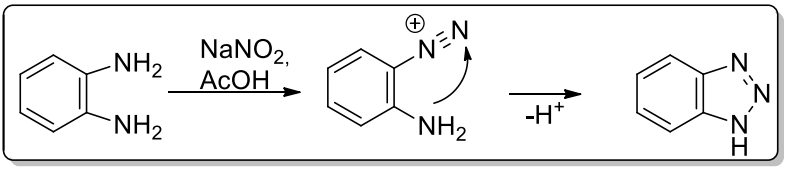


Fig. 4.48. *Sinteza benzotriazolului*

1-Cloro-2-nitrobenzenul la încălzire cu hidrazina formează benzotriazol-1-olul prin 2-nitrofenilhidrazina intermediară, iar cu un exces de arilhidrazină duce la 2-arilbenzotriazoli (***fig. 4.49)***.

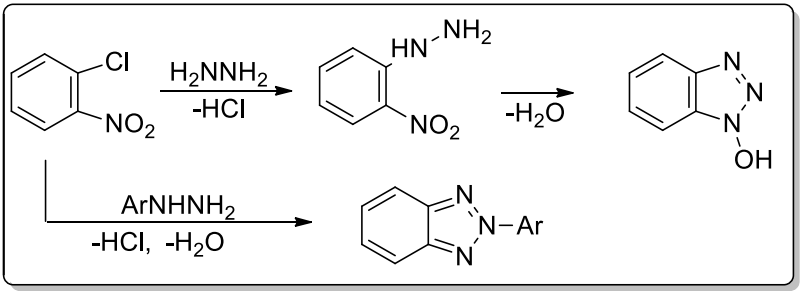


Fig. 4.49. *Sinteza benzotriazol-1-olului și a 2-arilbenzotriazolilor*

- **Proprietățile chimice**

Benzazolii au unele proprietăți chimice comune. Datorită atomului de azot –N= acești compuși manifestă proprietăți bazice și participă în reacții de alchilare cu halogenoalcanii la acest centru. Reacțiile de substituție electrofilă au loc în inelul benzenic (***fig. 4.50)***.

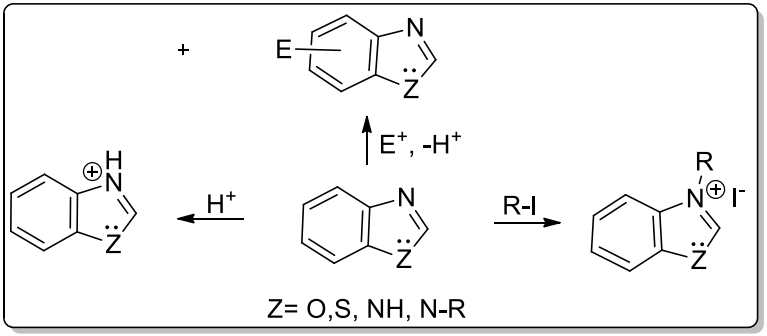


Fig. 4.50. *Reacții comune ale benzazolilor*

- **Tautomeria**

Penru benzimidazol și benzotriazol este caracteristică tautomeria datorită prototropiei hidrogenului grupei NH (***fig. 4.51)***.

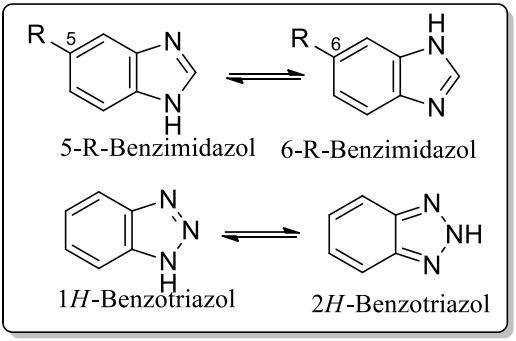


Fig. 4.51. *Tautomeria prototropică a benzimidazolului și a benzotriazolului*

- **Reacții electrofile asupra azotului**

Benzimidazolul este un compus aromatic, cu 10 π electroni în inel. Benzimidazolul este un compus amfoter. Natura ambilor atomi de azot este diferită. Azotul N-1 este de tip pirolic (pK_a = 12,8) și este suficient de acid, deoarece formează săruri stabile cu multe metale. Azotul N-3 este asemănător piridinei (pK_a = 5,58) și formează săruri de benzimidazoliu cu acizii tari (***fig. 4.52)***.

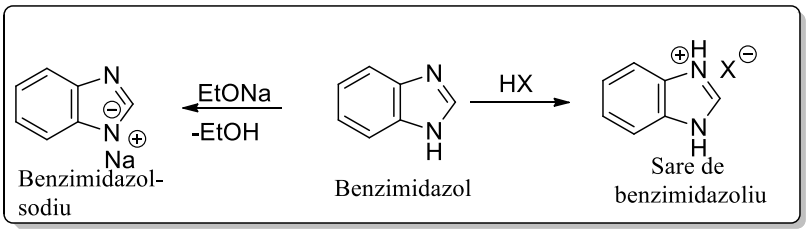


Fig. 4.52. *Proprietățile amfotere a benzimidazolului*

Benzoxazolul și benzotiazolul (pK_a=1,2) au un atom de azot de tip piridinic și sunt capabili să formeze săruri cu acizii tari.

Benzimidazolul ușor se N-alchilează în poziția 1, iar 1-alchil derivații formați cu al doilea mol de halogenură duc la cuaternizarea moleculei (***fig. 4.53)***.

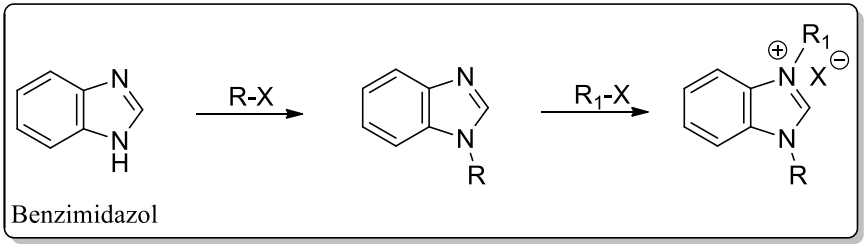


Fig. 4.53. *Alchilarea benzimidazolului*

Într-o manieră similară are loc reacția benzimidazolului cu clorurile acizilor carboxilici (***fig. 4.54***).

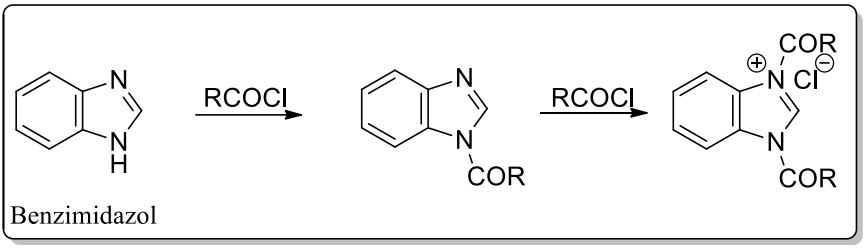


Fig. 4.54. *Acilarea benzimidazolului*

- **Reacții ale reactivilor electrofili pe carbonii ciclurilor**

Reactivii electrofili atacă benzimidazolul preferențial în poziția 5. Reamintim că pozițiile 5 și 6 sunt echivalente. De exemplu, benzimidazolul la bromurare formează 5(6)-bromoderivatul, la nitrare cu amestec sulfonitric – 5(6)-nitroderivatul, iar cu acidul sulfuric concentrat – acidul benzimidazol-5(6)-sulfonic (***fig. 4.55***).

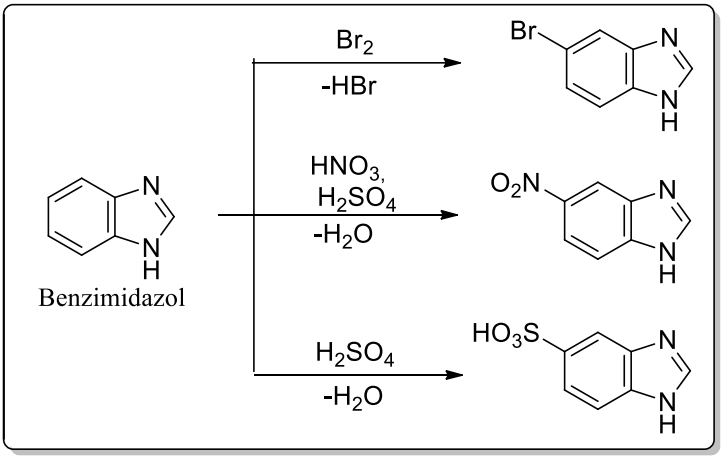


Fig. 4.55. *Reacții de substituție electrofilă a benzimidazolului*

Reacțiile de substituție electrofilă a benzoxazolului au loc în poziția 6, iar în cazul benzotiazolului – la toți atomii de carbon din ciclul benzenic.

- **Reacții de substituție nucleofilă pe carbonii inelului heterociclic**

Atacul reactanţilor nucleofili asupra benzazolilor este orientat în poziţia 2. Astfel, aminarea 1-alchilbenzimidazolilor cu amidura de potasiu în xilen duce la 1-alchilbenzimidazol-2-amine (reacția Chichibabin) (***fig. 4.56***).

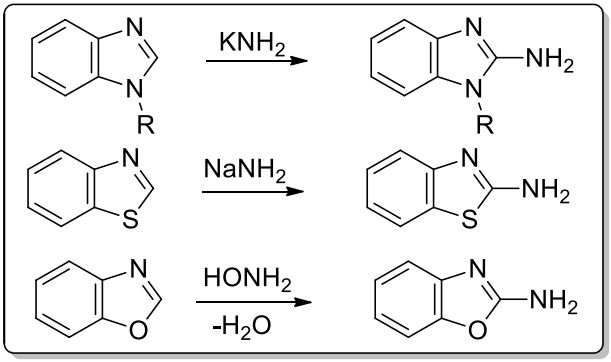


Fig. 4.56. *Aminarea benzazolilor*

Benzotiazolul reacţionează la 150ºC cu amidura de sodiu în decalină, iar 2-aminobenzoxazolul poate fi preparat din benzoxazol sub acțiunea hidroxilaminei.

Derivaţii halogenați din poziţia 2 ai benzazolilor se obţin din benzazol-2-one la acţiunea oxiclorurii de fosfor sau la tratarea benzazol-2-tiolilor cu dibrom. Halogenul din poziția 2 se substituie la acțiunea nucleofililor (amine, alcoolați sau tioureea) (***fig. 4.57***).

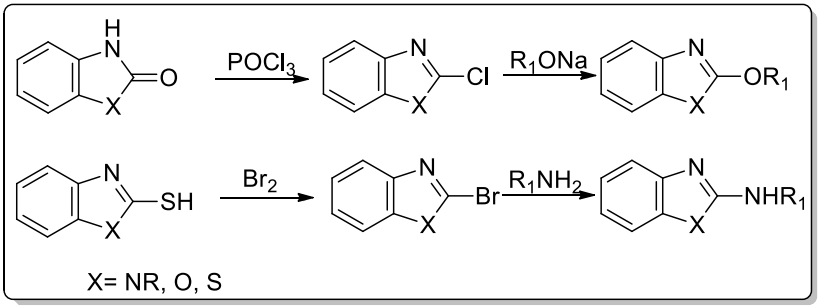


Fig. 4.57. *Sinteza 2-halogenobenzazolilor și reacții de substituție a halogenului*

4.10. Exerciții

4.10.1. Propune o cale de sinteză a următorilor compuși heterociclici:

a) 3-fenilpirazol, b) 3,5-dimetilizoxazol, c) 2-fenilimidazol,

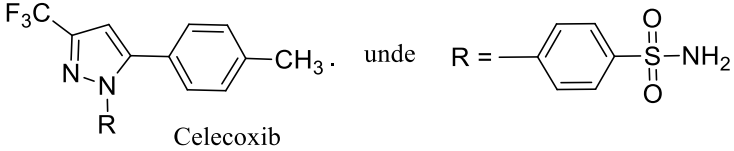
d) 2,4,5-trimetiltiazol, e) 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-tiol.

4.10.2. Prezintă proprietățile chimice ale următorilor compuși:

a) 2-metilimidazol, b) 3-etilpirazol c) 3-fenil-1*H*-1,2,4-triazol,

d) 2-metilbenzoxazol, e) 2-metilbenzimidazol.

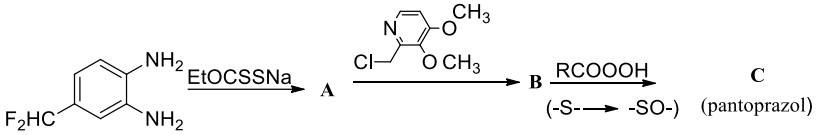
4.10.3. Celecoxib este un antiinflamator non-steroidian și are următoarea structură:



Celecoxib

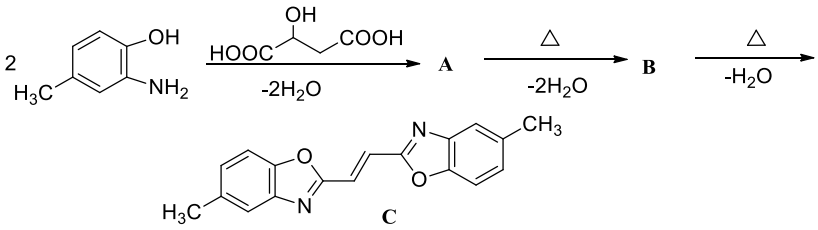
Indică structura compusului dicarbonilic și a hidrazinei sustituite la condensarea cărora rezultă celecoxibul.

4.10.4. Pantoprazolul este utilizat în tratamentul ulcerului duodenal și al ulcerului gastric și se obține după următoarea schemă:



Identifică structura compușilor **A-C.**

4.10.5. Compusul **C** este un înălbitor optic și se obține în rezultatul unei reacții de heterociclizare și deshidratare dintre 2-ami-no-4-metilfenol și acidul malic după următoarea schemă. Identifică structura intermediarilor **A** și **B**.



4.11. Bibliografie

Ansari A., Ali A., Asif M. *Review: biologically active pyrazole derivatives.* New J. Chem, 2017, vol. 41, pp. 16-41. DOI**:**10.1039/C6NJ03181A

Boyd G.V. *Oxazoles.* Science of Synthesis, 2002, vol. 11, pp. 383-479. DOI:10.1055/sos-SD-011-00557

Brigas A.F. *Tetrazoles.* Science of Synthesis, 2004, vol. 13, pp. 861-915. DOI:10.1055/sos-SD-013-01452

Butler R.N. *Tetrazoles.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. 1996, vol. 4, pp. 621-678.

Chemistry of Heterocyclic Compounds: Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings. Eds: Wiley R.H., Behr L.C., Fusco R.C.H., Jarboe C.H. 1967, vol. 22. 888 p. DOI:10.1002/9780470186848.ch4

Curtis A.D.M. *1,2,4-Triazoles.* Science of Synthesis, 2004, vol. 13, pp. 603-639. DOI:10.1055/sos-SD-013-00836

Dai J., Tian S., Yang X., Liu Z. *Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review.* Front. Chem., 2022, vol. 10, 891484. DOI:10.3389/fchem.2022.891484

Dondoni A., Merino P. *Thiazoles*. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. 1996, vol. 3, pp. 373-474. DOI:10.1016/B978-008096518-5.00064-2

Elkanzi N. *Review on Synthesis of pyrazole and pyrazolines.* Int. J. Pharm. Sci. Res., 2013, vol. 4, pp. 17-26.

Garratt P.J. *1,2,4-Triazoles*. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. 1996, vol. 4,, pp. 127–163. DOI:10.1016/B978-008096518-5.00080-0

Gilchrist T.L. *Heterocyclic chemistry.* Prentice Hall Press. 1987. 372 p. ISBN 0-582-01421-2

Grimmett M.R. *Imidazoles*. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. 1996, vol. 3, pp. 77-220. DOI:10.1016/B978-008096518-5.00060-5

Grimmett M.R. *Benzimidazoles.* Science of Synthesis, 2002, vol. 12, pp. 529-612. DOI:10.1055/sos-SD-012-00657

Grimmett M.R. *Imidazoles.* Science of Synthesis, 2002, vol. 12, pp. 325-528. DOI:10.1055/sos-SD-012-00398

Hartner F.W. *Oxazoles.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. 1996, vol. 3, pp. 261-318.
DOI:10.1016/B978-008096518-5.00062-9

Hill J. *1,3,4-Oxadiazoles.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. 1996, vol. 4, pp. 267-287.
DOI:10.1016/B978-008096518-5.00084-8

Kikelj D., Urleb U. *Thiazoles.* Science of Synthesis, 2002, vol. 11, pp. 627-833. DOI:10.1055/sos-SD-011-00783

Kornis G.I. *Pyrazoles, Pyrazolines, and Pyrazolones*. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 2000. 27 p.
DOI:10.1002/0471238961.1625180111151814.a01

Naim M.J., Alam O., Nawaz F., Alam M.J., Alam P. *Current status of pyrazole and its biological activities.* J. Pharm. Bioallied Sci., 2016, vol. 8, pp. 2-17. DOI:10.4103/0975-7406.171694

Potts K.T. *The Chemistry of 1,2,4 Triazoles.* Chem. Rev., 1961, vol. 61, pp. 87-127. DOI:10.1021/cr60210a001

Schmidt A., Dreger A. *Recent Advances in the Chemistry of Pyrazoles. Properties, Biological Activities, and Syntheses*. Curr. Org. Chem., 2011, vol. 15, pp. 1423-1463.
DOI:10.2174/138527211795378263

Stanovnik B., Svete J. *Pyrazoles.* Science of Synthesis, 2002, vol. 12, pp. 15-225. DOI:10.1055/sos-SD-012-00002

Sutharchanadevi M., Murugan R. *Isoxazoles.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. 1996, vol. 3, pp. 221-260. DOI:10.1016/B978-008096518-5.00061-7

Ulrich H. *Benzothiazoles and Related Compounds.* Science of Synthesis, 2002, vol. 11, pp. 835-912.
DOI:10.1055/sos-SD-011-01009

Wakefield B. J. *Isoxazoles***.** Science of Synthesis, 2002, vol. 11, pp. 229-288. DOI:10.1055/sos-SD-011-00361

Weaver G.W. *1,3,4-Oxadiazole.* Science of Synthesis, 2004, vol. 13, pp. 219-251. DOI:10.1055/sos-SD-013-00323

Xi Q., Huang L.L. *Imidazoles.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**.** 2008, vol. 4, pp. 143-364.
DOI:10.1016/B978-008044992-0.00402-8

5. HETEROCICLURI CU ȘASE MEMBRI ȘI UN HETEROATOM

Printre compușii heterociclici aromatici cu șase membri și un heteroatom un interes deosebit prezintă piridina, chinolina, izochinolina și ionul piriliu (***fig. 5.1***).

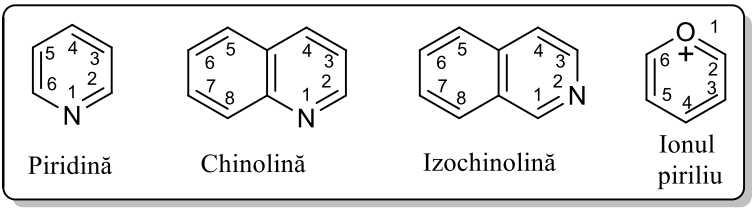


Fig. 5.1. *Structura compușilor heterociclici cu șase membri și un heteroatom*

5.1. Piridina

Piridina este un compus heterociclic cu șase membri care conține un atom de azot. Piridina și omologii săi sunt frecvent numite baze piridinice.

- **Metodele de sinteză**
- **Separarea din gudroane**

Bazele piridinice (piridina, metilpiridinele) sunt un constituent al gudroanelor de coxifiere a cărbunelui și pot fi izolate sub forma unui amestec din multe componente. Izolarea bazelor piridinice pure este prea scumpă; prin urmare, aproape toate bazele piridinice sunt produse prin sinteză.

- **Sinteza piridinelor prin reacția Diels-Alder**

O serie de sinteze de piridină utilizează reacții de cicloadiție, care sunt adesea mediate de cataliza metalelor de tranziție. De exemplu,

buta-1,3-dienele reacționează cu nitrilii. În acest caz, grupa nitril acționează ca un dienofil. Derivatul 2,5-dihidro rezultat este ușor aromatizat prin oxidare (***fig. 5.2***).

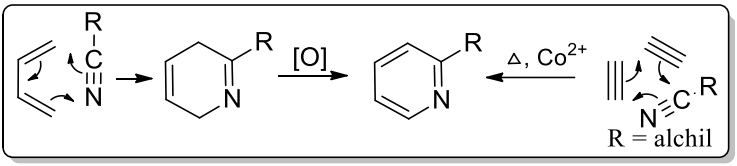


Fig. 5.2. *Sinteza 2-alchilpiridinelor*

- **Din acetilenă și un nitril**

La interacțiunea acetilenei cu un nitril alifatic sau aromatic la un raport molar 2:1 în prezența unui catalizator de cobalt (I) la temperaturi ridicate (130°C) rezultă piridine 2-substituite cu randament practic cantitativ (***fig. 5.2***). Trimerizarea competitivă a acetilenei la benzen poate fi suprimată de un exces de nitril.

- **Condensarea acroleinei cu amoniacul**

Acroleina la condensare cu amoniacul duce la 3-metilpiridină (β-picolină) (***fig. 5.3***).

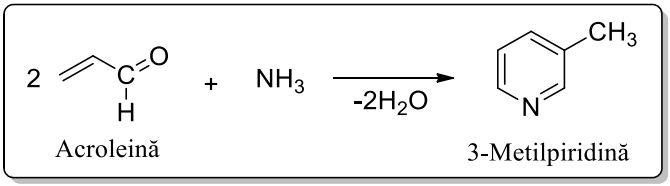


Fig. 5.3*. Sinteza 3-metilpiridinei*

- **Din compuși 1,5-dicarbonilici și derivații lor nesaturați**

Compușii 1,5-dicarbonilici în reacțiile lor cu amoniacul duc la 1,4-dihidropiridine, care se oxidează ușor la piridinele corespunzătoare (***fig. 5.4***).

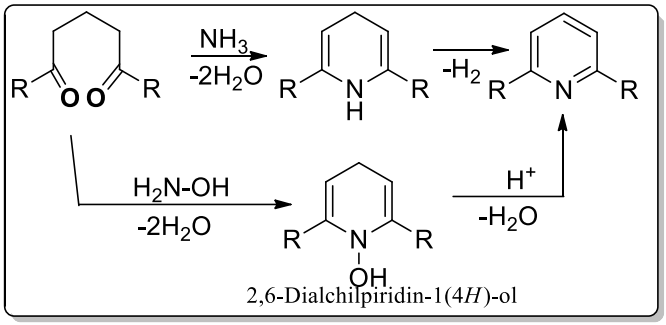


***Fig. 5.4**. Sinteza derivaților piridinei*

În aceste reacții, hidroxilamina poate înlocui amoniacul. În acest caz se formează inițial un piridin-1-ol, care este deshidratat în mediu acid.

Compușii 1,5-dicarbonilici se obțin la condensarea esterilor 3-oxoacizilor cu compușii carbonilici (***fig. 5.5***) sau la ozonarea derivaților ciclopentenei (***fig. 5.6***).

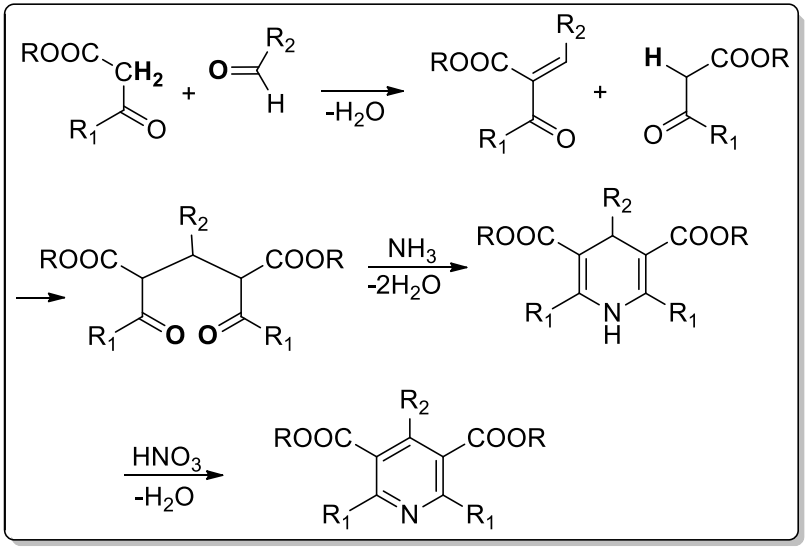


***Fig. 5.5**. Sinteza compușilor 1,5-dicarbonilici și a derivaților piridinei*

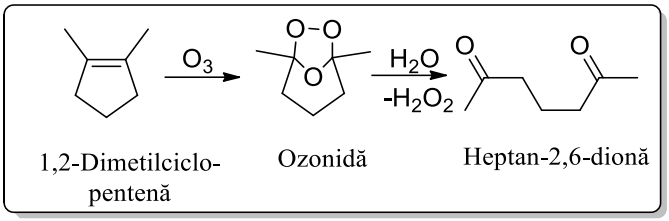


***Fig. 5.6**. Ozonarea 1,2-dimetilciclopentenei*

- **Proprietăţile chimice**
- **Reacții electrofile la azot**

Piridina este un compus aromatic, care este format din electronii π ai celor trei legături duble ale inelului, iar atomul de azot are o pereche liberă de electroni. Astfel, atomul de azot piridinic prezintă proprietăți bazice și nucleofile (***fig. 5.7).***

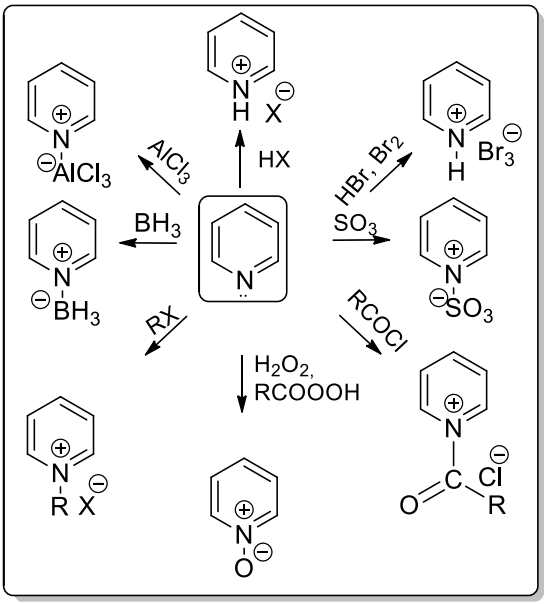


***Fig. 5.7.** Reacții electrofile la atomul de azot al piridinei*

Piridina ca bază (pK_a acidului conjugat 5,2) cu acizii minerali și acizii organici tari formează săruri de piridiniu solubile în apă.

Tribromura de piridiniu se obține prin adăugarea de dibrom la bromura de piridiniu. Este un solid cristalizat stabil care este adesea folosit ca reactiv de bromurare.

Acizii Lewis, cum ar fi $AlCl_3$ sau SO_3, formează N-aducți stabili cu piridină; aductul cu SO_3 servește ca agent de sulfonare în condiții moi.

Nucleofilicitatea atomului de azot din ciclul piridinic se manifestă prin capacitatea de a fi alchilat și acilat. Alchilarea piridinei cu halogenurile alchil dau naștere la săruri de N-alchilpiridiniu, iar clorurile acizilor carboxilici produc săruri de N-acilpiridiniu, care sunt foarte reactive.

Peroxidul de hidrogen și peroxiacizii reacţionează cu piridina formând piridin-N-oxidul.

- **Reacții de substituție electrofilă aromatică**

Reacțiile de substituție electrofilă în cazul piridinei au loc în condiții drastice datorită deficitului de electroni π ai nucleului și capacității atomului de azot de a forma săruri cu acizii protici și complecși cu acizii Lewis. Datorită caracterului aromatic, piridina participă în reacții de substituție electrofilă aromatică prin același mecanism ca și în cazul hidrocarburilor aromatice ***(fig. 5.8).*** Electrofilul atacă piridina în poziţia 3.

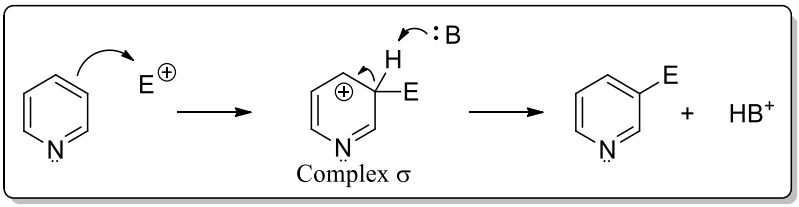


Fig. 5.8. *Mecanismul reacției de substituție electrofilă aromatică a piridinei*

Substituția electrofilă aromatică în cazul piridinei are loc la C-3 sau C-5 din următoarele considerente. Formulele limită ale piridinei arată că atomii de carbon în pozițiile 2, 4 și 6 au densitățile electronice cele mai mici, în timp ce cei din pozițiile 3 și 5 au valori apropiate de cele ale carbonului din ciclul benzenic ***(fig. 5.9).***

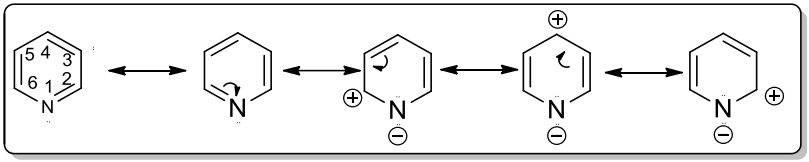


Fig. 5.9. *Formulele limită ale piridinei*

Prin urmare, substituțiile electrofile vor fi orientate spre pozițiile 3 sau 5, în timp ce atacurile reactivilor nucleofili se vor face preferențial în pozițiile 2, 6, apoi în poziția 4.

În reacțiile de substituție electrofilă se formează cel mai stabil intermediar (complexul σ) ***(fig. 5.10).*** Când substituentul este plasat la C-2 sau C-4, unul dintre contributorii de rezonanță rezultați este în special instabil, deoarece atomul său de azot are o sarcină pozitivă și un octet incomplet.

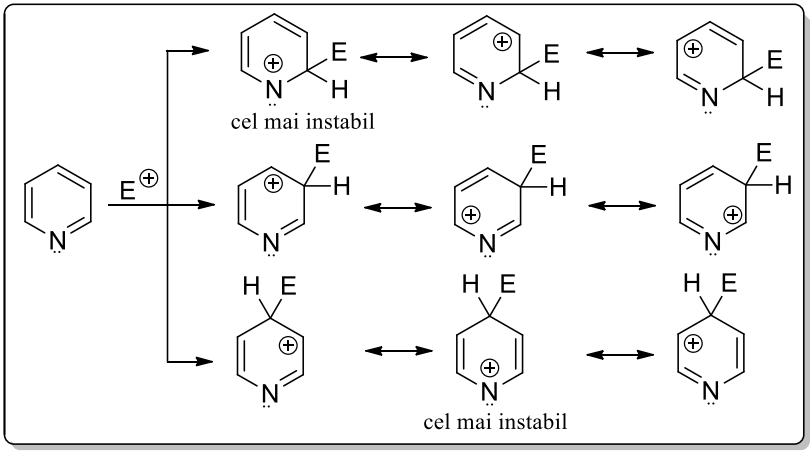


Fig. 5.10. *Structura complecșilor σ intermediari care s-ar forma în reacția piridinei cu un electrofil*

Piridina participă cu greu în reacţiile de substituţie electrofilă ***(fig. 5.11).*** Astfel, reacţia de clorurare decurge la temperaturi de 300ºC cu formarea unui amestec alcătuit din 3-cloro- și 3,5-dicloropiridină, iar la derularea procesului la temperaturi mai ridicate (400ºC) se formează 2-cloro- și 2,6-dicloropiridina după un mecanism radicalic. Similar decurge bromurarea piridinei, însă în SO_3 procesul are loc la o temperatură mai joasă (130ºC) cu randamente bune.

Piridina reacţionează cu acidul sulfuric fumans la 230ºC în prezenţa sulfatului de mercur cu formarea acidului piridin-3-sulfonic cu un randament de până la 80%, iar reacţia de nitrare cu acid azotic concentrat la 300ºC conduce la 3-nitropiridină cu randament mic (20%). Piridina nu participă în reacţii de alchilare și acilare după Friedel–Crafts.

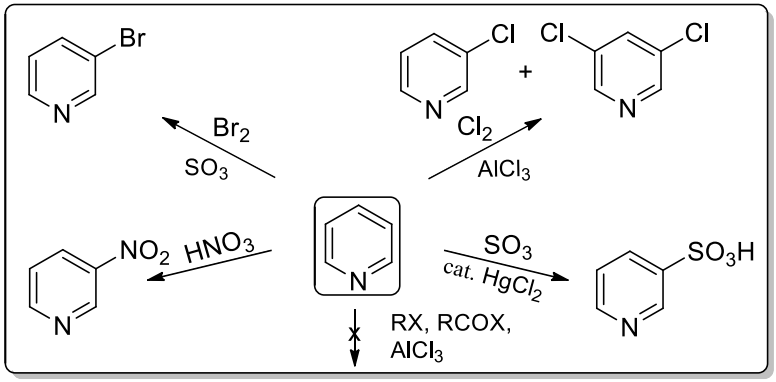


Fig. 5.11. *Reacții de substituție electrofilă ale piridinei*

- **Reacții de substituție aromatică nucleofilă**

Piridina este reactivă în reacțiile de substituție nucleofilă aromatică datorită atomului de azot atragător de electroni, care stabilizează intermediarii formați sub acțiunea nucleofililor. Mecanismul reacției de substituție nucleofilă aromatică pe exemplul piridinei este prezentat în ***figura 5.12.***

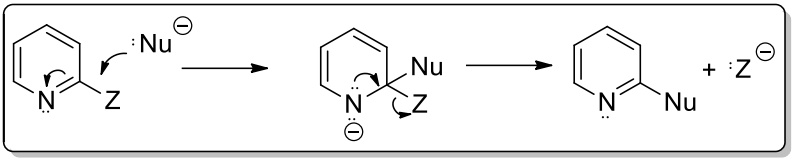


Fig. 5.12. *Mecanismul reacției de substituție nucleofilă aromatică*

În reacțiile de substituție nucleofilă aromatică, inelul aromatic are o grupare deplasabilă (Z) care este înlocuită cu un nucleofil (Nu). În cazul piridinei substituția nucleofilă are loc la C-2 sau C-4, deoarece adiția nucleofilului la aceste poziții conduce la cei mai stabili intermediari. Doar în acest caz contributorii de rezonanță rezultați sunt mai stabili, deoarece cel mai electronegativ atom din ciclu – azotul – are cea mai mare densitate de electroni ***(fig. 5.13).***

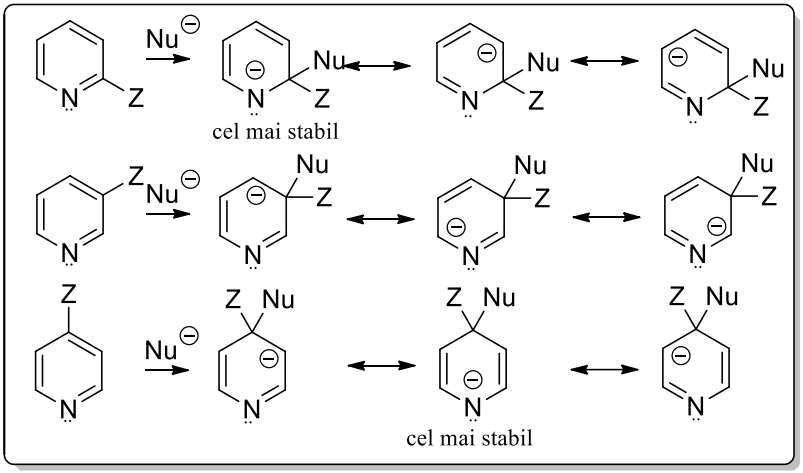


Fig. 5.13. *Structura intermediarilor care s-ar forma în reacția piridinei cu un nucleofil*

Unele exemple de asemenea reacții în care grupa deplasabilă este H^- sunt prezentate în ***figura 5.14.***

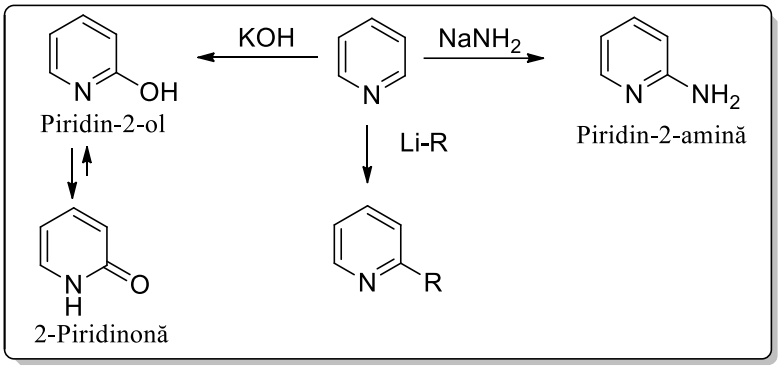


Fig. 5.14. *Reacții de substituție nucleofilă a piridinei*

Piridina și derivații săi sunt ușor alchilați sau arilați sub acțiunea compușilor organolitiu respectivi cu formarea derivaților 2-alchil sau 2-aril substituiți.

Acțiunea amidurei de sodiu sau potasiu asupra piridinei în solvenți aromatici, cum ar fi toluenul sau N,N-dimetillanilina, la o temperatură de peste 100ºC conduce la 2-aminopiridină și este cunoscută ca ***reacția Cicibabin.***

Reacția hidroxidului de potasiu cu piridina are loc în condiții mai viguroase (250ºC) decât cu amidura de sodiu, deoarece ionul HO^- este un reactiv nucleofil mai slab decât ionul NH_2^-. Rezultă piridin-2-olul care izomerizează la 2-piridinonă (piridin-2(1*H*)-ona).

Ca grupe deplasabile bune sunt halogenii, grupa nitro ș.a. plasate în pozițiile 2 sau 4 ale ciclului piridinic. De exemplu, 3,4-di--bromopiridina suferă doar o substituție cu o grupare amino în poziţia 4 sub acţiunea amoniacului, ceea ce demonstrează reactivitatea scăzută a bromului din poziția 3 ***(fig. 5.15).***

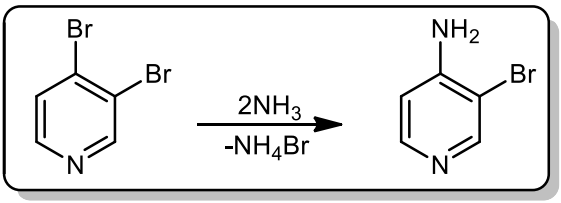


Fig. 5.15. *Reacția de aminare a 3,4-dibromopiridinei*

- **Reacţii de oxidare**

Moleculă piridinei este stabilă la acțiunea oxidanților de natură acidă și deseori este utilizată ca solvent la efectuarea reacțiilor de oxidare în sinteza organică. Cu toate acestea, piridina este oxidată de permanganatul de potasiu în mediu bazic la 100°C prin eliberarea de dioxid de carbon. Derivații piridinei cu grupări alchil se oxidează cu permanganat de potasiu în condiții blânde până la acizii piridin-carboxilici. De exemplu, 3-metilpiridina la oxidare formează acidul nicotinic (piridin-3-carboxilic) ***(fig. 5.16).***

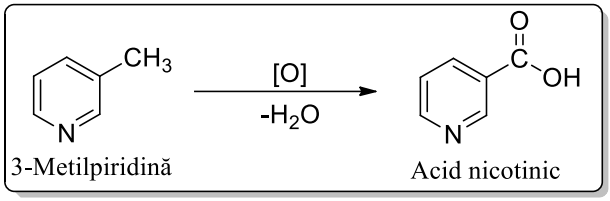


Fig. 5.16. *Oxidarea 3-metilpiridinei*

- **Reacţii de reducere**

La reducerea catalitică a piridinei cu dihidrogen într-un mediu slab acid la 25°C, în prezenţa unui catalizator de platină, furnizează piperidina ***(fig. 5.17).*** Reducerea piridinei cu hidrogen obținut la acțiunea sodiului asupra etanolului are loc treptat cu formarea inițială a 1,4-dihidropiridinei, apoi a tetrahidropiridinei și în final a piperidinei.

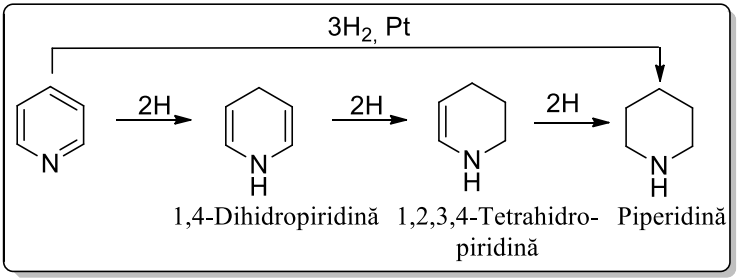


Fig. 5.17. *Reducerea piridinei*

- **Reacții ale alchilpiridinelor**

Piridinele substituite cu grupe alchil suferă mai multe reacții în catena laterală. De exemplu, metilpiridinele pot fi oxidate până la acizii piridincarboxilici respectivi (***fig. 5.16***). 2-Metil și 4-metil-piridinele sub acțiunea unei baze puternice duc la carbanioni stabilizați prin conjugare (***fig. 5.18***). Carbanionii formați sunt la originea numeroaselor reacții (***fig. 5.19***).

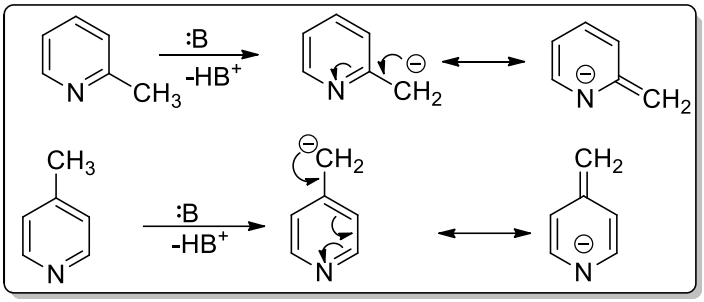


Fig. 5.18. *Formarea și stabilizarea carbanionilor formați din 2-metil- și 4-metilpiridină sub acțiunea unei baze puternice*

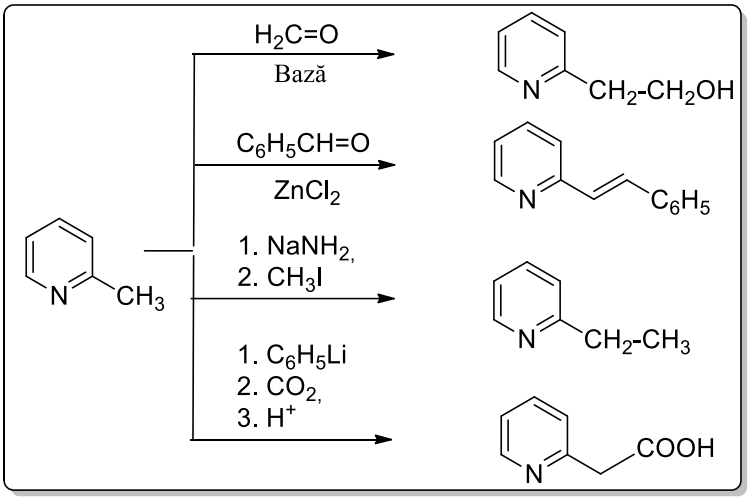


Fig. 5.19. *Transformări chimice ale 2-metilpiridinei*

Astfel, 2-metilpiridina reacționeaza cu formaldehida, pentru a da 2-(piridin-2-il)etanol, iar la condensare cu benzaldehida la 220°C în prezența clorurii de zinc formează 2-carbostirilpiridina. La tratarea consecutivă cu amidură de sodiu, apoi cu iodura de metil rezultă 2-etilpiridina. Compușii organometalici (de exemplu, fenillitiu) substituie hidrogenul grupei metil și formează un derivat litiat care ulterior suferă diferite transformari. De exemplu, derivatul litiat al 2-metilpiridinei la tratare cu dioxid de carbon urmat de o acidulare duce la acidul (piridin-2-il)acetic.

- **Reacții ale piridin-oxidului**

Piridin-oxidul participă în reacții de substituție electrofilă. Cu preferință se substiuie hidrogenul din poziția 4. Astfel, nitrarea piridin-oxidului în prezența acidului sulfuric la 100°C duce la un 4-nitro derivat cu randament bun. Înlăturarea oxigenului din oxid se face prin tratare cu triclorura de fosfor sau prin hidrogenarea catalitică (***fig. 5.20***).

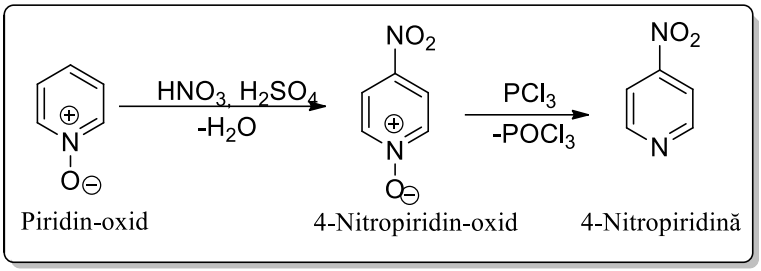


Fig. 5.20. *Transformări chimice ale piridin-oxidului*

5.2. Chinolina

Dintre compușii heterociclici aromatici cu șase atomi în ciclu condensați cu inelul benzenic o importanță deosebită are chinolina (benzo[b]piridina).

- **Sinteza**
- **Retrosinteza**

Analiza retrosintetică a chinolinei indică posibilitatea obținerii acesteia din o-nitrobenzaldehidă sau anilină și compuși carbonilici nesaturați (***fig. 5.21***).

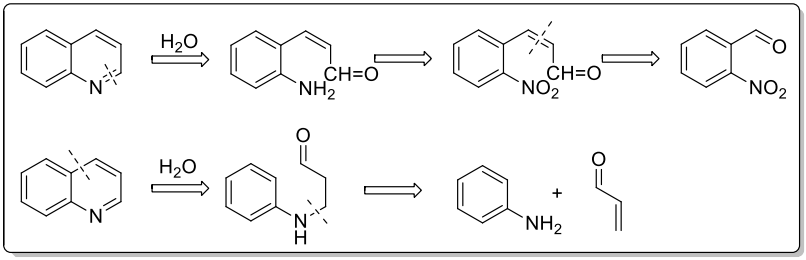


Fig. 5.21. *Retrosinteza chinolinei*

- **Separarea din gudroane**

Gudronul de cărbune conține o medie de 0,3% chinolină de rând cu 2-metilchinolină și izochinolină și acestea sunt recuperate împreună din fracțiunea metilnaftalenică prin extracție cu acid sulfuric, urmată de precipitații cu amoniac, apoi chinolina este separată de izochinolină prin rectificarea amestecului de baze brut.

- **Sinteza Combes. Din arilamine și compuși 1,3-dicarbonilici**

3-Oxoaldehidele sau 1,3-dicetonele condensează la prima etapă cu arilaminele la 100^{o}C, pentru a forma o bază Schiff, care izomerizează la o 4-aminoenonă. În prezența acidului sulfuric concentrat aceasta este O-protonată, ceea ce permite o substituție electrofilă a inelului aromatic cu producerea derivatului 4-hidroxi-1,4-dihidrochinolinei, care la deshidratare formează structura aromatică ***(fig. 5.22)***.

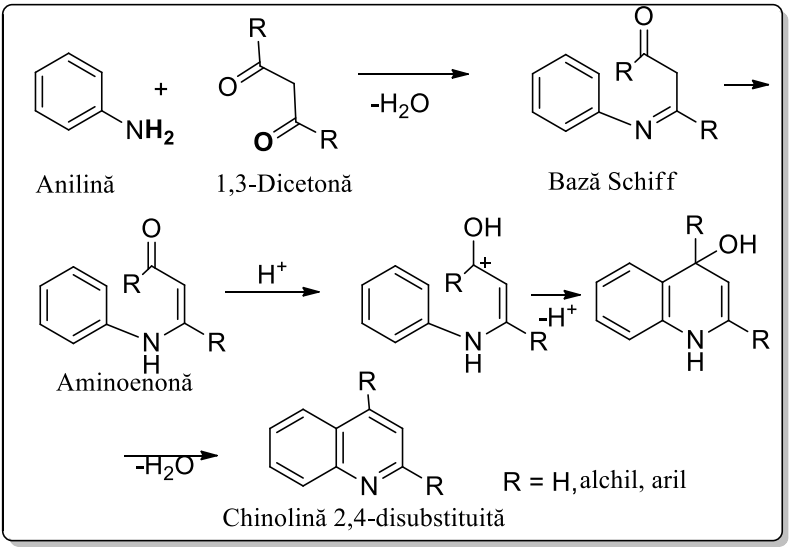


Fig. 5.22. *Sinteza chinolinelor din anilină și 1,3-dicetone*

- **Din arilamine și esterii acetoacetici**

Interesant decurge condensarea anilinei cu esterul acetoacetic în funcție de condițiile de reacție. Astfel, la temperaturi joase în reacție participă grupa carbonil cetonică cu formarea unei baze Schiff, care la temperatui ridicate duce la 2-metilchinolin-4-onă (***fig. 5.23***).

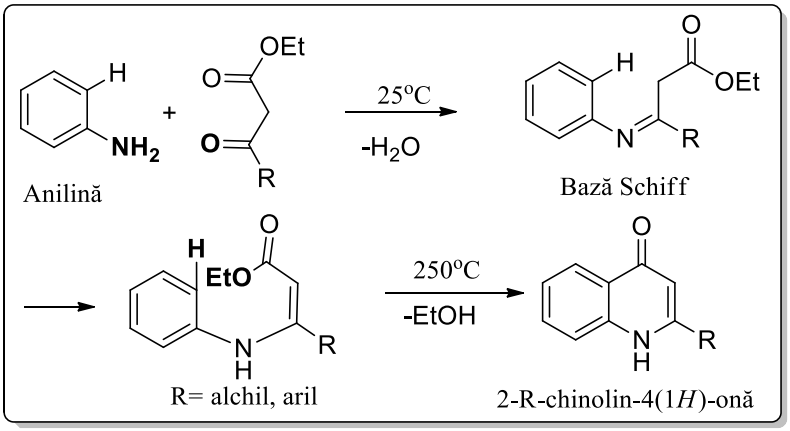


Fig. 5.23. *Sinteza 2-R-chinolin-4(1H)-onei*

După Knoor, la realizarea sintezei inițial la temperaturi mai ridicate gruparea esterică cu anilina dă o acetoacetanilidă, care la ridicarea temperaturii formează 4-metilchinolin-2(1*H*)-ona (***fig. 5.24***).

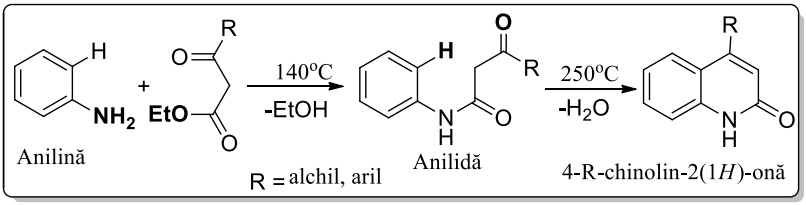


Fig. 5.24. *Sinteza 4-R-chinolin-2(1H)-onei după Knoor*

- **Sinteza Skraup**

Un amestec alcătuit din anilină, glicerol şi nitrobenzen se încălzește în prezența acidului sulfuric concentrat. Glicerolul se deshidratează cu formarea acroleinei (propenal), care adiţionează anilina cu formarea 3-(fenilamino)propanalului. Ciclizarea acestuia duce la dihidrochinolină, care la oxidare sub acţiunea nitrobenzenului se transformă în chinolină (***fig. 5.25***).

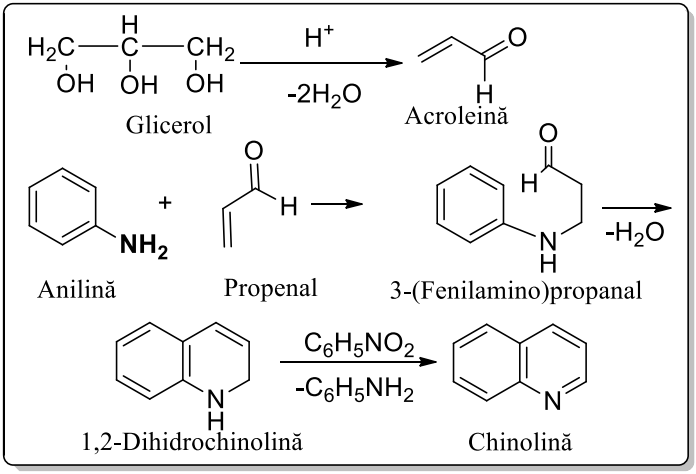


Fig. 5.25. *Sinteza chinolinei după Skraup*

Acroleina nu poate fi utilizată direct în această reacție, deoarece polimerizează imediat într-un mediu puternic acid, ceea ce explică prepararea sa *in situ*.

- **Sinteza Döbner-Miller**

Este o variantă a sintezei Skraup și conduce la derivații chinolinei. Se produce prin tratarea compușilor carbonilici α,β-nesaturați cu anilină în condiții de cataliză acidă (HCl cu adaos de $ZnCl_2$) ***(fig. 5.26).***

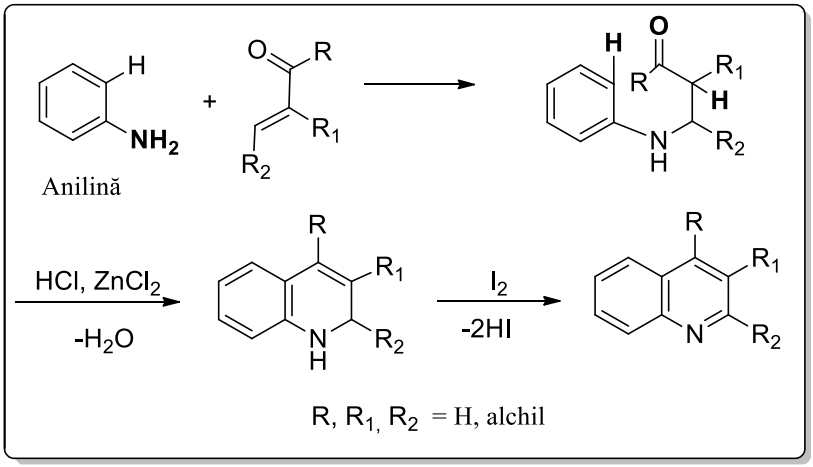


Fig. 5.26. *Sinteza chinolinelor după Döbner-Miller*

În toate metodele de sinteză a chinolinelor (Skraup, Döbner-Miller, Konrad-Limpach-Knorr) menționate *supra* substituenții din pozițiile 2, 3 și 4 sunt introduși reieșind din structura componentei carbonilice, iar substituenții din inelul benzenic trebuie să fie prezenți în structura anilinei. În cazul anilinelor *orto*- și *para*-substituite se formează doar un singur produs de ciclizare cu substituenți plasați în pozițiile 8 și 6 respectiv. Anilinele *meta*-substituite au două *orto*-poziții capabile să sufere un atac electrofil în timpul ciclizării, deci este posibilă formarea atât a chinolinelor 5-, cât și a celor 7-substituite.

În unele cazuri, un izomer predomină printre produsele de reacție, datorită factorilor sterici.

- **Sinteza Friedlunder**

Procedeul constă în tratarea *o*-aminobenzaldehidei cu aldehidă acetică în prezență bazei (NaOH) ***(fig. 5.27).***

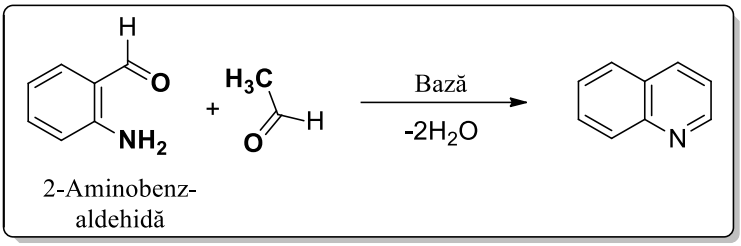


Fig. 5.27. *Sinteza chinolinelor după Friedlunder*

- **Sinteze pe baza izatinei**

Izatina în prezența hidroxidului de potasiu formează 2-amino-fenilglioxilatul respectiv, care reacționează cu cetonele cu formarea acizilor chinolin-4-carboxilici ***(fig. 5.28).***

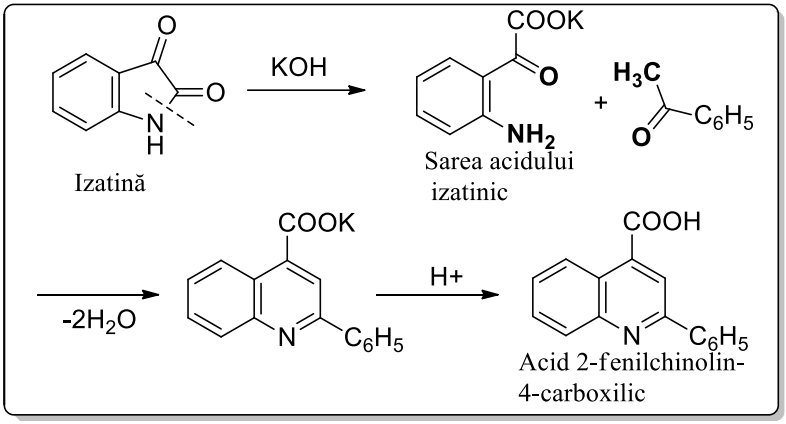


Fig. 5.28. *Sinteza derivaților chinolinei din izatină*

- **Proprietățile chimice**
- **Reacțiile la atomul de azot**

Chinolina este o bază terțiară slabă (pK_a=4,94). Cu acizii tari formează săruri ușor cristalizabile; cu halogenurile de alchil și dialchilsulfații formează compuși cuaternari de adiție ***(fig. 5.29)***.

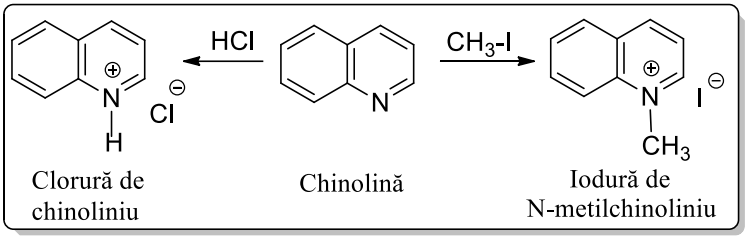


Fig. 5.29. *Interacțiunea chinolinei cu HCl și cu iodura de metil*

- **Reacţii de substituţie electrofilă**

Protonarea atomului de azot cu acid sulfuric promovează reacția de substituție electrofilă în nucleul benzenic în poziția 5 și/sau 8.

Halogenarea. În funcție de condițiile experimentale utilizate, halogenările duc la diferiți produși care rezultă din diferite mecanisme.

În prezența acidului sulfuric, chinolina este bromurată în prezența sulfatului de argint, în pozițiile 5 și 8, în proporții egale (***fig. 5.30)***.

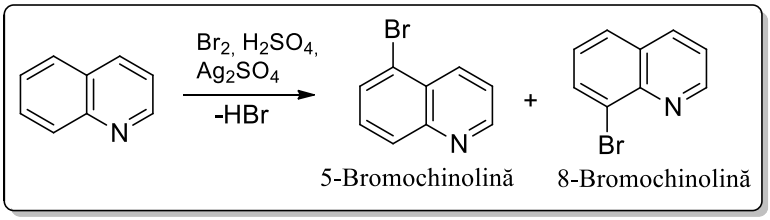


Fig. 5.30. *Bromurarea chinolinei în mediu de acid sulfuric*

Dacă reacția se efectuează în prezența clorurii de aluminiu, chinolina formează mai întâi un complex la atomul de azot. care creează o inhibiție de bromurare sterică în poziția 8. În aceste condiții se formează doar izomerul 5-bromosubstituit (***fig. 5.31)***.

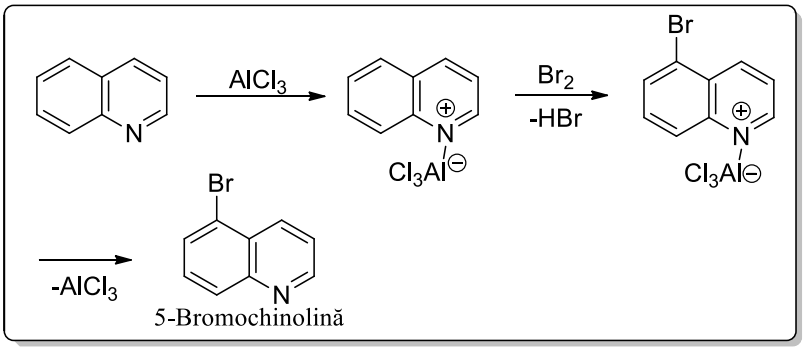


Fig. 5.31. *Bromurarea chinolinei în prezența $AlCl_3$*

Chinolina cu acidul azotic, în prezența acidului sulfuric, la 0ºC, generează un amestec de 5- și 8-nitrochinoline în cantități echivalente ***(fig. 5.32)***.

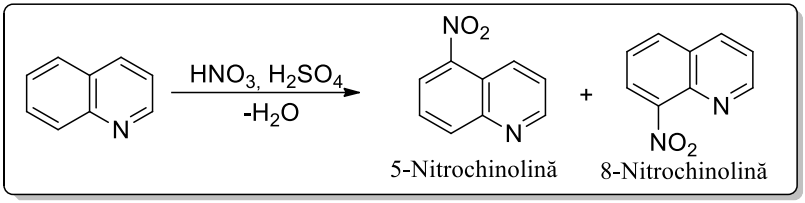


Fig.5.32. *Nitrarea chinolinei*

La 90°C chinolina se sulfonează în poziția 8, iar la 220°C se formează acidul chinolin-5-sulfonic. La 300°C derivații 5- și 8-sulfonați se izomerizează în izomerul 6- termodinamic mai stabil ***(fig. 5.33)***.

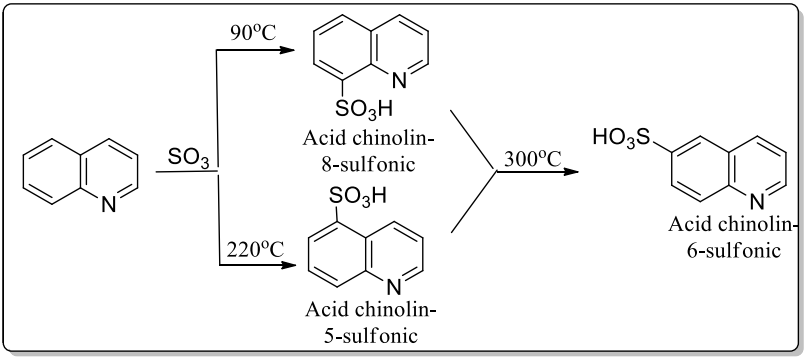


Fig. 5.33. *Sulfonarea chinolinei*

- **Reacţii de substituţie nucleofilă**

Substituția nucleofilă se realizează ușor și are loc în poziția 2 a nucleului piridinic. În cazul în care poziția 2 este blocată substituția decurge în poziția 4. Astfel, chinolina în condițiile reacției Cicibabin formează chinolin-2-amina, iar 2-alchilchinolinele – 2-alchilchinolin-4-amine ***(fig. 5.34)***.

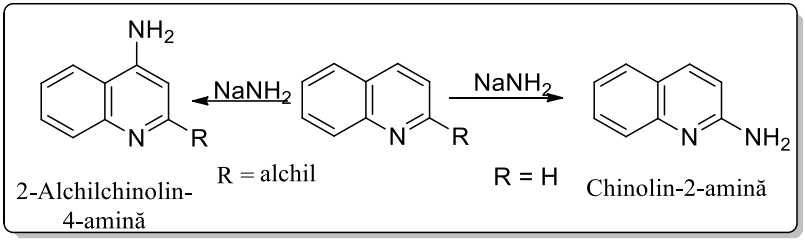


Fig. 5.34. *Aminarea chinolinei și a 2-alchilderivaților*

Hidroxidul de potasiu reacționează cu chinolina la 225°C formând chinolin-2-olul, care izomerizează la chinolin-(1*H*)2-onă (chinolonă) ***(fig. 5.35)***.

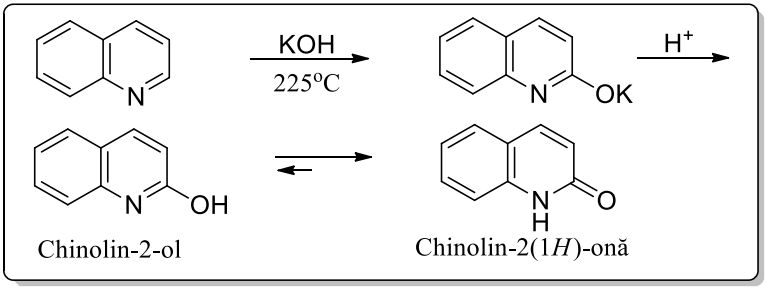


Fig. 5.35. *Interacțiunea chinolinei cu hidroxidul de potasiu în topitură*

- **Reacţii de oxidare**

Oxidarea chinolinelor cu permanganat de potasiu în mediul alcalin duce, de regulă, la distrugerea inelului benzenic și la formarea acidului piridin-2,3-dicarboxilic, care la decarboxilare duce la acidul nicotinic ***(fig. 5.36)***.

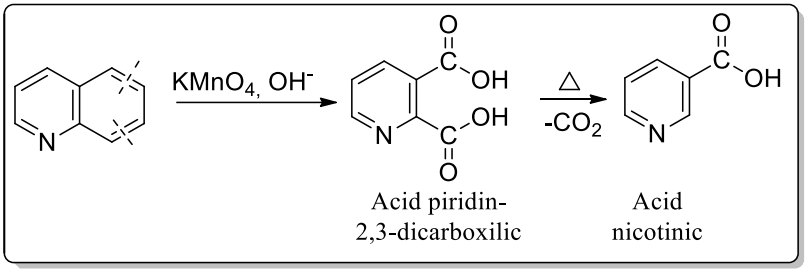


Fig. 5.36. *Oxidarea chinolinei*

Oxidarea chinolinelor cu peroxid de hidrogen sau cu peracizi duce la chinolin-N-oxizi, caz în care, la fel ca în seria piridinei, se produce ușor substituția electrofilă în poziția 4. Astfel, N-chinolin-oxidul este nitrat cu ușurință în poziția 4, iar gruparea nitro este ușor substituită la acțiunea unor agenți nucleofili ***(fig. 5.37)***.

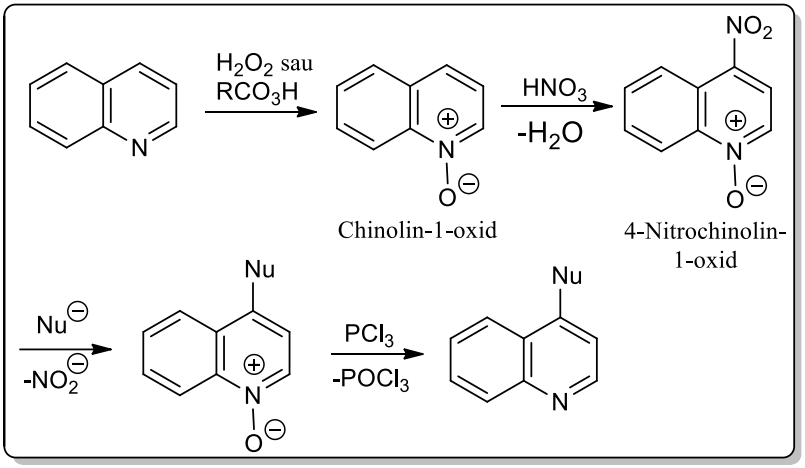


Fig. 5.37. *Sinteza N-chinolin-oxidului și pe baza acestuia a unor derivați 4-substituiți ai chinolinei*

- **Reducerea**

Chinolina este hidrogenată catalitic în prezența platinei în metanol până la 1,2,3,4-tetrahidrochinolină, iar hidrogenarea efectuată în acid clorhidric, sub presiune, direcționează reducerea ciclului benzenic și produsul de reacție este 5,6,7,8-tetra-hidrochinolina (***fig. 5.38***).

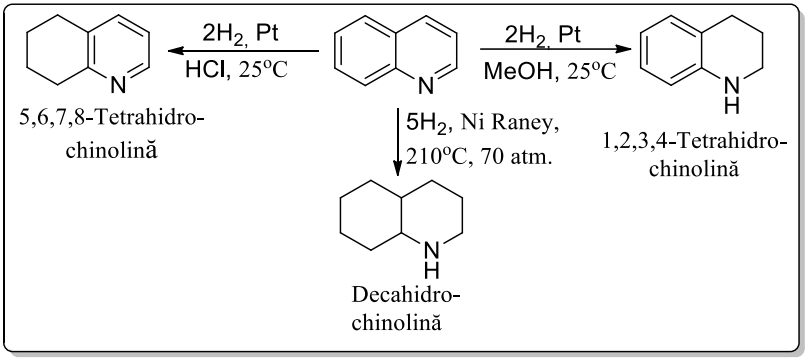


Fig. 5.38. *Hidrogenarea chinolinei*

Hidrogenarea în prezența nichelului Raney sub presiunea de 70 de atmosfere și la 210°C reduce ambele cicluri ale chinolinei până la decahidroderivatul chinolinei.

5.3. Izochinolina

Izochinolina (benzo[c]piridină) este un izomer structural al chinolinei cu caracter aromatic.

- **Metodele de preparare**
- **Retrosinteza**

Analiza retrosintetică indică utilizarea 2-fenetilaminei și a compușilor carbonilici în sinteza derivaților izochinolinei (***fig. 5.39***).

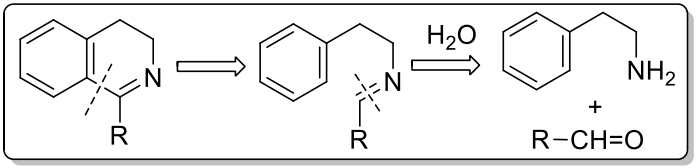


Fig. 5.39. *Retrosinteza izochinolinei*

- **Separarea din gudroane** (a se vedea **Chinolina**)
- **Ciclizarea derivaților acilați ai fenetilaminei**

La ciclizarea 2-fenetilaminelor N-acilate în prezență de P_2O_5 rezultă un dihidroderivat, care în urma unei dehidrogenări catalitice duce la derivatul izochinolinei (***fig. 5.40)***.

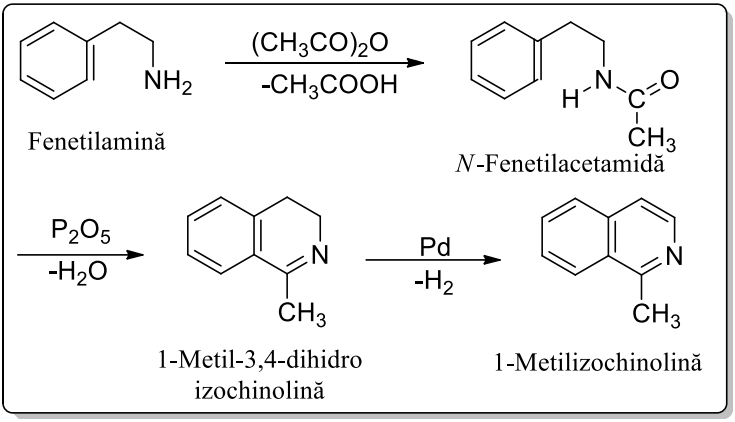


Fig. 5.40. *Sinteza 1-metilizochinolinei la ciclizarea N-fenetilacetamidei*

- **Din fenetilamină și aldehida formică**

2-Feniletilamina cu aldehida formică în prezență de HCl și P_2O_5. Intermediarul tetrahidro format este ulterior dehidrogenat catalitic (***fig. 5.41***).

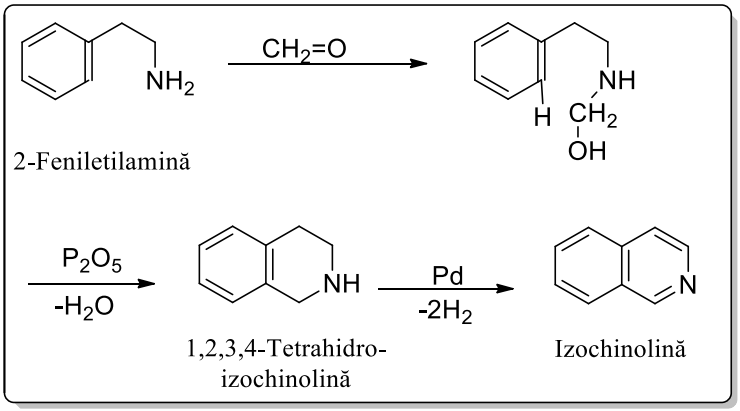


Fig. 5.41. *Sinteza izochinolinei din 2-fenetilamină și aldehida formică*

- **Proprietățile chimice**

Izochinolina în reacțiile chimice se comportă asemănător chinolinei, de aceea vom prezenta doar câteva reacții esențiale.

- **Reacțiile la atomul de azot**

La protonare izochinolina formează săruri de izochinoliniu, iar cu halogenurile de alchil, halogenurile de acil și sulfatul de dimetil – săruri cuaternare (***fig 5.42)***.

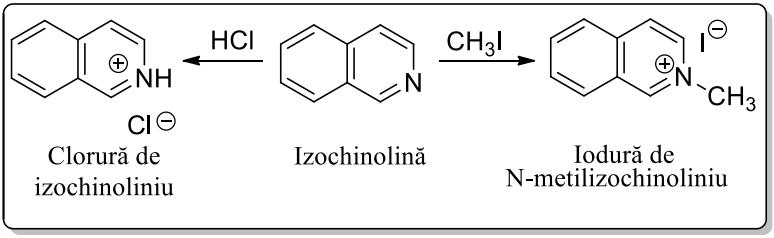


Fig. 5.42. *Interacțiunea izochinolinei cu HCl și CH_3I*

- **Reacții de substituție electrofilă**

Substituția electrofilă se produce în nucleul benzenic cu preferință în poziția 5.

Astfel, la nitrarea izochinolinei cu amestec nitrant la 0°C se formează 5- și 8-nitroisochinolină într-un raport în favoarea derivatului 5-nitro (***fig. 5.43)***.

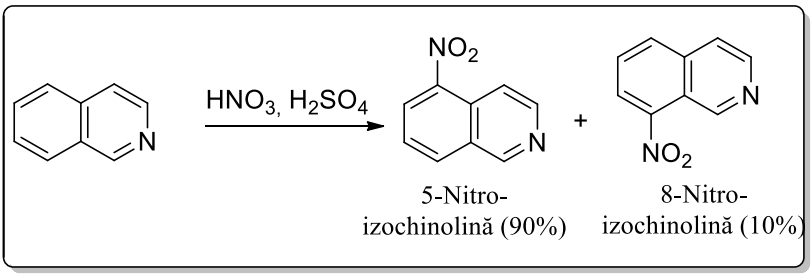


Fig. 5.43. *Nitrarea izochinolinei*

Sulfonarea și bromurarea izochinolinei în prezența unul acid tare duc la derivații 5-substituiți respectivi (***fig. 5.44)***.

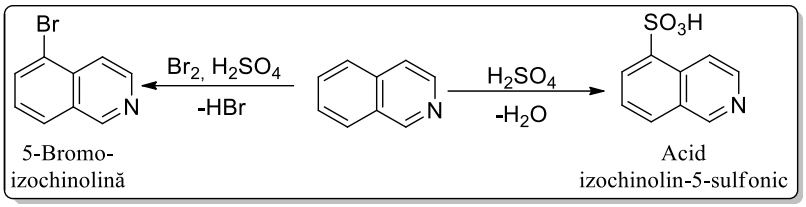


Fig. 5.44. *Bromurarea și sulfonarea izochinolinei*

- **Oxidarea**

În timpul oxidării izochinolina formează acidul piridin-3,4-dicarboxilic (***fig. 5.45***).

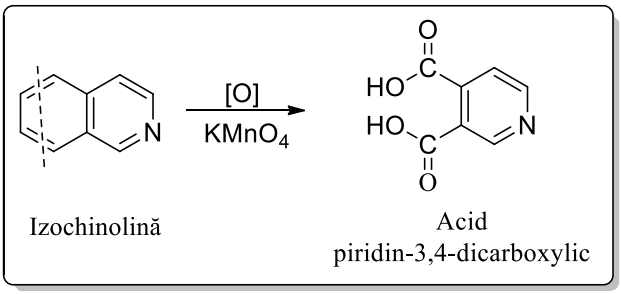


Fig. 5.45. *Oxidarea izochinolinei*

- **Reacții de hidrogenare**

La hidrogenare în prezența platinei izochinolina este transformată în 1,2,3,4-tetrahidroizochinolină, iar hidrogenarea completă duce la decahidroizochinolină ***(fig. 5.46).***

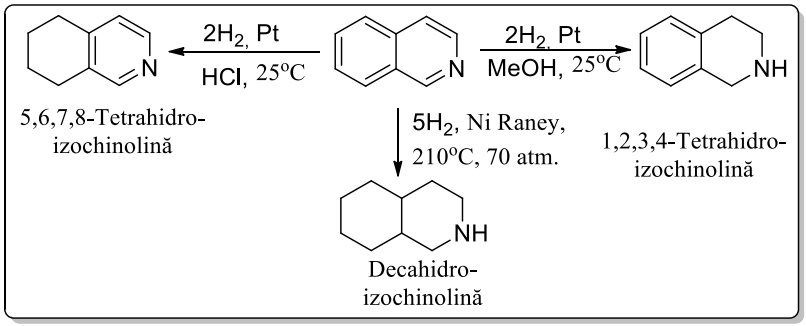


Fig. 5.46. *Hidrogenarea catalitică a izochinolinei*

5.4. Piranul, sărurile de piriliu

Piranul este un compus heterociclic, nesaturat cu oxigen. Există doi izomeri: 2*H*-piranul și 4*H*-piranul, care diferă prin poziția legăturii duble. Structurile altor derivați importanți sunt prezentate în ***figura 5.47.***

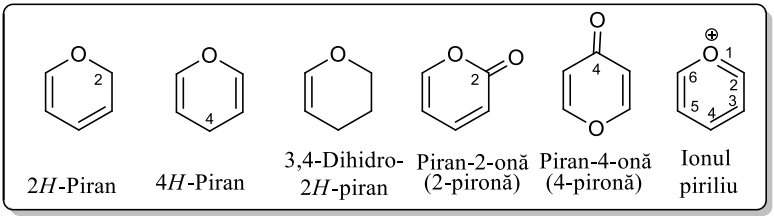


Fig. 5.47. *Structura derivaților piranului*

Sărurile de piriliu

- **Sinteza sărurilor de piriliu**
- **Retrosinteza**

Analiza retrosintetică a sărurilor de piriliu indică faptul că acestea pot fi sintetizate în urma unei reacții de ciclizare a compușilor 1,5-di-carbonilici nesaturați ***(fig. 5.48).***

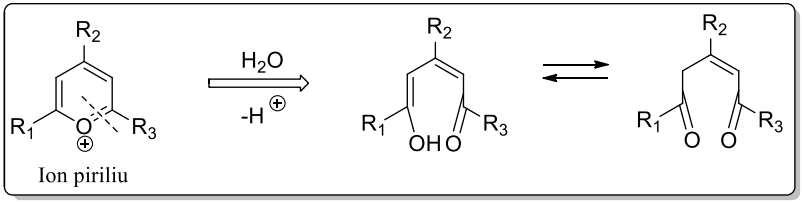


Fig. 5.48. *Retrosinteza ionului de piriliu*

- **Din compuși 1,3-dicarbonilici și arilmetilcetone**

Condensarea decurge în anhidrida acetică în prezența acizilor puternici cu formarea ionilor de piriliu 2,4,6-trisubstituiți ***(fig. 5.49).***

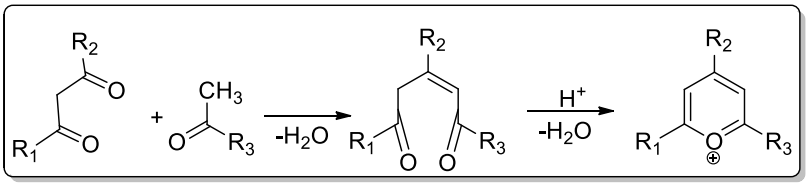


Fig. 5.49*. Sinteza sărurilor de piriliu*

- **Din arilmetilcetone și ortoformiatul de etil**

La condensarea arilmetilcetonelor cu ortoformiatul de etil într-un raport molar 2:1 în prezența acizilor puternici ($HClO_4$, HBF_4) se obțin sărurile de piriliu 2,6-disubstituite respective ***(fig. 5.50).***

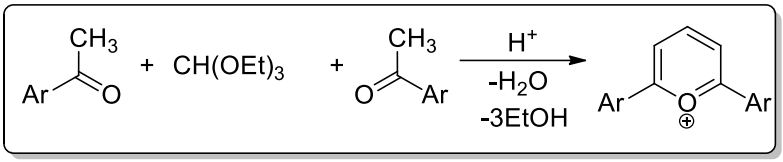


Fig. 5.50. *Sinteza ionului de 2.6-diarilpiriliu*

- **Din calcone și arilmetilcetone (sinteza Dilthey)**

La condensarea unei calcone cu o arilmetilcetonă rezultă o 1,5-dionă intermediară, care la deshidratare și oxidare formează sărurile de piriliu respective ***(fig. 5.51).***

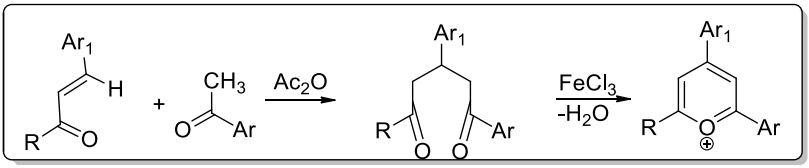


Fig. 5.51*. Sinteza sărurilor de piriliu din calcone și arilmetilcetone*

- **Proprietățile chimice**

Prin tratare cu hidroxizi alcalini, sărurile de piriliu formează pseudobaze instabile ***(fig. 5.52).***

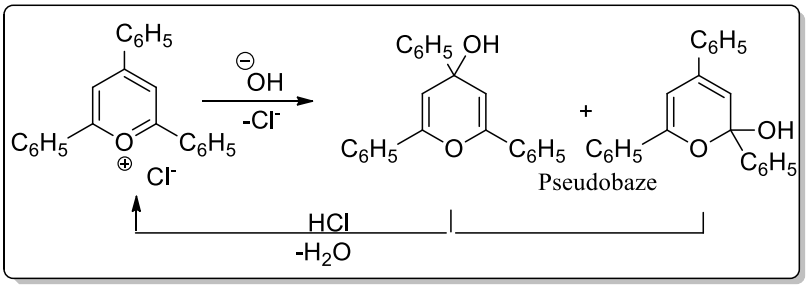


Fig. 5.52*. Interacțiunea sărurilor de piriliu cu bazele*

Pseudobazele pot fi transformate din nou în săruri de piriliu prin tratare cu acizi.

La tratare cu amoniac, sărurile de piriliu se transformă în derivați ai piridinei, iar cu aminele primare formează săruri de piridiniu N-substituite ***(fig. 5.53).***

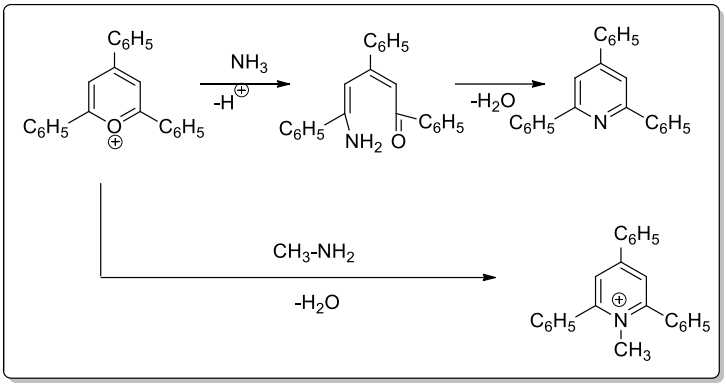


Fig. 5.53. *Sinteza derivaților piridinei*

Piran-2-ona, piran-4-ona

Izomerii 2*H*-piranului și ai 4*H*-piranului ***(fig. 5.47)*** sunt compuși relativ instabili. Derivații piranului cu grupe carbonilice la atomii de carbon din ciclu, cum ar fi piran-2-ona sau piran-4-ona, sunt mai stabli, iar fragmentele acestora pot fi găsite într-un număr mare de compuși naturali (a se vedea **Benzopiranul**).

3,4-Dihidro-2*H*-piranul

Se obtine prin deshidratare catalitică a alcoolui tetrahidrofurfurilic, care se obţine, la rândul său, prin hidrogenarea furfuralului ***(fig. 5.54).***

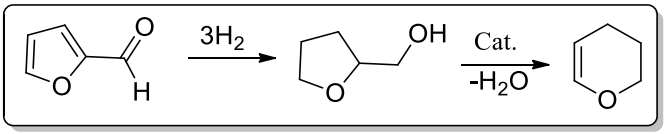


Fig. 5.54. *Sinteza 3,4-dihidro-2H-piranului*

Acest compus are o importanță deosebită în sinteza organică pentru protecția grupei OH a alcoolilor sau fenolilor. La interacțiunea cu un alcool în prezența unui acid puternic 3,4-dihidro-2*H*-piranul dă un un acetal ciclic stabil în mediu bazic. După o modificare a catenei gruparea OH este eliberată din acetal la tratare cu acid apos ***(fig. 5.55).***

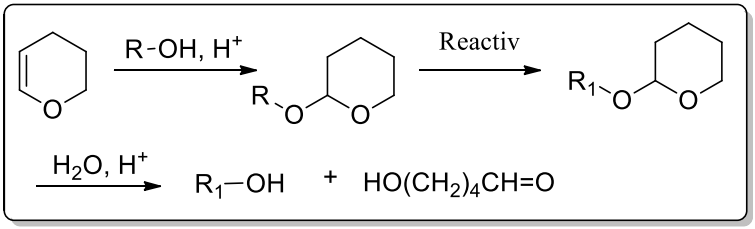


Fig. 5.55*. Adiția alcoolilor la 3,4-dihidro-2H-piran și hidroliza acetalului nou-format*

Tetrahidropiranul

Cu denumirea preferată după IUPAC **oxan** se obține la hidrogenarea catalitică a 3,4-dihidro-2*H*-piranului sau la deshidratarea pentan-1,5-diolului ***(fig. 5.56).***

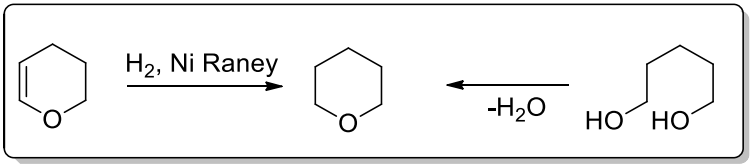


Fig. 5.56. *Sinteza tetrahidropiranului*

De menționat că ciclul tetrahidropiranic se regăsește în formele ciclice ale monozaharidelor sub forma unei configurații piranozice. (consultați manualul autorului *Chimia compușilor naturali*, vol. 1).

5.5. Benzopiranul

Cei doi izomeri ai benzopiranului – **2*H*-benzopiranul** și **4*H*-benzopiranul** – sunt cunoscuți și ca, respectiv, **2*H*-cromen** și **4*H*-cromen *(fig. 5.57).*** Derivații acestora cu grupe hidroxilice și metoxi sunt larg răspândiți în natură; prin urmare, mulți derivați primesc denumiri triviale (pentru detalii consultați același manual indicat *supra* , vol 2).

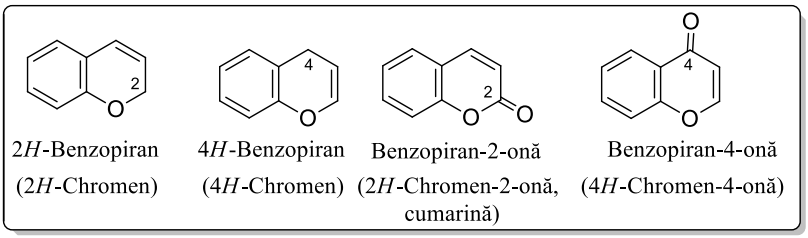


Fig. 5.57. *Structura izomerilor benzopiranului și ai benzopiranonelor*

Cumarinele

Acestea reprezintă o clasă de compuși naturali, care au ca structură de bază **2*H*-cromen-2-ona.**

- **Sinteza cumarinelor**

Condensarea salicilaldehidei cu compuși cu grupe metilen reactive (acidul și esterii acidului malonic, esterul cianoacetic etc.) are loc în prezența piperidinei cu formarea cumarinelor (**sinteza Knoevenagel**) (***fig. 5.58).***

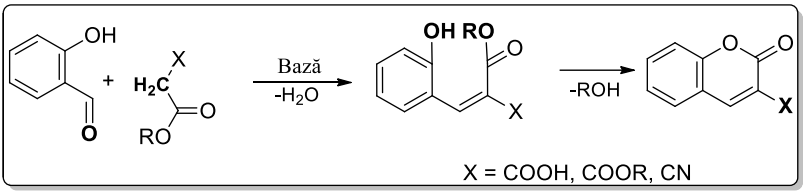


Fig. 5.58. *Condensarea salicilaldehidei cu acidul malonic*

Flavanii

Clasa de compuși care conține un sistem heterociclic – **cromanul** (**3,4-dihidro-2*H*-cromen)** (***fig. 5.59)***, cu un radical fenil plasat în poziția 2 – poartă denumirea de **flavani**, structura de bază la alcătuirea denumirii derivaților. Inelul aromatic al 2*H*-cromenului este definit **A**, cel al piranului – **C**, iar inelul benzenic legat de ciclul piranic este desemnat **B.**

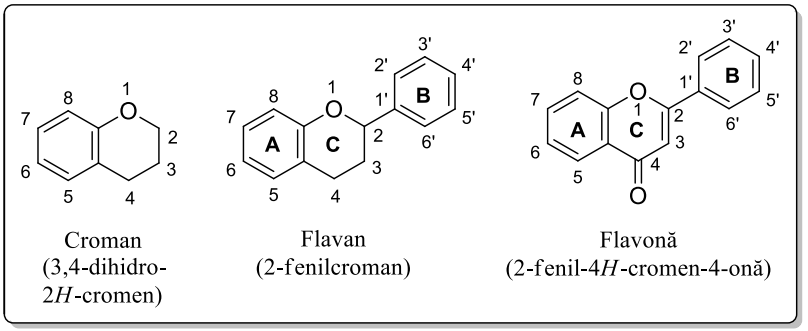


Fig. 5.59. *Structura cromanului, flavanului și a flavonei*

- **Sinteza flavanului**

Flavanul se obține la ciclizarea unui diol obținut la reducerea unei 2-hidroxicalcone cu $NaBH_4$ (***fig. 5.60)***.

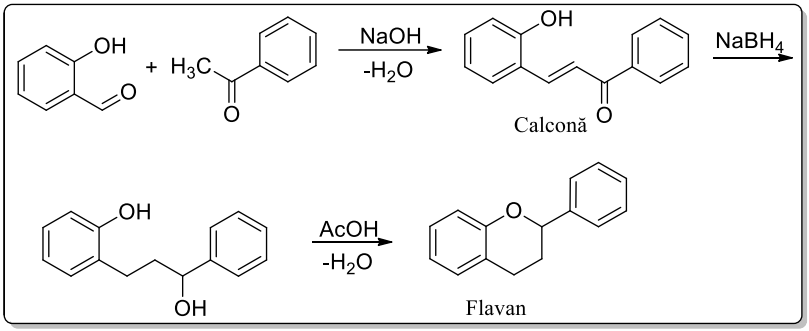


Fig. 5.60. *Sinteza flavanului*

- **Sinteza flavan-4-onelor**

2-Hidroxicalconele, preparate prin interacțiunea unei 2-hidroxi-acetofenone cu o benzaldehidă substituită, formează flavan-4-one prin ciclizare în prezența unui acid (HCl, CH_3COOH, H_3PO_4 etc.) (***fig. 5.61)***.

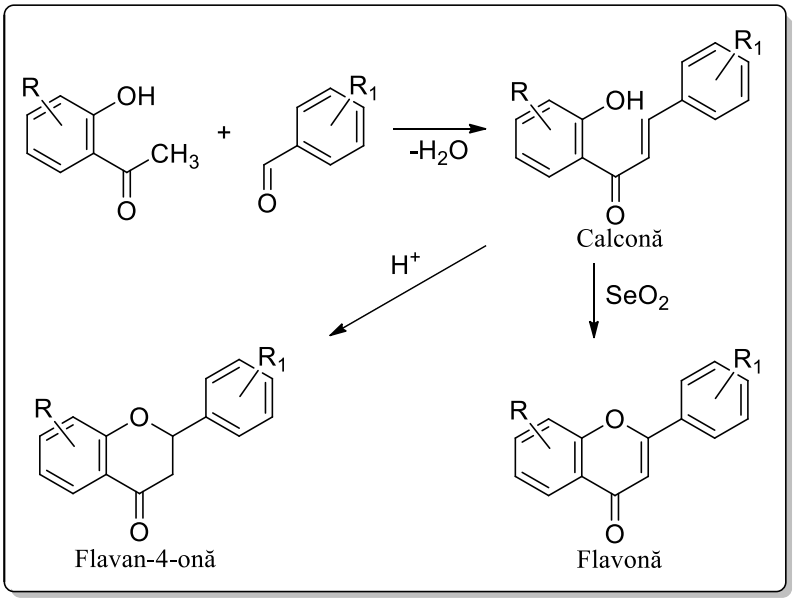


Fig. 5.61. *Sinteza derivaților flavan-4-onei și ai flavonei din calcone*

Flavonele

Compușii cu ciclul C complet nesaturat, în care se regăsește structura **4*H*-cromen-4-onei**, se numesc **flavone,** termen utilizat ca structură de bază în denumirele derivaților (***fig. 5.59)***.

O cale de sinteză a flavonelor constă în ciclizarea oxidativă a 2-hidroxicalconelor cu bioxidul de seleniu (***fig. 5.61)***.

Antocianidinele

Acestea sunt pigmenţi care au ca structură de bază ionul flaviliu (2-fenilcromeniliu) (***fig. 5.62)***.

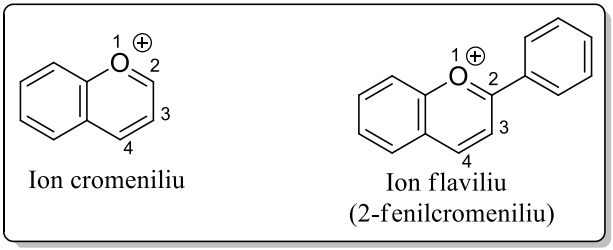


Fig. 5.62. *Structura ionilor cromeniliu și flaviliu*

- **Sinteza**

Sinteza ionilor de cromeniliu și a antocianidinelor se efectuează la ciclocondensarea 2-hidroxibenzaldehidelor sau 2-hidroxi-acetofenonelor cu cetone cu grupe metilenice în mediu acid. Intermediarul reacției este o calconă (***fig. 5.63)***.

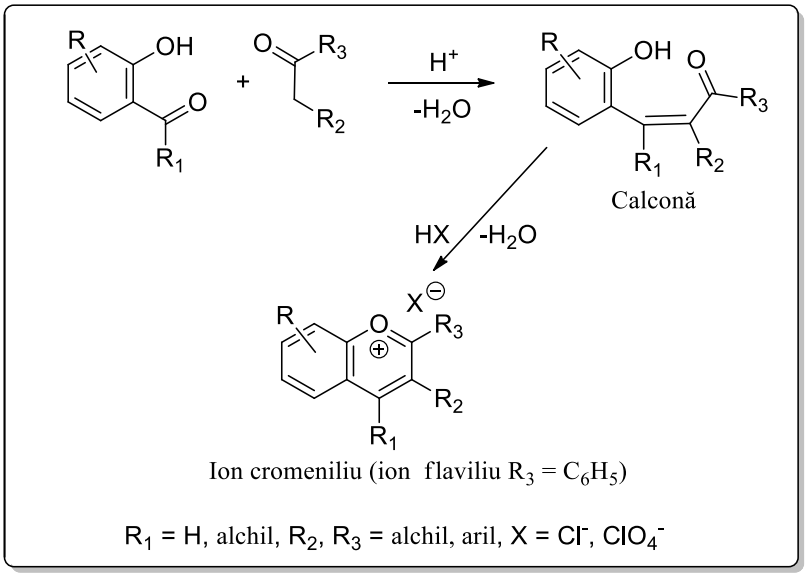


Fig. 5.63. *Sinteza ionilor cromeniliu și flaviliu*

5.6. Exerciţii

5.6.1. Propune o cale de sinteză, având la îndemână reactivii necesari, a următoriilor compuși heterociclici:

a) 2,6-dimetilpiridina, b) 4-metilchinolina,

c) 1,4-dimetil-izochinolina, d) 4,6-dimetilchinolin-2(*H*)-ona,

e) clorura de 2,4,6-trifenilpiriliu.

5.6.2. Prezintă proprietățile chimice ale următorilor compuși:

a) 3-metilpiridinei, b) 2-metilchinolinei, c) 2-metilpiridinei,

d) 4-metilizochinolinei, e) 2,3-dimetilpiridinei.

5.6.3. Prezintă schema reacției următorilor aminocompuși cu acroleina în condițiile reacției Döbner-Miller:

a) piridin-2-amina, b) piridin-3-amina c) piridin-4-amina,

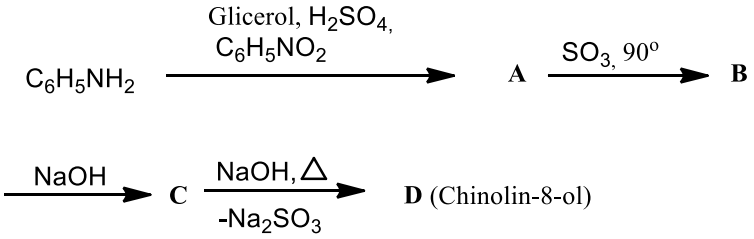
d) fenilen-1,2-diamina, e) naftalen-1-amina.

Numește heterociclii obținuți după ***nomenclatura în „a”.***

5.6.4. Identifică structura compusului la oxdarea căruia rezultă acidul piridin-2,3.4-tricarboxilic (sunt posibile mai multe variante).

5.6.5. Dezvoltă o cale de sinteză a acidului piridin-2,3-dicarboxilic din benzen.

5.6.6. Sărurile metalelor bivalente ale chinolin-8-olului sunt utilizate în agricultură ca fungicide, bactericide sau insecticide ori ca conservanți pentru textile și materiale plastice. Chinolin-8-ol se obține din anilină pe următoarea cale:



Prezintă schemele reacțiilor respective și structurile compușilor **A**, **B, C** și **D.**

Similar din anilină pot fi sintetizați izomerii chinolin-5-ol și chinolin-6-ol. Scrie schemele reacțiilor respective.

5.7. Bibliografie

Balaban T.S., Balaban A.T. *14.1 Product Class 1: Pyrylium Salts* Science of Synthesis, 2003, vol. 14, pp. 11-200. DOI:10.1055/sos-SD-014-00002

Barker D. *Pyridines and their Benzo Derivatives: Reactivity of Reduced Compounds.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 171-216. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00604-0

Brimble M.A., Gibson J.S., Sperry J. *Pyrans and their Benzo Derivatives: Synthesis.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 419-699. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00608-8

Caprio V. *Pyridines and their Benzo Derivatives: Reactivity of Substituents*. Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 101-169. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00603-9

Comins D.L., O'Connor S., Al-awar R.S. *Pyridines and their Benzo Derivatives: Reactivity at the Ring.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 41-99. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00602-7

Fravel B.W. *Pyrans and their Benzo Derivatives: Applications.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 701-726. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00609-X

Harper J.B. *Pyridines and their Benzo Derivatives: Structure.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 1-40. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00601-5.

Hepworth J.D., Heron B.M. *Thiopyrans and their Benzo Derivatives.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 727-954. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00610-6

Keller P.A. *Pyridines and their Benzo Derivatives: Synthesis.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 217-308. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00605-2

Kierkus P.C. *3,4-Dihydro-2H-pyran.* Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 2001. 4 p. DOI:10.1002/047084289X.rd230

McAteer C.H., Balasubramanian M., Murugan R. *Pyridines and their Benzo Derivatives: Applications.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 309-336. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00606-4

Nógrádi M. *14.2.1 Product Subclass 1: 1-Benzopyrylium Salts (Including Flavylium Salts).* Science of Synthesis, 2003, vol. 14, pp. 201-346. DOI:10.1055/sos-SD-014-00073

Phillips A.J., Henderson J.A., Jackson K.L. *Pyrans and their Benzo Derivatives: Structure and Reactivity.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 7, pp. 337-418. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00607-6

Williams A. C., Camp N. *14.4 Product Class 4: Benzopyranones and Benzopyranthiones.* Science of Synthesis, 2003, vol. 14, pp. 347-638. DOI:10.1055/sos-SD-014-00294`

6. HETEROCICLURI CU ȘASE MEMBRI ȘI CU DOI SAU MAI MULȚI HETEROATOMI

Compușii heterociclici cu doi atomi de azot în ciclul din șase atomi cunoscuți ca diazine există sub forma a trei izomeri: **piridazina** (1,2-diazina), **pirimidina** (1,3 -diazina) și **pirazina** (1,4-diazina) (***fig. 6.1).***

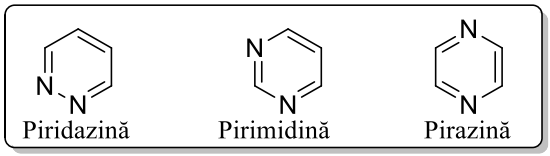


Fig. 6.1. *Structura diazinelor izomere*

Dintre acești compuși mai importanți sunt derivații pirimidinei. De acești compuși vom lua cunoștință în primul rând.

6.1. Pirimidina

Pirimidina este un compus heterociclic aromatic care conține doi atomi de azot în pozițiile 1 și 3 ale inelului cu șase membri.

- **Metode de sinteză**
- **Retrosinteza**

Analiza retrosintetică a pirimidinei sugerează interacțiunea unui compus 1,3-dicarbonilic cu o structură amidinică sau a unui acid carboxilic cu o 1,3-diamină nesaturată (***fig. 6.2).***

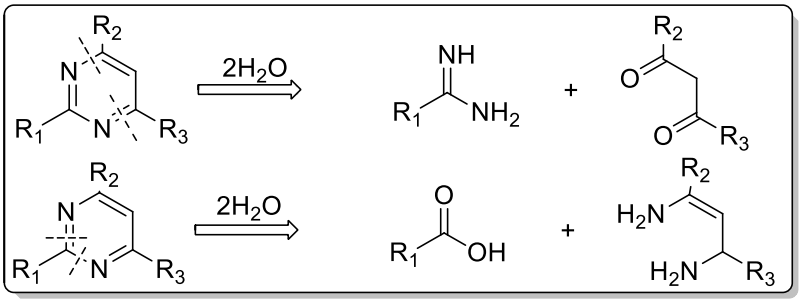


Fig. 6.2. *Retrosinteza pirimidinei*

- **Sinteza Pinner. Ciclocondensarea 1,3-dicetonelor cu sisteme N–C–N**

Conform metodei lui Pinner, pirimidinele substituite pot fi preparate prin condensarea compușilor 1,3-dicarbonilici cu diverse amidine în prezența unui alcoxid (***fig. 6.3).***

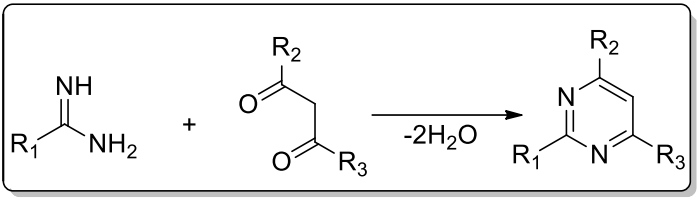


Fig. 6.3. *Sinteza pirimidinelor substituite*

Înlocuirea amidinelor cu derivații guanidinei, ureei, tioureei sau S-alchilizotioureei la condensare cu dicetonele fac posibilă obținerea derivaților 2-substituiți ai pirimidinei – pirimidin-2-amine, pirimidin-2-one, pirimidin-2-tione și 2-alchiltiopirimidine (***fig. 6.4).***

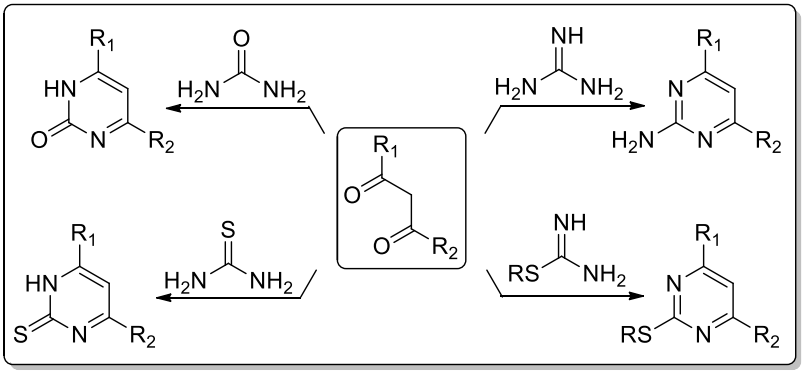


Fig. 6.4. *Sinteza pirimidinelor substituite pe baza 1,3-dicetonelor*

Esterii malonici reacţionează cu ureea în prezența alcoolaţilor sau anhidridei acetice în cloroform, formând derivaţi ai acidului barbituric [pirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona] (***fig. 6.5).***

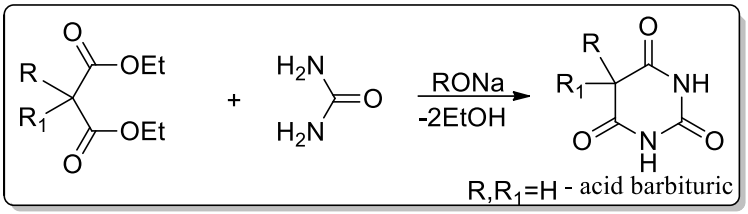


Fig. 6.5. *Sinteza derivaților acidului barbituric*

Esterii acizilor 3-oxoalcanoici și amidinele formează pirimidin-4(3*H*)-one (***fig. 6.6)***.

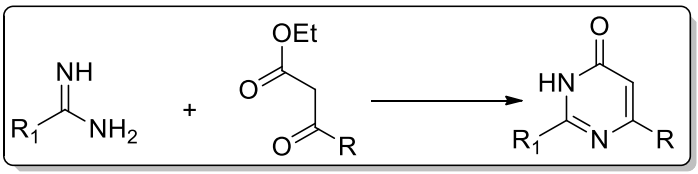


Fig. 6.6. *Sinteza unor pirimidin-4(3H)-one*

- **Ciclocondensarea cianacetatului de etil și a malononitrilului cu ureea sau tioureea**

La sinteza derivaților pirimidinei cu grupe NH_2 este utilizat cianacetatul de etil sau malononitrilul (***fig. 6.7)***. Astfel, ureea cu cianacetatul de etil în prezența anhidridei acetice acilează ureea, iar produsul format în prezența unui alcoolat duce la 6-aminopirimidin-2,4 (1*H*,3*H*)-dionă.

Malononitrilul ciclocondensează direct cu tioureea cu formarea 4,6-diaminopirimidin-2(1*H*)-tionei.

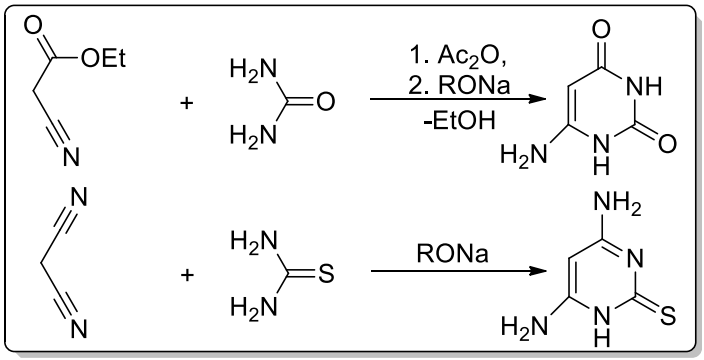


Fig. 6.7. *Sinteza derivaților pirimidinei cu grupe NH_2*

- **Proprietăţile chimice**
- **Reacţii electrofile la azot**

Multe reacţii de acest fel sunt similare piridinei. Astfel, pirimidina se comportă cel mai des ca un compus monobazic a cărui pK_a este 1,1. Formarea sării cu acizii are drept consecinţă scăderea substanţială a bazicităţii celui de-al doilea atom de azot (***fig. 6.8)***. Halogenoalcanii cu pirimidină reacţionează uşor formând monohalogenuri de N-alchil-pirimidiniu.

Peroxiacizii reacţionează cu pirimidina formând pirimidin-N-oxidul cu un randament scăzut. Îndepărtarea oxigenului poate fi efectuată fie cu triclorura de fosfor în cloroform, fie prin hidrogenare catalitică în prezenţa de nichel Raney sau paladiu. N-oxizii pirimidinei sunt mai puţin uşor atacaţi de reactivii electrofili decât N-oxizii piridinei. Reacţiile lor sunt similare, dar mai puţin utilizate în cazul pirimidin-oxizilor.

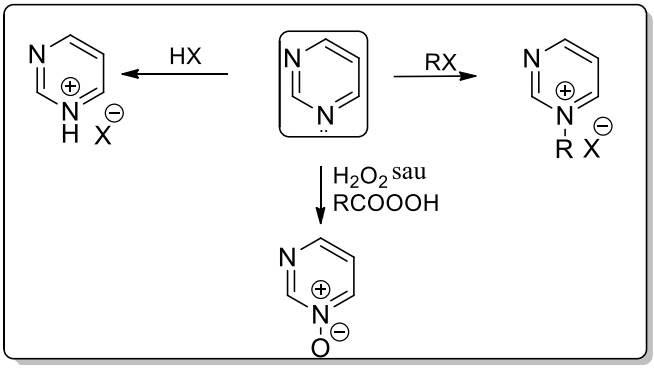


Fig. 6.8. *Pirimidina în reacţii electrofile la azot*

- **Reacţii de substituţie electrofilă aromatică**

Pirimidina are un inel aromatic, în care cei doi atomi de azot au câte o perche de electroni liberi. Prezenţa celui de al doilea atom de azot „piridinic” în ciclu face ca reacţiile cu reactivii electrofili să deruleze şi mai dificil ca în cazul piridinei.

Formulele limită ale pirimidinei arată că atomii de carbon dîn poziţiile 2, 4 şi 6 au densităţile electronice cele mai mici (***fig.6.9)***. Astfel, reacţiile cu reactivii electrofili au loc în poziţia 5.

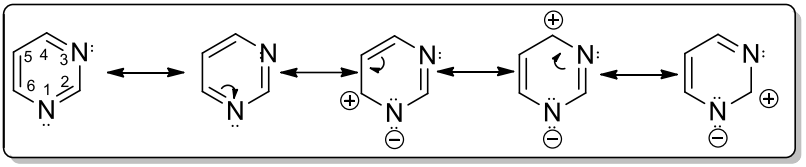


Fig. 6.9. *Formulele limită ale pirimidinei*

De exemplu, reacţia de bromurare a clorurii de pirimidiniu se efectuează la 130°C în nitrobenzen (***fig. 6.10)***.

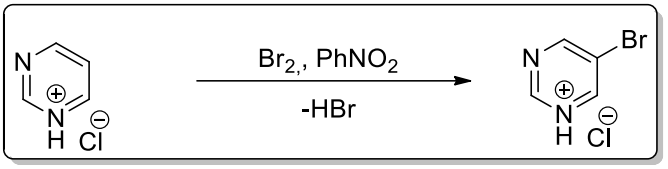


Fig. 6.10. *Bromurarea clorurii de pirimidiniu*

Prezenţa grupelor donore de electroni, cum ar fi grupările alchil (efect +I) sau NH_2, OH şi SH (effect +M) din ciclu, duce la o creştere a densităţii electronice a carbonului ciclic şi facilitează reacţiile electrofile. Deosebit de uşor decurg reacţiile cu substraturile cu două sau mai multe asemenea grupe. Astfel, reacţiile de nitrare şi nitrozare sunt orientate în poziţia 5 (***fig. 6.11).***

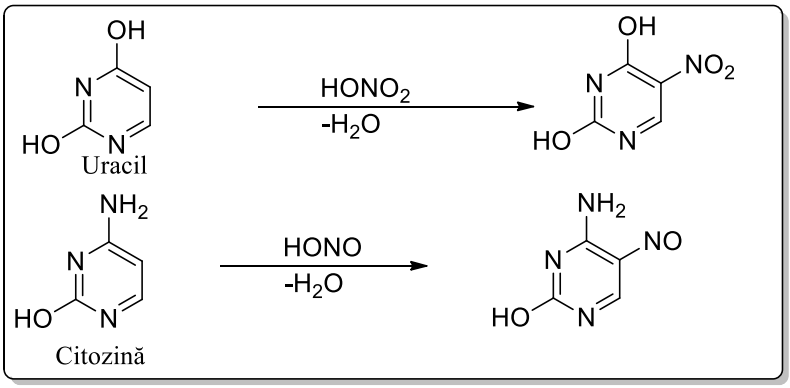


Fig. 6.11. *Reacţii de substituţie electrofilă pe exemplul uracilului şi citozinei*

- **Reacții de substituție nucleofilă**

Reactivii nucleofili reacționează destul de usor în pozițiile 2, 4 sau 6 ale pirimidinei, dar asemenea reacții sunt puține. Astfel, în reacția Cicibabin formarea aductului decurge usor, dar eliminarea hidrurii de sodiu este foarte dificilă, de aceea obținerea 4-aminopirimidinei se face prin oxidarea intermediarului cu permanganat de potasiu (***fig. 6.12)***.

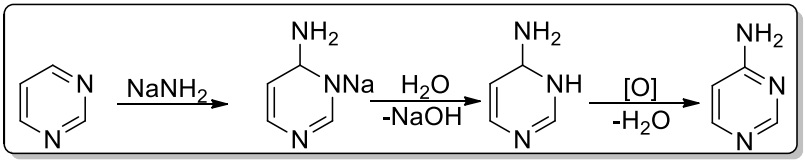


Fig. 6.12. *Sinteza 4-aminopirimidinei după Cicibabin*

La acțiunea hidroxidului de potasiu la cald se observă degradarea totală a ciclului.

Derivații halogenați

Compușii halogenați ai pirimidinei sunt importanți intermediari și sunt obținuți la tratarea hidroxiderivaților respectivi sau formele lor oxo cu oxitriclorura de fosfor. De exemplu, acidul barbituric cu $POCl_3$ formează 2,4,6-tricloropirimidina (***fig. 6.13)***.

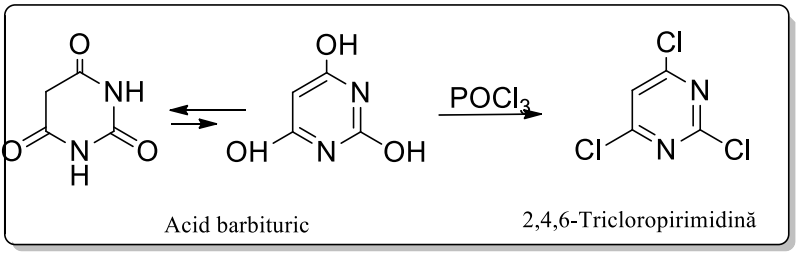


Fig. 6.13. Sinteza 2,4,6-tricloropirimidinei

La reducerea cu dihidrogen în prezența unui catalizator atomii de halogen sunt substituiți cu atomi de hidrogen cu păstrarea ciclului

aromatic. De exemplu, 2,4,6-tricloropirimidina se reduce până la pirimidină. Alte grupe prezente în ciclu ca NH_2, OH, OR nu sunt afectate (***fig. 6.14)***.

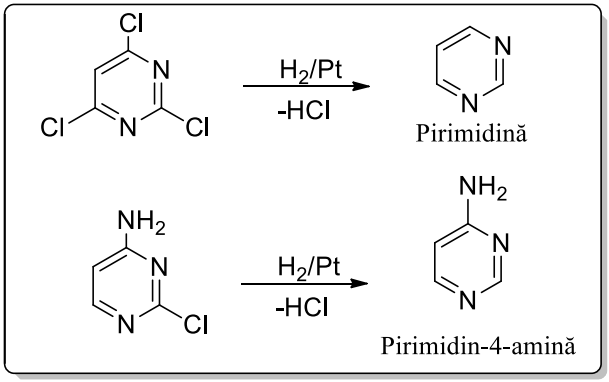


Fig. 6.14. *Reducerea catalitică a 2,4,6-tricloropirimidinei și a 2-cloropirimidin-4-aminei*

Halogenii legați de atomii de carbon ai pirimidinei, cu excepția celor din poziția 5, participă ușor în substituții nucleofile cu nucleofili, cum ar fi amoniacul, aminele, alcoolații și tiolații (***fig. 6.15)***.

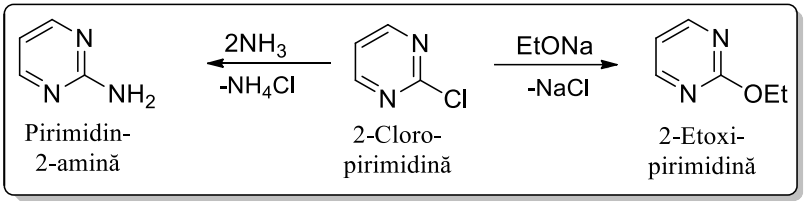


Fig. 6.15. *Ineracțiuea 2-cloropirimidinei cu amoniacul și etoxidul de sodiu*

- **Reacții de oxidare**

Atomii de carbon din ciclul pirimidinic sunt rezistenți la acțiunea oxidanților, însă substituenţii alchil suferă schimbari fără degradarea inelului. Astfel, 2-metilpirimidina este oxidată de permanganatul de potasiu la acidul pirimidin-2-carboxilic (***fig. 6.16)***.

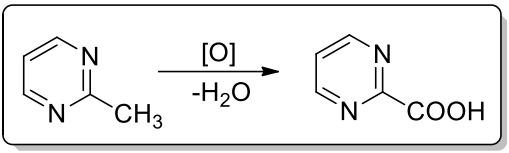


Fig. 6.16. *Oxidarea 2-metilpirimidinei*

- **Reactivitatea substituenților alchil**

Grupările metil din pozițiile 2, 4 sau 6 sunt active în reacții de condensare. Astfel, 2-metilpirimidina este transformată în 2-stiril-pirimidină prin condensare cu benzaldehida în prezența unei baze (***fig. 6.17)***.

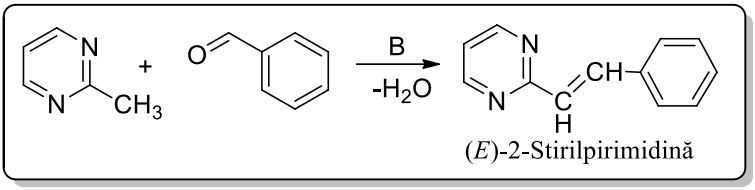


Fig. 6.17. *Condensarea 2-metilpirimidinei cu benzaldehida*

Derivații pirimidinei cu grupe OH și NH_2

Heterociclurile care conțin fragmentul pirimidinei constituie o clasă importantă de compuși naturali și produse nenaturale, dintre care multe sunt utile datorită activităților biologice și aplicațiilor clinice.

Totodată, în componența acizilor nucleici sunt prezente următoarele baze pirimidinice: **uracilul** (pirimidin-2,4-diol), **timina** (5-metilpirimidin-2,4-diol) și **citozina** (4-aminopirimidin-2-ol), a căror structură este prezentată în ***figura 6.18.***

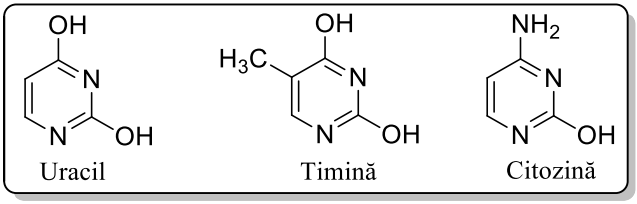


Fig. 6.18. *Structura uracilului, timinei și a citozinei*

Derivații pirimidinei care poartă una sau mai multe grupe hidroxil în poziția α față de atomul de azot din ciclu prezintă fenomenul de tautomerie (***fig. 6.19***). Forma ceto predomină.

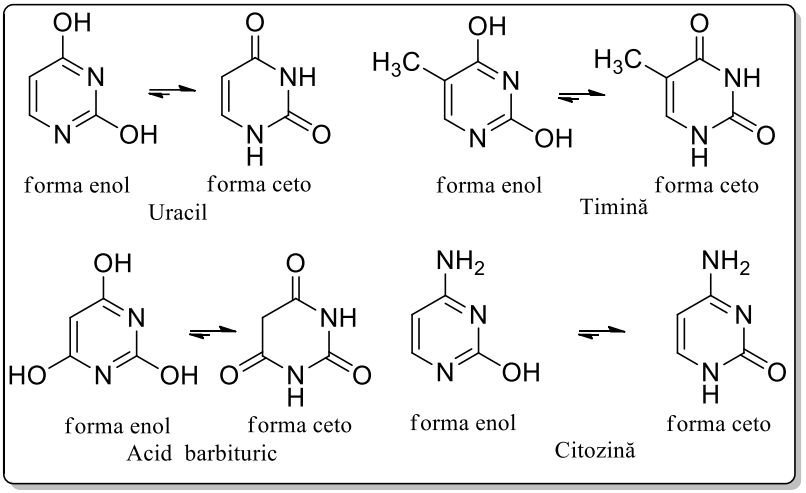


Fig. 6.19. *Formele tautomere ale uracilului, timinei, citozinei și acidului barbituric*

Reacțiile de alchilare ale bazelor pirimidinice cu diazometan, iodură de metil sau sulfat de dimetil decurg exclusiv la atomul de azot al formei ceto (***fig. 6.20***).

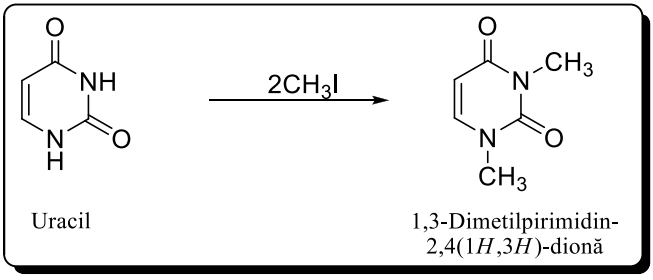


Fig. 6.20. *Metilarea uracilului*

6.2. 1,3,5-Triazina

Triazinele sunt compuși heterociclci cu șase atomi în ciclu și trei atomi de azot, fiind cunoscuți sub forma a trei izomeri: 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina și 1,3,5-triazina ***(fig. 6.21).*** Ultima este cunoscută de asemenea sub denumirea de *sim*-triazină sau *s*-trazină, adică triazină simetrică.

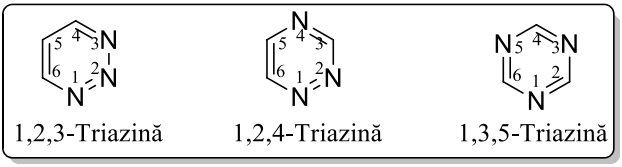


Fig. 6.21. *Structura triazinelor izomere*

Dintre izomerii prezentați cei mai importanți sunt derivații 1,3,5-triazinei care au cele mai mari aplicații, de aceea în continuare vom prezenta doar sinteza și proprietățile acestora.

- **Sinteza 1,3,5-triazinei**
- **Retrosinteza**

Analiza retrosintetică indică că sistemul 1,3,5-triazinic poate fi sintetizat la ciclizarea a trei unități de nitril ***(fig. 6.22).***

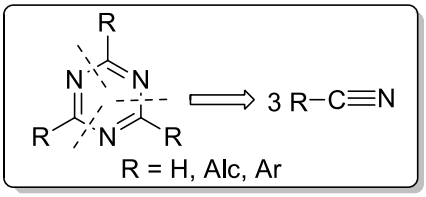


Fig. 6.22*. Retrosinteza 1,3,5-triazinelor*

- **Ciclotrimerizarea nitrililor**

1,3,5-Triazinele 2,4,6-trisubstituite cu substituenți identici sunt obținute prin ciclotrimerizarea nitrililor. Reacția este catalizată de un acid mineral, un acid Lewis sau o bază ***(fig. 6.23)***.

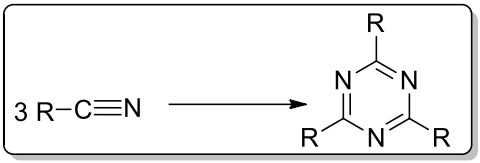


***Fig. 6.23**. Sinteza 1,3,5-triazinelor cu substituenți identici*

Nitrilii aromatici ciclotrimerizează ușor, iar alchilderivații reacționează numai la temperaturi și presiuni ridicate cu randamente moderate.

Pe această cale sunt sintetizați următorii compși importanți cu largi aplicații în industrie.

2,4,6-Tricloro-1,3,5-triazina (clorura cianurică**)** este produsă comercial prin trimerizarea clorocianului la 300° C peste catalizatori de cărbune. Clorocianul este produs la clorurarea acidului cianhidric ***(fig. 6.24)***. Clorura cianurică este utilizată la producerea erbicidelor triazinice, coloranților reactivi ș.a.

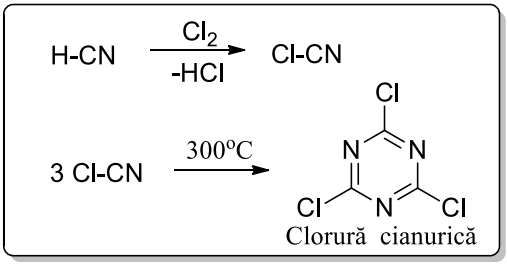


***Fig. 6.24**. Sinteza clorurii cianurice*

Melamina (1,3,5-triazin-2,4,6-triamina) se obtine prin trimerizarea cianamidei sau comercial prin ciclocondensarea termică a ureei la 400° C cu eliminarea amoniacului și CO_2 ***(fig. 6.25)***.

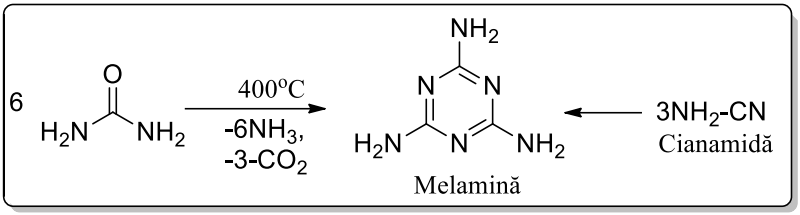


***Fig. 6.25**. Sinteza melaminei*

Policondensarea melaminei cu formaldehidă produce rășini de melamină care sunt folosite ca materiale plastice, cleiuri și adezivi.

Acidul cianuric (1,3,5-triazin-2,4,6-triol) este sintetizat prin trimerizarea acidului izocianic și este tautomer cu acidul izocianuric (1,3,5-triazin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona) (***fig. 6.26)***.

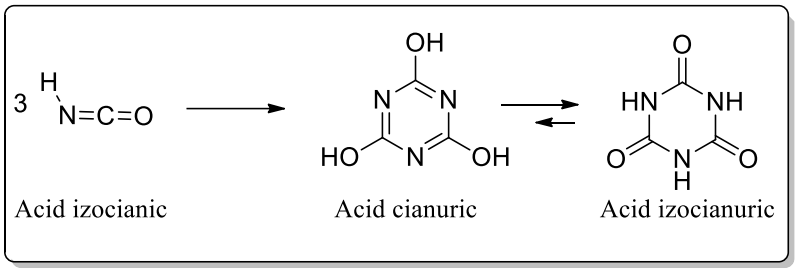


***Fig. 6.26**. Sinteza acidului cianuric*

- **Ciclocondensarea imidoesterilor**

O altă cale de sinteză a 1,3,5-triazinelor cu substituenți identici include o ciclocondensare catalizată de acid a imidoesterilor ***(fig. 6.27)***.

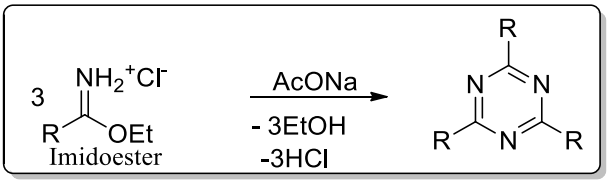


***Fig. 6.27**. Sinteza 1,3,5-triazinelor din imidoesteri*

- **Ciclocondensarea acilamidinelor cu amidine**

1,3,5-Triazinele cu trei substituenți diferiți sunt preparate prin ciclocondensarea acilamidinelor cu amidine (***fig. 6.28)***.

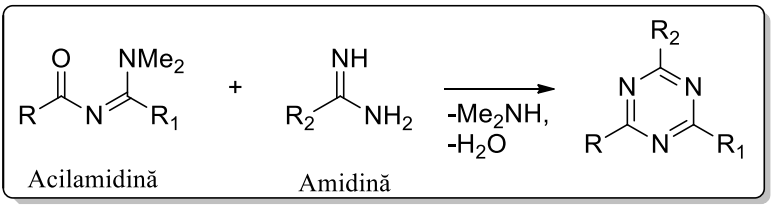


Fig. 6.28*. Sinteza 1,3,5-triazinelor cu substituenți diferiți*

Acilamidinele rezultă la condensarea amidelor primare cu acetalii N,N-dimetilamidelor ***(fig. 6.29)***.

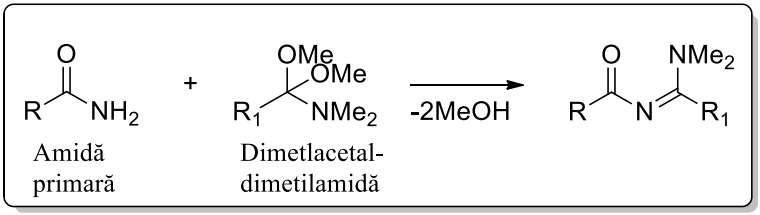


Fig. 6.29*. Sinteza acilamidinelor*

- **Ciclocondensarea biguanidinei cu esterii**

La condensarea biguanidinei cu esterii rezultă 2,4-diamino-1,3,5-triazinele substituite (***fig . 6.30)***.

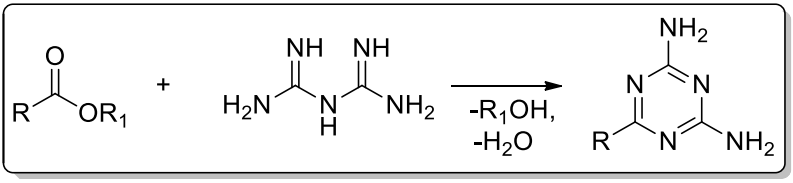


Fig. 6.30*. Sinteza 1,3,5-triazin-2,4-diaminelor*

- **Proprietățile chimice**

1,3,5-Triazina este inertă față de reagenții electrofili. Contrar, agenții nucleofili ușor reacționează cu deschiderea inelului. Ca exemplu aducem reacția 1,3,5-triazinei cu o amină primară, în urma căreia rezultă derivați ai formamidinei ***(fig. 6.31)***.

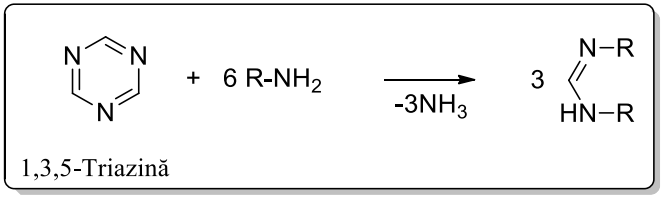


Fig. 6.31. *Interacțiunea 1,3,5-triazinei cu aminele*

Prezintă interes practic proprietățile chimice ale unor derivați substituiți ai triazinei. Mai jos prezentăm proprietățile unor asemenea compuși.

2,4,6-Tricloro-1,3,5-triazina

În condiții anhidre, **2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina** poate acționa ca agent de clorurare. Astfel, la efectuarea reacțiilor în acetonă anhidră în prezența trietilaminei alcoolii sunt transformați în cloruri de alchil, iar acizii carboxilici în clorurile acizilor respectivi ***(fig. 6.32)***. De asemenea, clorura de cianuril poate fi utilizată în diferite sinteze în calitate de agent de deshidratare. De exemplu, amidele acizilor și aldoximele cu acest reactiv se deshidratează formând nitrili ***(fig. 6.32)***. În toate aceste reacții acidul cianuric ($C_3H_3N_3O_3$) este produsul secundar de reacție.

Clorura de cianuril participă în reacții de substituție nucleofilă cu agenți nucleofili, cum ar fi alcoolii, tiolii sau aminele primare ori secundare. S-a observat că unele din aceste reacții deseori decurg treptat de la monosubstituție la di- sau trisubstituție la intervale definite de temperatură.

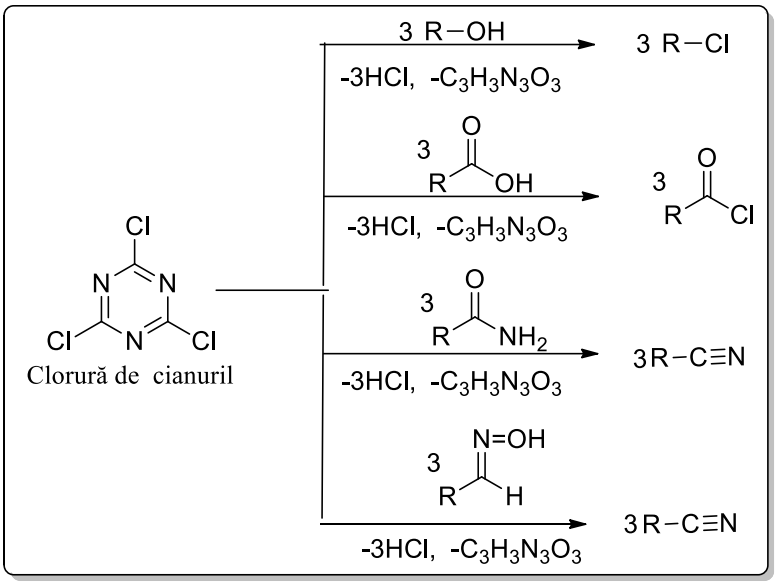


***Fig. 6.32**. Transformări chimice cu participarea clorurii de cianuril utilizate în sinteza organică*

În cazul utilizării unei amine primul substituent de clor se substituie la 0ºC, al doilea la 30–50ºC, iar al treilea la 90–100ºC ***(fig. 6.33)***. Ca reagenți de legare a HCl se utilizează hidroxidul de sodiu, hidrogenocarbonatul de sodiu sau aminele terțiare. Acest procedu este utilizat pe larg la sinteza erbicidelor triazinice (a se vedea **Erbicidele**).

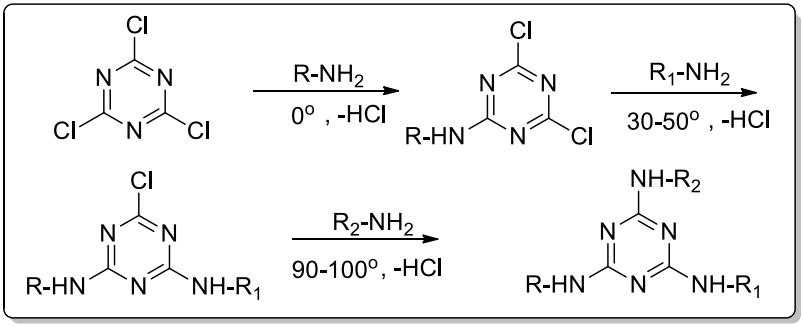


***Fig. 6.33**. Interacțiunea treptată a clorurii de cianuril cu aminele*

Acidul cianuric

Acidul cianuric este cunoscut sub acest nume, chiar dacă structura ceto este dominantă asupra structurii enolice. În majoritatea cazurilor acidul cianuric participă în reacții în forma ceto. Totuși, unele reacții decurg cu participarea formei enolice. Astfel, în mediu alcalin izomeriul enolic este favorizat cu formarea sărurilor cu bazele anorganice și organice ***(fig. 6.34)***.

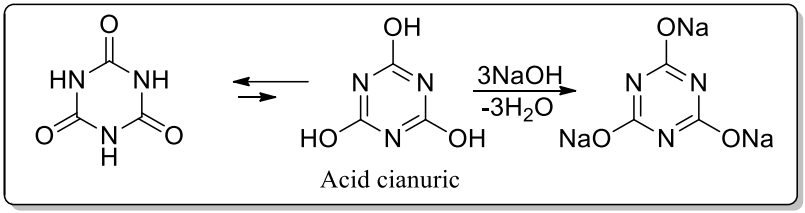


Fig. 6.34. *Tautomeria acidului cianuric și reacția cu NaOH*

Acidul cianuric cu amoniacul sub presiune în prezența unui catalizator la 350–400° C duce la melamină, iar cu cetena formează un triacetil derivat (***fig. 6.35)***.

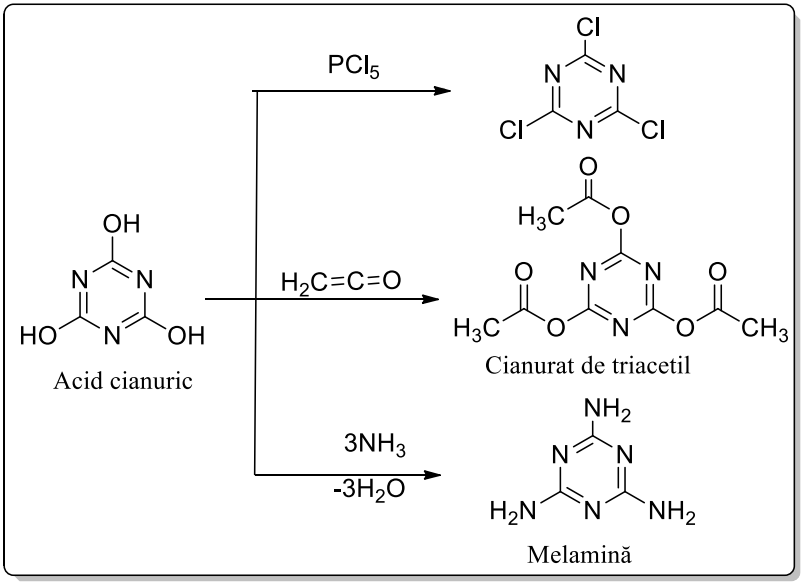


Fig. 6.35. *Reacții ale acidului cianuric în forma enolică*

Reacții importante ale acidul cianuric decurg cu substituția hidrogenului grupei NH al formei ceto (***fig. 6.36)***. Astfel, acidul cianuric reacționează cu oxidul de etilenă la 100°C pentru a forma tris(2-hidroxietil)izocianuratul, utilizat ca modificator pentru poliesteri și rășini alchidice. Cu formaldehida formează 2,4.6-tris-(hidroximetil)derivatul – intermediar în sinteza fotostabilizatorilor.

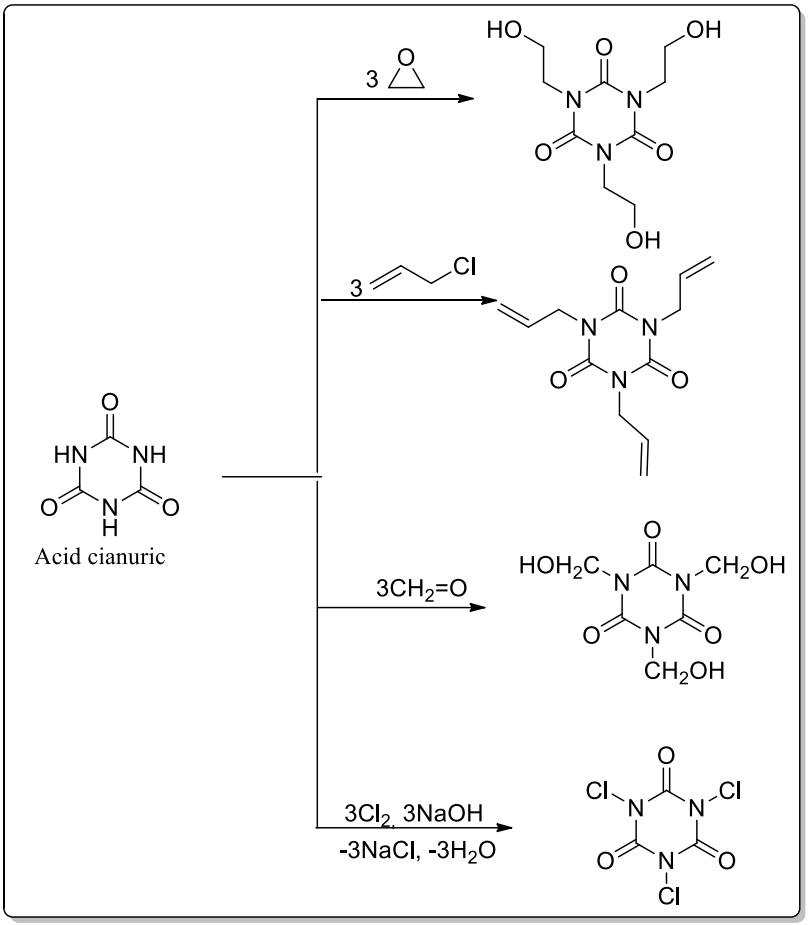


Fig. 6.36. *Reacții ale acidului cianuric în forma ceto*

Halogenurile de alchil reacţionează cu acidul cianuric la temperaturi ridicate cu eliminarea halogenurii de hidrogen. Astfel, clorura de alil formează produsul comercial trialilisocianuratul utilizat ca agent de reticulare pentru polimerii vinilici.

La clorurarea acidului cianuric în soluție de bază alcalină la 0-15°C rezultă acidul tricloroizocianuric [1,3,5-tricloro-1,3,5-triazin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)triona] – un important agent de dezinfectare. În soluții apoase acidul tricloroizocianuric eliberează lent acid hipocloros cu proprietăţi oxidante şi bioactive.

Melamina

Policondensarea melaminei cu formaldehidă produce rășini melaminice, care sunt folosite ca materiale plastice, cleiuri și adezivi (***fig. 6.37)***. În funcție de cantitatea de formaldehidă utilizată în reacție în structura melaminei pot fi introduse de la una până la șase grupe metilol (CH_2OH).

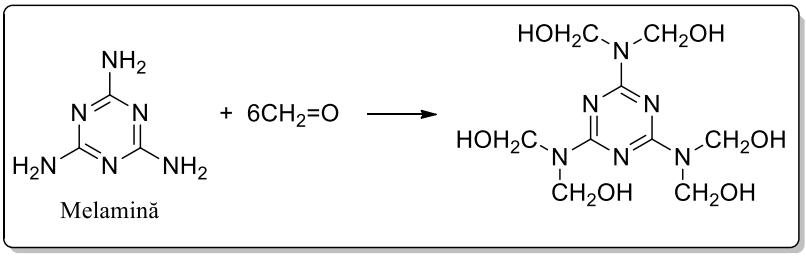


Fig. 6.37. *Interacțiunea melaninei cu formaldehida*

6.3. Purina

Purina (imidazo[4,5-d]pirimidina) este un compus biciclic alcătuit din doi heterocicli fuzionați – imidazolul și pirimidina (***fig. 6.38***).

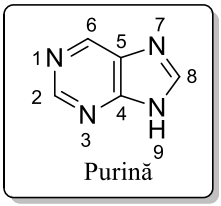


Fig. 6.38. *Structura purinei*

- **Metodele de sinteză**
- **Retrosinteza**

Analiza retrosintetică presupune două opțiuni principale pentru construirea ciclului purinei:

– ciclizarea diaminopirimidinelor;

– formarea ciclului pirimidinic la cel imidazolic (***fig. 6.39***).

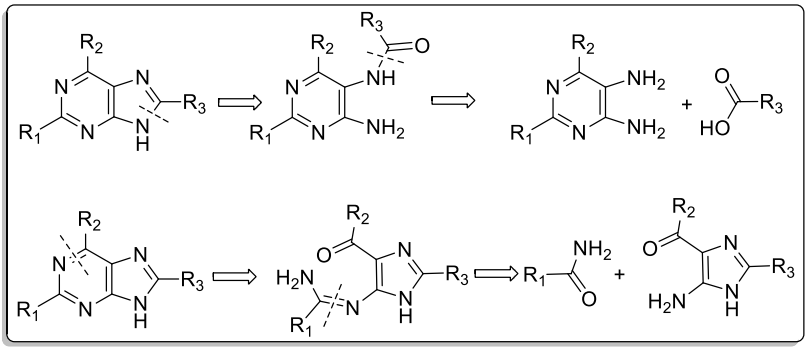


Fig. 6.39. *Analiza retrosintetică a sistemei purinice*

- **Sinteza Traube. Din pirimidin-4.5-diamine și acizi carboxilici**

Interacțiunea acidului formic cu pirimidin-4,5-diaminele este cea mai folosită în laborator metodă de sinteză a derivaților purinei (***fig. 6.40***).

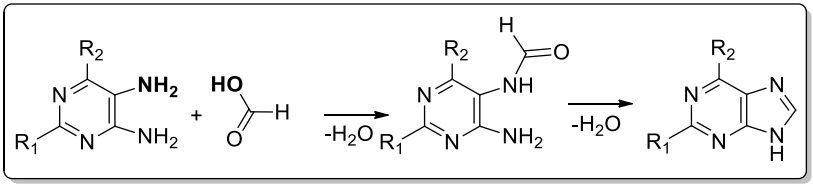


Fig. 6.40. *Sinteza sistemei purinice după Traube*

Aceiași produși se obțin la înlocuirea acidului formic cu ortoformiatul de etil (***fig. 6.41***).

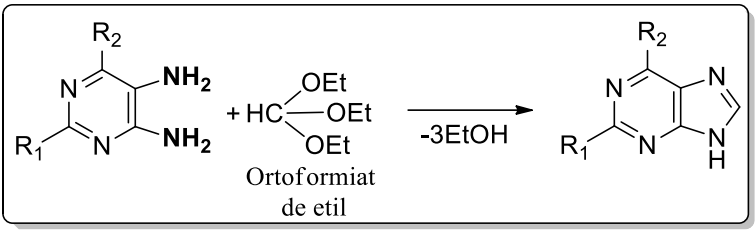


Fig. 6.41. *Ciclizarea pirimidin-4,5-diaminelor cu ortoformiatul de etil*

Pirimidin-4,5-diaminele necesare în aceste sinteze se obțin prin nitrozarea pirimidin-4-aminelor și reducerea derivatului nitrozat (***fig. 6.42***).

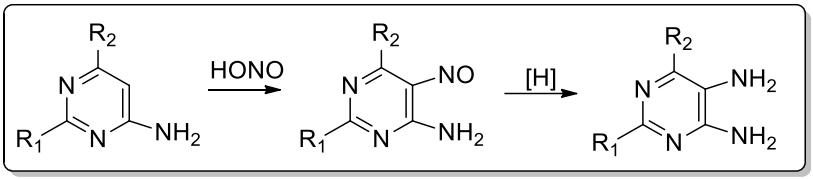


Fig. 6.42. *Sinteza pirimidin-4,5-diaminelor*

Reacții similare de ciclizare a pirimidin-4,5-diaminelor au loc la interacțiunea cu fosgenul, cloroformiatul de etil, ureea sau cu analogii cu sulf. Aceste reacții duc la purine substituite în poziția 8 (***fig. 6.43***).

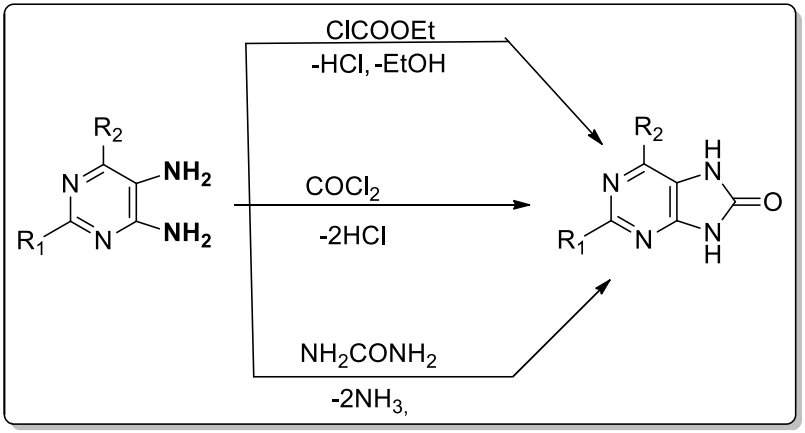


Fig. 6.43. *Sinteza derivaților purinei*

- **Din derivații acidului 5-aminoimidazol-4-carboxilic**

Derivații acidului 5-aminoimidazol-4-carboxilic de asemenea sunt utilizați în laborator pentru sinteza derivaților purinici. Astfel, amida acestui acid reacționează cu acidul formic, esterii acestui acid, ortoformiatul de etil sau formamida ducând la hipoxantină (purin-6(1*H*)-onă) (***fig. 6.44***).

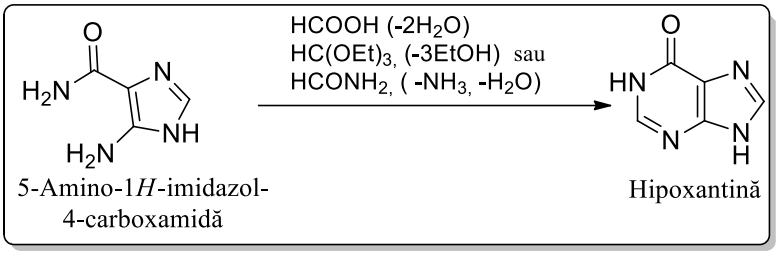


Fig. 6.44. *Sinteza hipoxantinei*

Amida acidului 4-aminoimidazol-5-carboxilic poate reacționa, de asemenea, cu carbonatul de dietil, cloroformiatul de etil, ureea pentru a forma derivații purinei substituiți în poziția 2 (***fig. 6.45***), iar cu disulfura de carbon sau tioureea – tioanalogii respectivi.

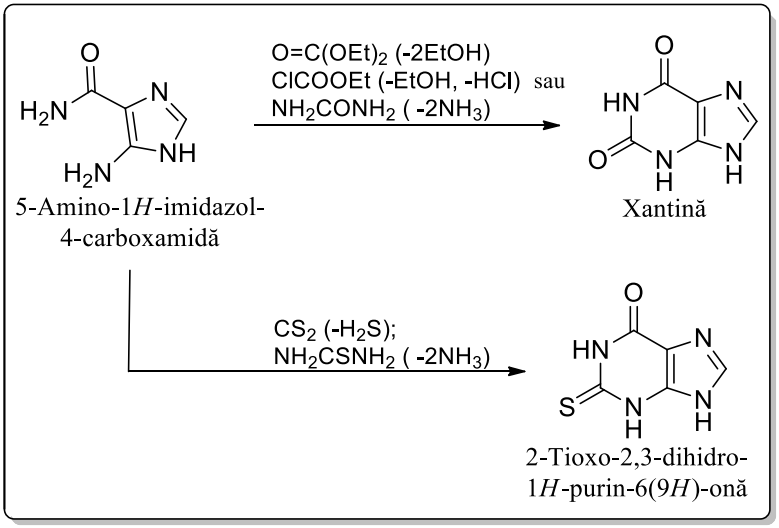


Fig.6.45. *Sinteza xantinei și a tioderivatului*

- **Sinteza purinei din compuși aciclici**

Purina și derivații săi naturali sunt printre moleculele care au existat în perioada prebiotică, înainte de apariția vieții pe pământ și pot fi sintetizate din molecule foarte simple.

Din formamidă

Formamida la încălzire duce la purină, iar în prezența oxiclorurii de fosfor – la adenină (***fig. 6.46***).

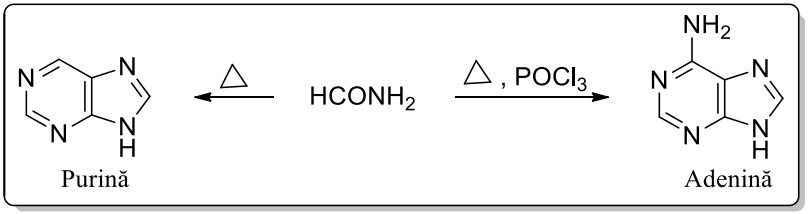


Fig.6.46. *Sinteza derivaților purinei din formamidă*

Din acid cianhidric

La încălzirea acidului cianhidric în prezența amoniacului decurge un proces de oligomerizare ce duce la adenină (***fig. 6.47***).

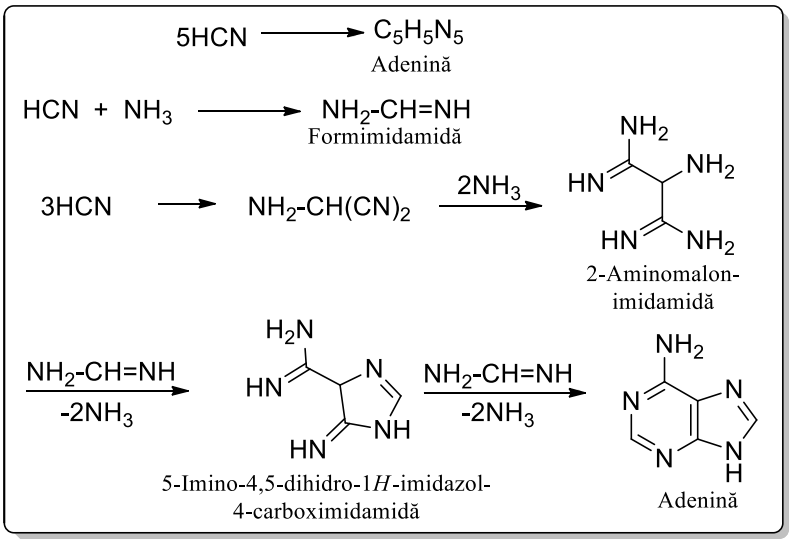


Fig. 6.47. *Sinteza adeninei din acidul cianhidric*

- **Modificarea derivaților naturali**

Unii compuși naturali, cum ar fi acidul uric, se conțin până la 25% în **guano** – excrementele uscate ale păsărilor**.** După eliminare acidul uric poate fi transfirmat în purină sau alți derivați pe următoarea cale. Mai întâi acidul uric la tartare cu $POCl_3$ este transformat în 2,6,8-tricloropurină. Înlocuirea halogenului cu un atom de hidrogen este posibilă prin hidrogenoliză cu un catalizator de paladiu sau prin acțiunea acidului iodhidric (***fig. 6.48***).

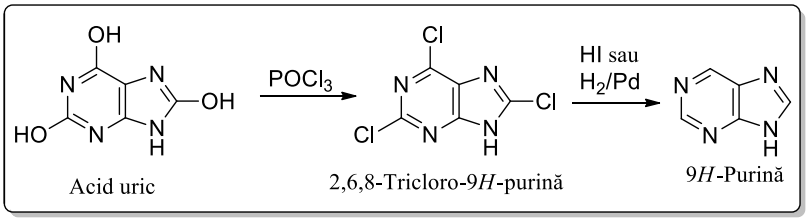


Fig. 6.48. *Sinteza purinei din acidul uric*

- **Proprietățile chimice**
- **Tautomeria**

Purina există în două forme tautomerice în echilibru, datorită prototropiei protonului ce leagă unul dintre cei doi atomi de azot din ciclul imidazolic (***fig. 6.49***).

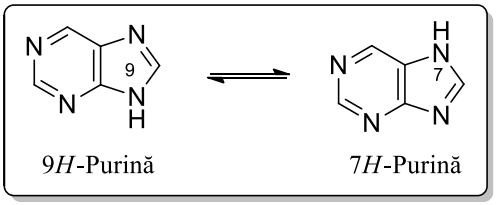


Fig. 6.49*. Tautomeria purinei*

De menționat că pentru derivații purinei cu grupe amino, hidroxil sau tiol este caracteristică suplimentar tautomeria, respectiv, amină-imină, lactam-lactimă și tioxo-tiol (***fig. 6.50***). Formele tautomerice amino, lactamă și tioxo sunt preponderente în comparație cu formele tautomerice corespunzătoare imină, lactimă și tiolică.

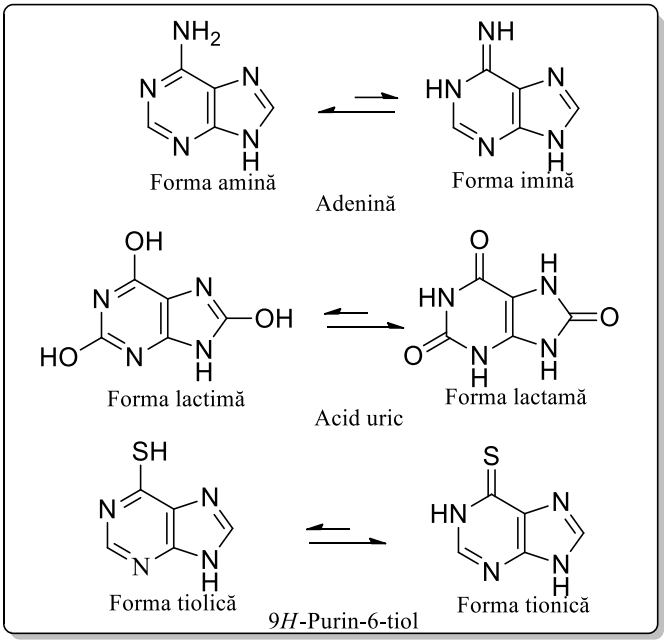


Fig. 6.50. *Tautomeria derivaților purinei cu grupe NH_2, OH sau SH*

- **Proprietățile acido-bazice**

Protonarea purinei are loc în principal în poziția 1 (***fig. 6.51***). În mediu puternic acid are loc o protonare complementară la unul dintre cei doi atomi de azot ai inelului imidazolic.

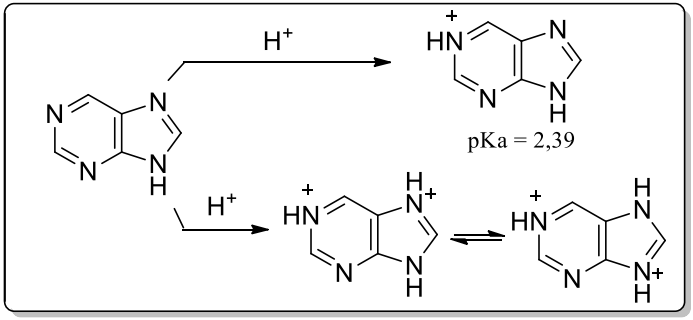


Fig.6.51. *Protonarea purinei*

Datorită prezenței atomului de hidrogen purina are o aciditate (pK_a=8,90) comparabilă cu cea a fenolului (pK_a=9,98) (***fig. 6.52***).

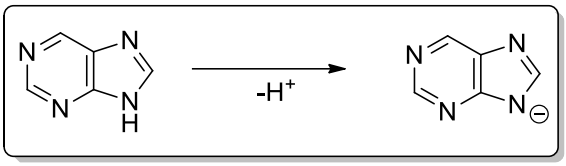


Fig. 6.52. *Deprotonarea purinei*

- **Substituția electrofilă**

Datorită reactivității scăzute a purinei față de reagenții electrofili reacțiile de substituție electrofilă sunt rar utilizate în sinteze. Singurul exemplu al acestei reacții este bromurarea purinei nesubstituite în poziția 8 (***fig. 6.53***).

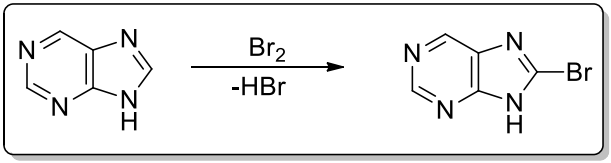
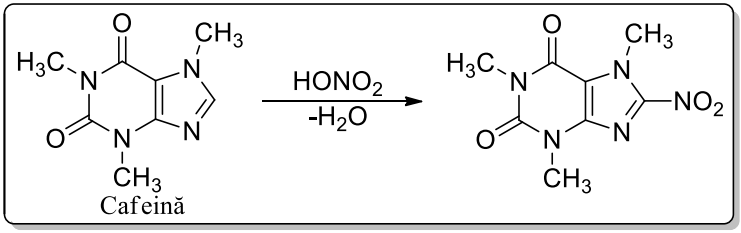


Fig. 6.53. *Bromurarea purinei*

O reacție de nitrare este posibilă în cazul prezenței unor substituenți donori de electroni în nucleul purinic. Grupa nitro este orientată în poziția 8.

Derivații oxigenați sunt mai reactivi. De exemplu, cafeina și alți derivați oxigenați se nitrează în poziția 8 în mediu de acid acetic (***fig. 6.54***).



Cafeină

Fig. 6.54. *Nitrarea cafeinei*

- **Substituție nucleofilă**

Atacul reactivilor nucleofili asupra atomilor de carbon din ciclu este puțin studiat. Aplicări practice au găsit reacțiile de substituție a halogenului de către diverși reactivi nucleofili. Purinele substituite cu halogen în poziția 2, 6 sau 8 sunt ușor obținute din oxi-, amino- și tiopurine. În ***figura 6.48*** este prezentată sinteza 2,6,8-tricloropurinei din acidul uric. Atomii de halogeni în diferite poziții ale biciclului au capacități diferite în reacțiile de substituție nucleofilă, care dau posibilitatea da a desfășura reacții selective.

Astfel, în cazul 2,6,8-tricloropurinei se observă micșorarea reactivității clorului în funcție de poziția lui în purină: 6> 2> 8.

De exemplu, pe această cale **adenina** este sintetizată la tratarea triclorodervatului cu amoniac, apoi are loc înlăturarea clorului restant prin hidrogenare catalitică sau cu HI (***fig. 6.55***).

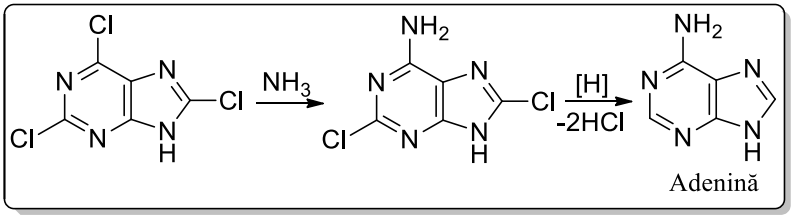


Fig. 6.55. *Sinteza adeninei*

Guanina poate fi obținută pe calea prezentată în ***figura 6.56.***

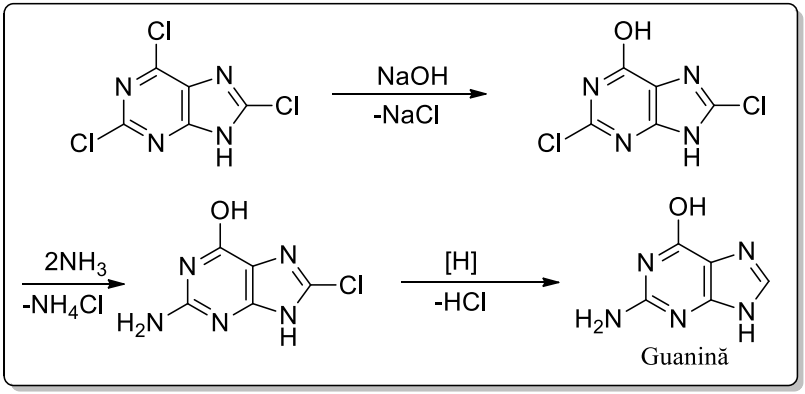


Fig. 6.56. *Sinteza guaninei*

O reacție neașteptată decurge la acțiunea amidurii de potasiu asupra purinei sau 8-cloropurinei în amoniac lichid. Rezultatul este adenină, fapt ce se explică prin formarea unui anion la N-9 prin deprotonare care împiedică atacul nucleofilului în poziția 8 și îl orientează în poziția 6. Hidroliza sării de potasiu intermediare completează reacția (***fig. 6.57***).

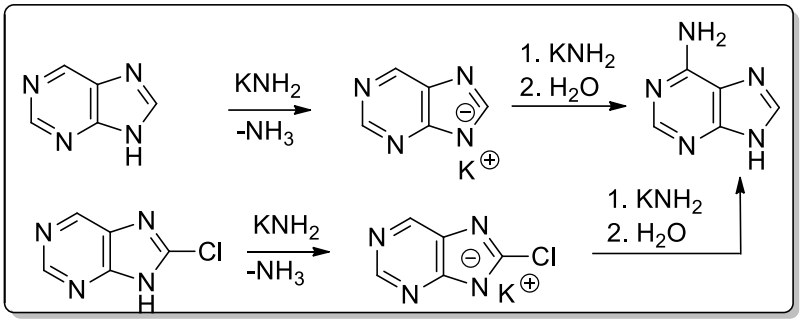


Fig. 6.57. *Sinteza adeninei din purină sau 8-cloropurină*

- **Reacțiile de N-alchilare**

Purina se metilează în poziția 9 la acțiunea sulfatului de dimetil, iodurii de metil sau a diazometanului (***fig. 6.58***).

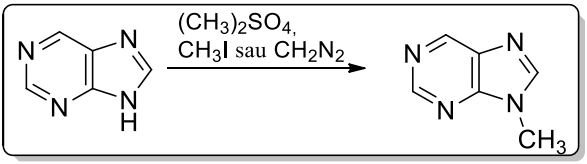


Fig. 6.58. *Alchilarea purinei*

Derivații oxigenați ai purinei participă în aceste reacții în forma lactamică și se alchilează numai atomii de azot, care manifestă o reactivitate diferită. Astfel, în soluție alcalină metilarea xantinei este orientată în poziția N-3, apoi N-7 și N-1 oferind o cale de sinteză a teobrominei și cafeinei (***fig. 6.59***).

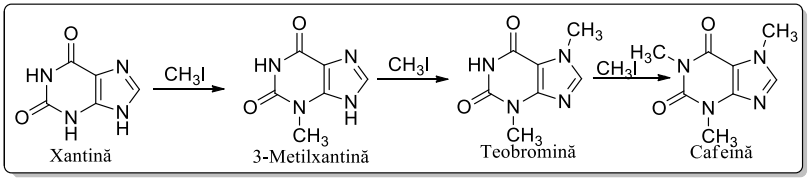


Fig. 6.59. *Alchilarea xantinei*

6.4. Exerciţii

6.4.1. Propune o cale de sinteză, având la îndemână reactivii necesari, a următorilor compuși heterociclici:

a) 2-fenil-4,6-dimetilpirimidina, b) pirimidin-2-amina,

c) 2,6-dimetilpirimidin-4(3*H*)-ona, d) 2,4.6-trifenil-1,3,5-triazina,

e) 2-metilpurina.

6.4.2. Prezintă structurile tautomerice ale următorilor compuși:

a) guanina (2-aminopurin-6-ol), b) purin-2,6-diol,

c) pirimidin-2-ol, d) pirimidin-2-tiol,

e) 6-metil-1,3,5-triazin-2,4-diol.

6.4.3. Arată proprietățile chimice ale următorilor compuși:

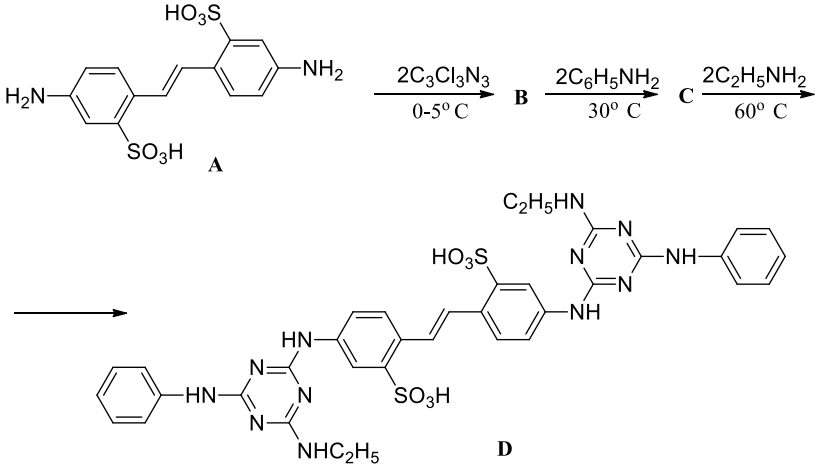
a) timina (5-metilpirimidin-2,4-diol), b) 2-aminopirimidin-4-ol,

c) 6-etil-1,3,5-triazin-2,4-diol, d) 2,4-dicloropirimidina,

e) 2,6-dicloropurina.

6.4.4. Dezvoltă o cale de sinteză a xantinei din acidul uric.

6.4.5. Compusul cu structura **D** este un înălbitor optic și este obținut din acidul 4,4'-diaminostilben-2,2'-disulfonic **A** după următoarea schemă de transformări. Prezintă reacțiile respective și structurile compușilor **B** și **C**.



6.5. Bibliografie

Charushin V., Rusinov V., Chupakhin O. *1,2,4-Triazines and their Benzo Derivatives.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 8, pp. 95-196. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00802-6

Collins I., Caldwell J.J. *Bicyclic 5-6 Systems: Purines.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III**,** 2008, vol. 10, pp. 525-597. DOI: 10.1016/B978-008044992-0.00911-1

Döpp D., Döpp H. *1,2,3-Triazines and their Benzo Derivatives.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 8, pp. 1-93. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00801-4

Giacomelli G., Porcheddu A. *1,3,5-Triazines.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 8, pp. 197-290. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00803-8

Lenz H.H. *Purine Derivatives.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005. 6 p. DOI:10.1002/14356007.a22_383

Mur V.I. *2,4,6-Trichloro-1,3,5-triazine (cyanuryl chloride) and its future applications.* Russ. Chem. Rev., 1964, vol. 33, pp. 92-103. DOI:10.1070/rc1964v033n02abeh001380

Patil S.B. *Biological and medicinal significance of pyrimidines: A review.* Int. J. Pharm. Sci. & Res., 2018, vol. 9, pp. 44-52. DOI:10.13040/IJPSR. 0975-8232.9(1).44-52

Rewcastle G.W. *Pyrimidines and their Benzo Derivatives.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 8, pp. 117-272. DOI:10.1016/B978-008044992-0.00702-1

Seela F., Ramzaeva N., Rosemeyer H. *Purines*. Science of Synthesis, 2004, vol. 16, pp. 945-1108. DOI:10.1055/sos-SD-016-01192

Von Angerer S. *1,3,5-Triazines and Phosphorus Analogues.* Science of Synthesis, 2004, vol. 17, pp. 449-583. DOI:10.1055/sos-SD-017-00728

Von Angerer S. *Pyrimidines.* Science of Synthesis Knowledge Updates, 2011, vol.1, pp. 103-491. DOI:10.1055/sos-SD-116-00063

Wojtowicz J. *Cyanuric and Isocyanuric Acids*. Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley & Sons, 2004, vol. 8, pp. 199-219. DOI:10.1002/0471238961.0325011423151020.a01.pub2

7. COMPUȘI HETEROCICLICI ÎN AGRICULTURĂ

Pesticidele sunt substanțe chimice utilizate în mod obișnuit pentru controlul organismelor dăunătoare, cum ar fi ciupercile, insectele și buruienile. Ele sunt utilizate în principal pentru protecția culturilor agricole.

Exista mai multe tipuri de pesticide care în general sunt clasificate după tipul de dăunător pe care îl controlează, cum ar fi:

- **erbicidele**, destinate să omoare buruienile și alte plante nedorite;
- **insecticidele**, care ucid insectele și alte artropode;
- **fungicidele**, preparate utilizate împotriva agenților patogeni fungici;
- **stimulatorii și regulatorii creșterii plantelor** etc.

Mecanismul de acțiune a pesticidelor este strâns asociat cu biologia dăunătorilor și implică perturbarea funcțiilor biologice vitale. Compușii heterociclici participă la multe sisteme biologice și, prin urmare, derivații heterociclici sunt utilizați pe larg ca pesticide. La nivel mondial, anual aproximativ 4-5 milioane de tone de pesticide sunt aplicate în agricultură la un cost estimat la 30-35 miliarde de dolari.

7.1. Erbicidele

Erbicidele reprezintă 60% din utilizarea totală a pesticidelor în protecţia plantelor. Astăzi în agricultură sunt utilizate peste 400 de tipuri diferite de erbicide, dintre care o treime au o structură heterociclică. Vom lua cunoștință de unii reprezentanți heterociclici importanți.

Clasificarea modernă a erbicidelor se bazează pe natura țintei biologice a agentului și cuprinde trei grupe principale:

– substanțe care împiedică fotosinteza (antifotosintetice);
– compuși care distrug clorofila sau alți coloranți fotosensibili din interiorul celulelor;
– compuși chimici care inhibă biosinteza aminoacizilor esențiali.

Compușii heterociclici, în special azinele și azolii, sunt utilizați frecvent ca erbicide.

- **Derivații 1,3,5-triazinei**

Se obțin după următoarea schemă ***(fig. 7.1).***

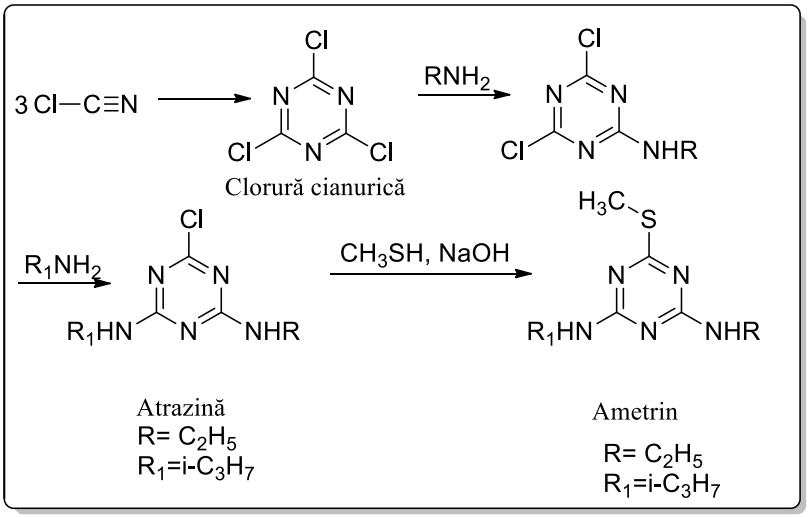


Fig. 7.1. *Sinteza erbicidelor triazinice*

De exemplu, **atrazina** este produsă prin reacția clorurii cianurice cu un echivalent de etilamină, urmată de tratarea cu un echivalent de izopropilamină.

Ametrinul este un erbicid selectiv, sistemic, utilizat pentru combaterea majorității ierburilor anuale și a buruienilor cu frunze late, este produs prin reacția atrazinei cu metilmercaptanul în prezența hidroxidului de sodiu.

Propazina ***(fig. 7.2)*** este produsă prin reacția dintre clorura cianurică și doi echivalenți de izopropilamină și este un erbicid selectiv pentru combaterea ierburilor și buruienilor în culturile de sorg.

La tratarea propazinei cu metanol în prezența hidroxidului de sodiu se obține **prometonul** ***(fig. 7.2)***, un erbicid sistemic neselectiv, care este utilizat pentru a controla majoritatea buruienilor pe zonele necultivate.

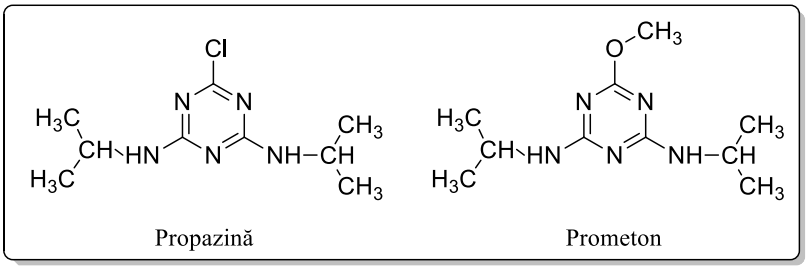


Fig. 7.2. *Structura propazinei și a prometonului*

- **Erbicide azolice**

1*H*-1,2,4-Triazol-3-amina este un erbicid selectiv și este sintetizat din cianamidă, hidrazină și acid formic ***(fig. 7.3)***.

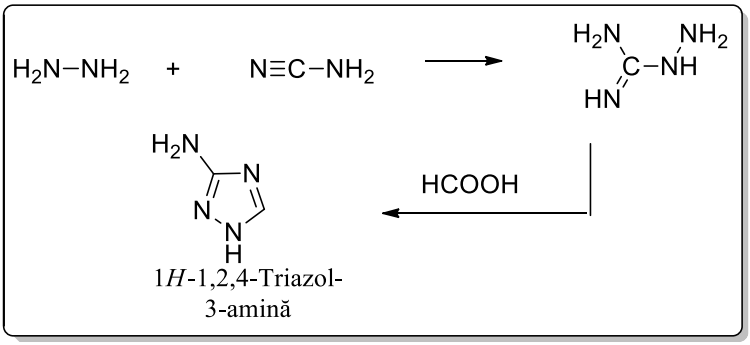


Fig. 7.3. *Sinteza 1H-1,2,4-triazol-3-aminei*

Alte exemple din aceeași clasă includ **tebutiuronul** și **tiazafluronul** ***(fig. 7.4)*.**

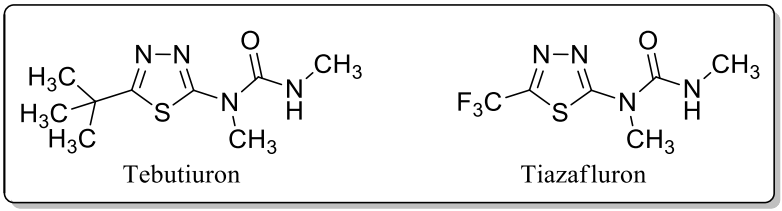


Fig. 7.4. *Structura unor erbicide azolice*

- **Derivații piridinei**

Paraquatul și **diquatul** sunt erbicide neselective cu acțiune rapidă, active pe majoritatea plantelor verzi, care sunt foarte rapid inactivate prin adsorbție ireversibilă la contactul cu solul. Aceste proprietăți unice au permis schimbări în practica agricolă, cum ar fi forarea directă, unde câmpul poate fi însămânțat la foarte scurt timp după pulverizare cu paraquat, fără arat.

Piridina este materia primă în sinteza acestor preparate. La dimerizarea oxidativă a piridinei în prezența de nichel Raney rezultă 2,2'-bipiridilul, în timp ce 4,4'-bipiridilul se obține la tratarea piridinei cu sodiu în amoniac lichid ***(fig. 7.5)***.

Cuaternizarea 4,4'-bipiridilului cu clorură de metil duce la **paraquat,** în timp ce reacția 2,2'-bipiridillului cu 1,2-dibromoetanul dă **diquat *(fig. 7.5)*.**

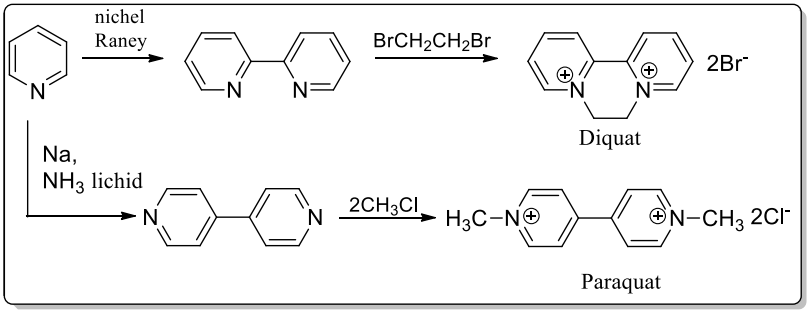


Fig. 7.5. *Sinteza preparatelor paraquat și diquat*

7.2. Regulatorii de crestere

Aceste substanțe modifică procesele fiziologice normale în plante. Pintre acestea se găsesc **auxinele** – hormoni vegetali (fitohormoni) care se formează în plante și au o înaltă activitate fiziologică, importantă în activitatea vitală a acestora.

Auxinele naturale sunt derivați ai indolului ***(fig. 7.6)***: acidul (indol-3-il)acetic (heteroauxina), acidul 3-(indol-3-il)propionic, acidul 4-(indol-3-il)butiric ș.a. Cea mai comună auxină, utilizată pe scară largă în cultivarea plantelor, este heteroauxina.

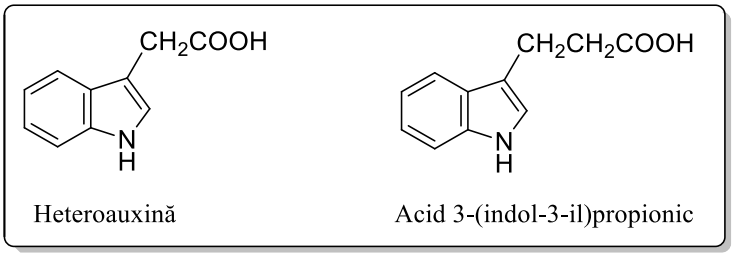


Fig. 7.6. *Structura unor auxine naturale*

Heteroauxina poate fi obținută sintetic prin reacția indolului și acidului glicolic în prezența unei baze la temperatură ridicată sau prin hidroliza (indol-3-il)acetonitrilului, care, la rândul său, poate fi obținut prin reacția graminei cu cianurile metalelor alcaline ***(fig. 7.7)***.

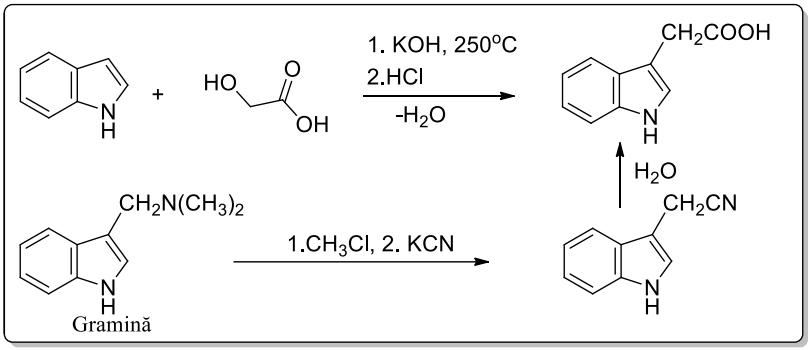


Fig. 7.7. *Sinteza heteroauxinei*

Heteroauxina se utilizează pentru accelerarea formării rădăcinilor la înmulțirea plantelor prin butași.

7.3. Fungicidele

Acestea sunt produse de protecție a plantelor care inhibă dezvoltarea fungilor și putregaiurilor și pot avea un spectru larg de acțiune preventivă și curativă împotriva bolilor provocate de ciuperci.

În domeniul agricol se utilizează fungicide de **contact** și **sistemice**.

Fungicidele de contact acționează superficial și ajută la evitarea deteriorării frunzelor și fructelor.

Fungicidele sistemice pătrund în plantă prin rădăcini, tulpină sau frunze, reducând dezvoltarea fungilor.

Majoritatea preparatelor fugicide sunt compuşi hetererociclici substituiţi. Printre acestea deseori sunt prezenţi derivaţii **imidazolului, triazolului, benzimidazolului, morfolinei**, mai rar derivaţii **oxazolilor, tiazolilor**, **piridinei** şi ai **pirimidinei.**

Succint ne vom familiariza cu cei mai importanţi reprezentanți din clasele meţionate.

- **Derivații imidazolului**

Ciclul imidazolic este prezent în mai mulți compuși biologic activi naturali, cum ar fi aminoacidul histidina, histamina, alantiona ș.a.

Deși imidazolul însuși este inactiv împotriva bolilor provocate de ciuperci, derivatul imidazolului **gliodina**, care conține o catenă alchil $C_{17}H_{35}$, este un fungicid utilizat în agricultură. Se prepară din stearatul de etil și etilendiamină la încălzire ***(fig.7.8).***

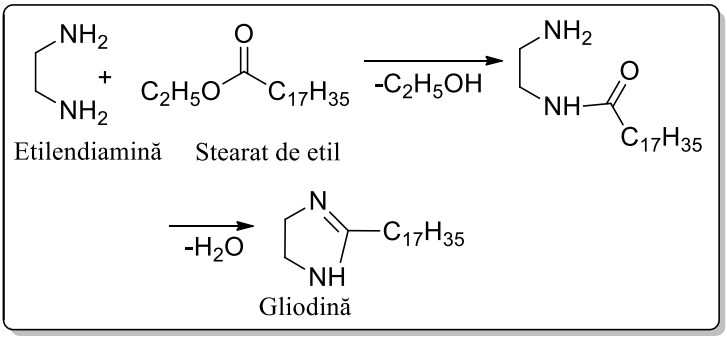


Fig. 7.8. *Sinteza gliodinei*

Inițial se formează o amidă care ulterior suferă o ciclizare generând gliodina. Gliodina este un fungicid foliar cu efect curativ împotriva crustei mărului și împotriva antracnozei la cireș.

Au fost elaborate noi preparate fungicide care conțin ciclul imidazolic și triazolic ***(fig.7.9).***

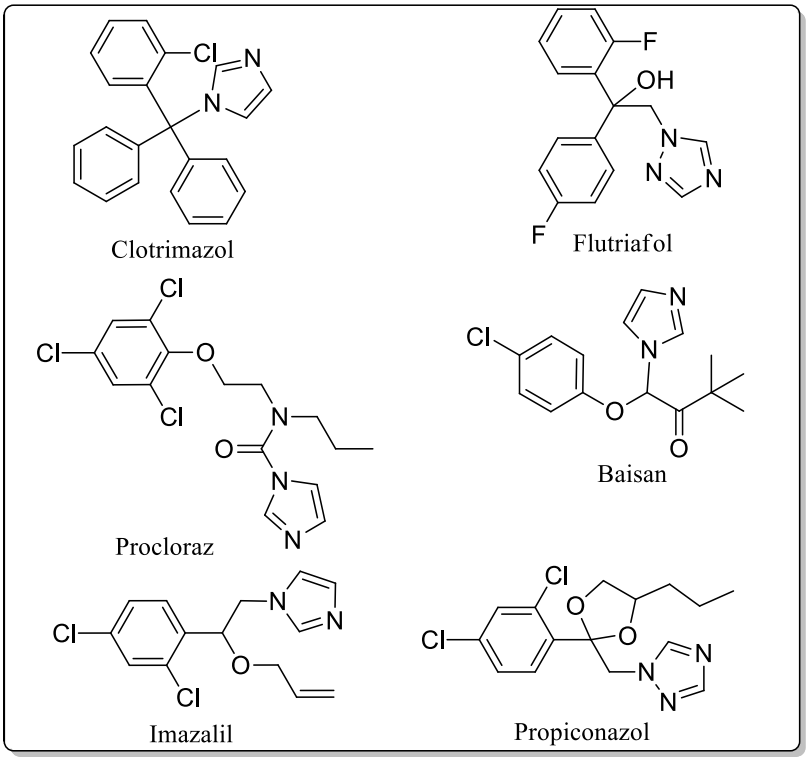


Fig. 7.9*. Structura unor fungicide imidazolice și triazolice*

Unii derivați triarlimetilici ai imidazolului au un efect bun împotriva ciupercilor de făinare și *Phyrophthora infestans*, dar aplicarea lor în agricultură este limitată. Unul dintre cei mai activi derivați – clotrimazolul [1-(2-clorofenil)difenilmetil)-1*H*-imidazol] – este utilizat în principal ca medicament împotriva ciupercilor patogene umane.

Unul dintre membrii imidazolului descoperiți mai recent este preparatul **imazalil, [**1-(2-(aliloxi)-2-(2,4-diclorofenil)etil)-1*H*-imidazol]. Este un fungicid cu acțiune sistemică, eficient împotriva mai multor ciuperci fitopatogene. Imazalilul se prepară prin condesarea bromurii de 2,4-diclorofenacil cu imidazolul, reducerea grupei carbonil și alchilarea ulterioară cu clorură de alil ***(fig. 7.10)***.

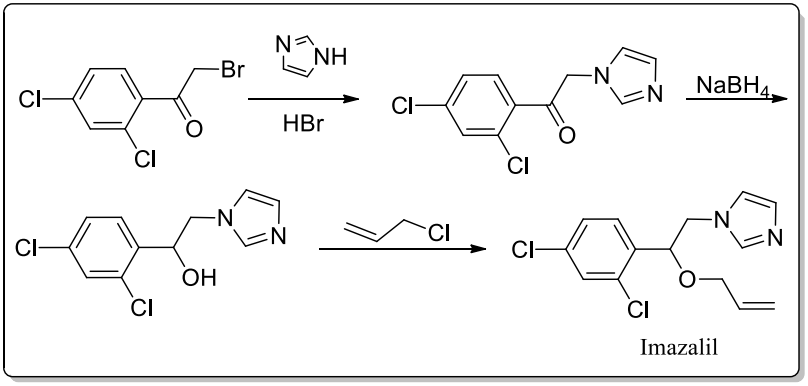


Fig.7.10. *Sinteza preparatului imazalil*

Imazalilul este un fungicid utilizat pe scară largă în agricultură, în special pe o mare varietate de fructe și legume. Sulfatul de imazalil este, de asemenea, utilizat în medicina veterinară ca antimicotic topic.

- **Derivații benzimidazolului**

Un grup important de fungicide provoacă inhibarea enzimelor implicate în sinteza sterolilor, ducând la o perturbare a funcționării și formării membranelor celulare ale ciupercilor.

Cei mai importanți derivați utilizați în agricultură ca fungicide sunt benzimidazolii 2-substituiți, printre care se numără esterii acidului N-(benzimidazol-2-il)-carbamic **A** (R= alchil, R_1= H) ***(fig. 7.11)***. Acțiunea fungicidă scade odată cu creșterea numărului de atomi de carbon al grupării R.

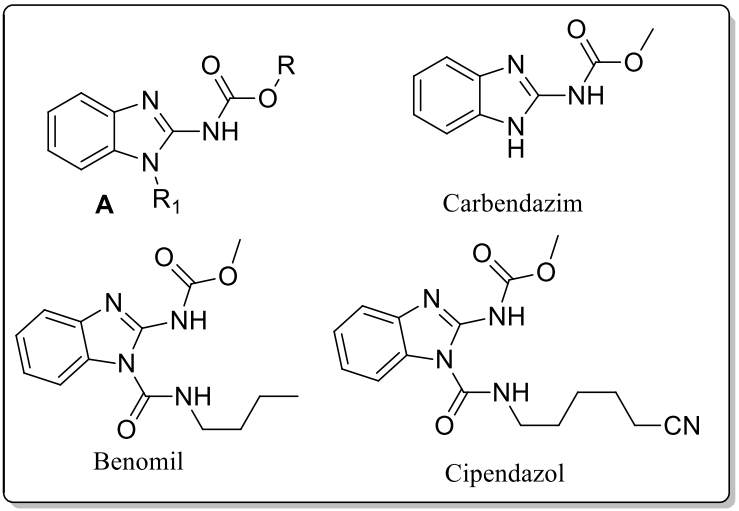


Fig. 7.11. *Structura unor fungicide benzimidazolice*

Carbendazimul [N-(benzimidazol-2-il)carbamat de metil] este un fungicid foliar cu un spectru larg de acțiune. Este sintetizat prin reacția o-fenilendiaminei cu cianocarbamatul de metil produs din cianamidă și cloroformiatul de metil ***(fig. 7.12)***.

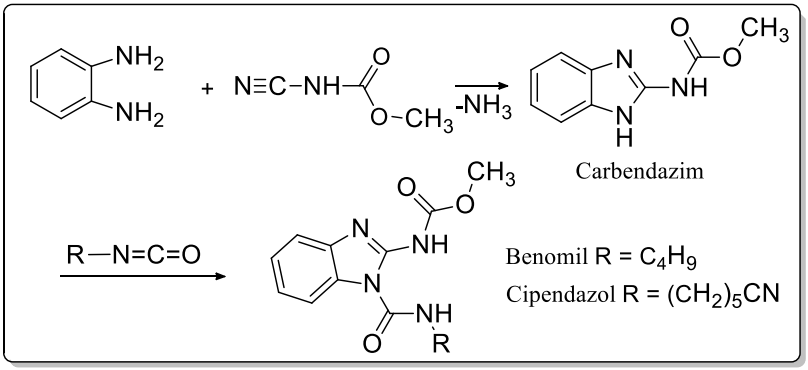


Fig. 7.12. *Sinteza unor fungicide benzimidazolice*

Benomilul [(1-butilcarbamoil-1*H*-benzimidazol-2-il)carbamatul de metil] și **cipendazolul** [1-5-cianopentilcarbamoil-1*H*-

benzimidazol-2-il)carbamatul de metil] sunt preparați respectiv prin reacția carbendazimului cu izocianatul de butil sau cu izocianatul de 5-cianopentil ***(fig. 7.12)***.

Alte două preparate fungicide – **tiabendazolul** [4-(1*H*-benzimidazol-2-il)tiazol] și **fuberidazolul** [2-(furan-2-il)benzimidazol] – sunt preparate din *o*-fenilendiamină și, respectiv, tiazol-4-carboxamidă în acid polifosforic și furfural în prezența acetatului de cupru ca agent oxidant într-un mediu care conține alcool metilic ***(fig. 7.13)***.

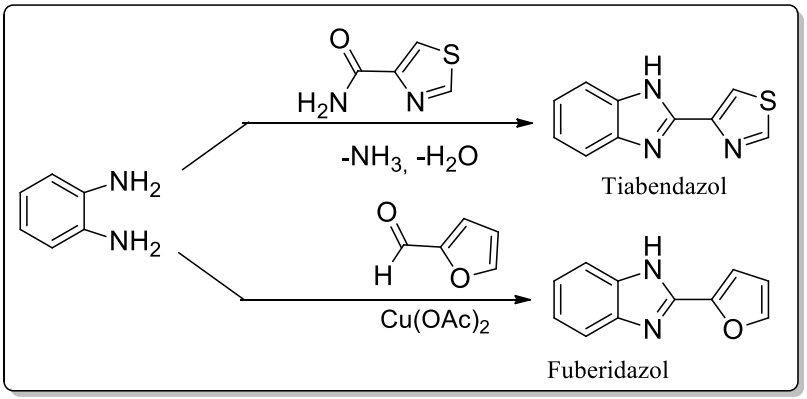


Fig. 7.13. *Sinteza tiabendazolului și a fuberidazolului*

7.4. Insecticidele

Insectele reprezintă circa 70% din toate speciile de animale descrise și acționează ca vectori ai unor boli ale omului, animalelor și plantelor. Pierderile rezultate în urma bolilor omului și animalelor provocate de atacurile unor insecte sunt enorme. De exemplu, unele specii de țânțari provoacă malaria umană; la nivel mondial, ei sunt responsabili pentru până la 200 de milioane de cazuri clinice și un milion de decese anual.

Pierderea totală a producției agricole produsă de insecte este estimată la 13,8%.

Printre insecticidele în care găsim structuri heterociclice sunt insecticidele organofosforice care reprezintă esteri ai acidului dietoxitiofosforic $(C_2H_5O)_2P(S)(OH)$ sau dietoxiditiofosforic $(C_2H_5O)_2P(S)(SH)$.

Structura unor insecticide organofosforice cu resturi heterociclice este prezentată în figura ce urmează.

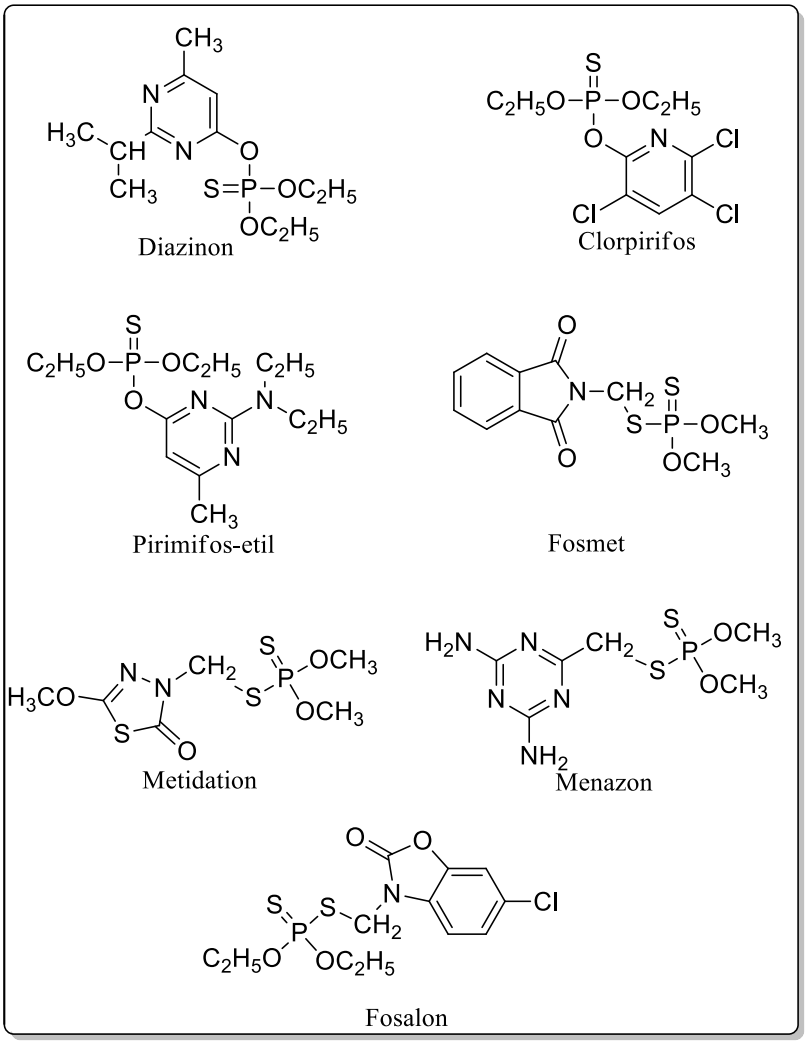


Fig. 7.14. *Structura unor insecticide organofosforice*

Aceste insecticide sunt obținute, de obicei, la interacțiunea clorurii acidului dietoxitiofosforic cu heterociclii care conțin o grupă hidroxilică sau la alchilarea acidului dietoxiditiofosforic ***(fig. 7.15)***.

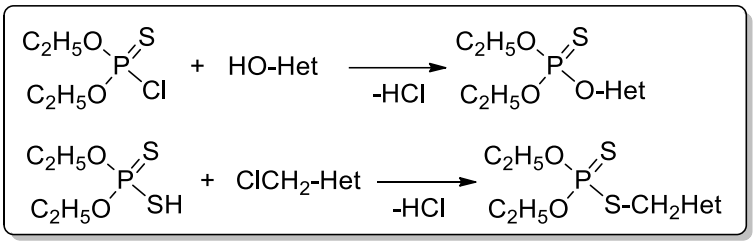


Fig. 7.15. *Sinteza insecticidelor organofosforice*

Diazinon {O,O-dietilfosforotioat de O-[(2-izopropil-4-metil)pirimidin-6-il]}, este unul dintre cele mai vechi insecticide organofosforice cu spectru larg. Diazinonul este folosit ca insecticid pentru sol și pentru combaterea dăunătorilor agricoli.

Clorpirifos [O,O-dietilfosforotioat de O-(3,5,6-triclorpiridin-2-il), este utilizat pe scară largă ca insecticid pentru sol, în igiena veterinară și ca insecticid de uz casnic împotriva gândacilor și termitelor.

Pirimifos-etil [O,O-dietilfosforotioat de O-(2-dietilamino-6-metilpirimidin-4-il)], este utilizat ca insecticid și acaricid agricol.

Fosmet [O,O-dimetilfosforoditioat de S-(N-ftalimidometil)], este utilizat pentru combaterea dăunătorilor fructelor de foioase.

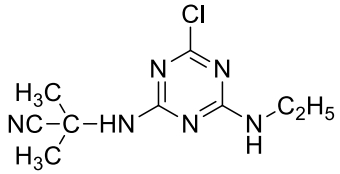
Fosalonul [O,O-dietilfosforoditioat de S-(6-clor-2,3-dihidro-2-oxobenzoxazol-3-il)metil, este un insecticid și acaricid pentru dăunătorii pomilor fructiferi.

Metidationa {O,O-dimetilfosforoditioat de [S-(5-metoxi-2-oxo-1,3,4-tiadiazol-3(2H)-il)metil}, este utilizat ca insecticid și acaricid pentru fructe și legume.

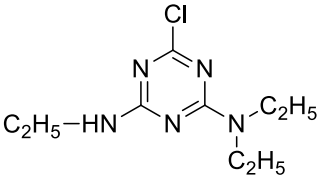
Menazona [O,O-dimetilfosforoditioat de S-(4,6-diamino-1,3,5-triazin-2-il)metil], este un aficid sistemic.

7.5. Exerciţii

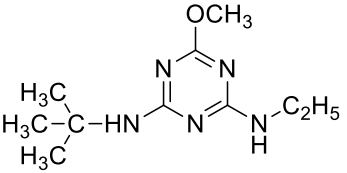
7.5.1. Dezvoltă o cale de sinteză a unor erbicide structura cărora este prezentată mai jos utilizând ca materie primă clorura de cian și alți reactivi ușor disponibili.

a) 

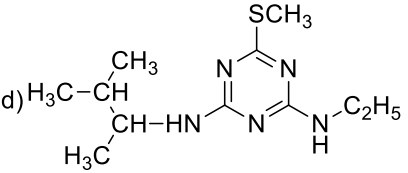
Cianazină

b) 

Trietazină

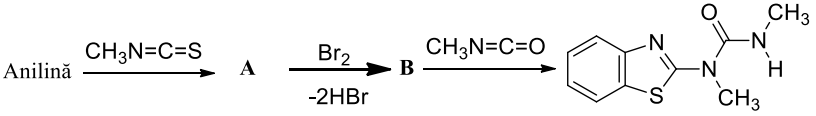
c) 

Terbumeton

d) 

Dimetrametrin

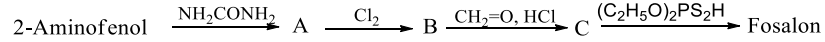
7.5.2. Metabenztiazuron este un erbicid selectiv folosit pentru a controla diferite tipuri de buruieni cu frunze late din cereale și leguminoase. Se obține din anilină după următoarea schemă:



Metabenztiazuron

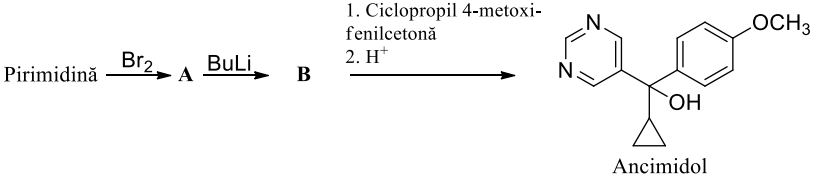
Identifică structura intermediarilor **A** și **B.**

7.5.3. Insecticidul **fosalon** se obține după următoarea schemă:



Identifică structura intermediarilor **A, B** și **C.**

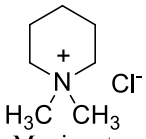
7.5.4. Ancimidolul este un regulator de creștere a plantelor și se prepară din pirimidină după următoarea schemă:



Ancimidol

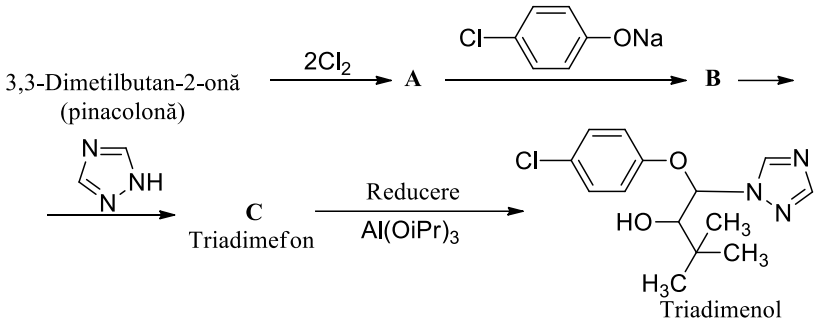
Identifică structura intermediarilor **A** și **B.**

7.5.5 Mepiquat este un regulator de creștere a plantelor folosit pentru a îmbunătăți calitatea culturilor și a maximiza randamentul. Dezvoltă o cale de sinteză a acestui preparat din materii prime accesibile.



Mepiquat

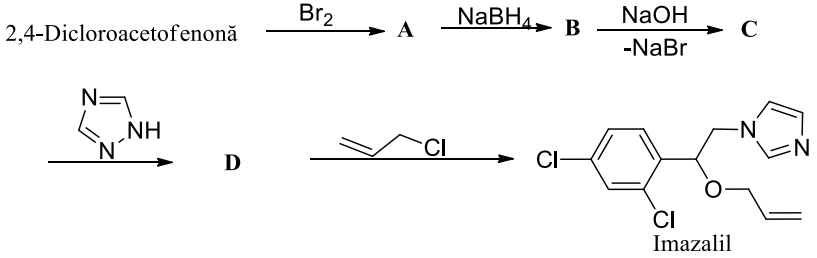
7.5.6. Fungicidele **triadimefon** și **triadimenol** se produc după următoarea schemă:



Triadimenol

Prezintă structura compușilor **A, B** și **C.**

7.5.7. O cale alternativă de sinteză a fungicidului **imazolil** este prezentată mai jos:



Imazalil

Identifică structura compușilor **A, B**, **C** și **D.**

7.6. Bibliografie

Ackermann P., Margot P., Müller F. *Fungicides, Agricultural.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005, pp. 1-68. DOI:7.1002/14356007.a12_085

Appleby A.P., Müller F., Carpy S. *Weed Control.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005, pp. 1-113. DOI:7.1002/14356007.a28_165

Crowley P.J. *Use as Agrochemicals.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry, 1984, vol.1, pp. 185-199.
DOI:10.1016/B978-008096519-2.00007-2

Dreikorn B.A., Owen W.J. *Fungicides, Agricultural.* Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 3rd edition, Wiley-Interscience, 2000. DOI:7.1002/0471238961.0621140704180509.a01

Encyclopedia of Agrochemicals. Eds. Plimmer J.R., Ragsdale N.N., Gammon D. John Wiley & Sons, 2002, vol. 1-3. 1638 p.
ISBN: 978-0-471-19363-0

Kuznetsov A. *Introductory Chapter: Azoles, Their Importance, and Applications.* Azoles – Synthesis, Properties, Applications and Perspectives. Intechopen, 2021, pp. 1-8.
DOI:7.5772/intechopen.98426

Metcalf R. L. *Insect Control.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005, pp. 1-64.
DOI:7.1002/14356007.a14_263

Müller F., Ackermann P., Margot P. *Fungicides, Agricultural, 2. Individual Fungicides.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2011, pp. 157-229.
DOI:10.1002/14356007.o12_o06

Müller F., Applebyki A.P. *Weed Control, 2. Individual Herbicides.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2012, vol. 39, pp. 209–385
DOI:7.1002/14356007.o28_o01

Perrin R., Scharff J.P. *Chimie industrielle*. Paris: Elsevier-Masson, 1997. 1136 p.

Sauter H., Zeeh B. *Plant Growth Regulators.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2005, pp. 1-13. DOI:10.1002/14356007.a20_415

Unger T.A. *Pesticide Synthesis Handbook*. William Andrew, 1996. 1104 p. ISBN 0-8155-1853-6

8. PRODUSE FARMACEUTICE HETEROCICLICE

Produsele farmaceutice sunt clasificate după funcțiile terapeutice. În acest capitol vom descrie pe scurt diferite clase de medicamente terapeutice ce conțin structuri heterociclice și, de asemenea, unele reacții implicate în sinteza acestora.

8.1. Analgezicele

Analgezicele reprezintă o clasă importantă de medicamente pentru care se utilizează în principal la ameliorarea durerilor acute și cronice. Cel mai vechi medicament cunoscut de om este opiul – preparat obținut din capsulele necoapte ale unor specii de mac care reprezintă un amestec complex de alcaloizi. Principalul alkaloid în amestec și responsabil de activitatea analgezică este **morfina *(fig. 8.1)***. Morfina acționează prin blocarea propagării semnalelor de durere de la nervi către creier. Din păcate, are un număr mare de efecte secundare, care includ deprimarea centrului respirator, excitația, euforia, dependența și altele.

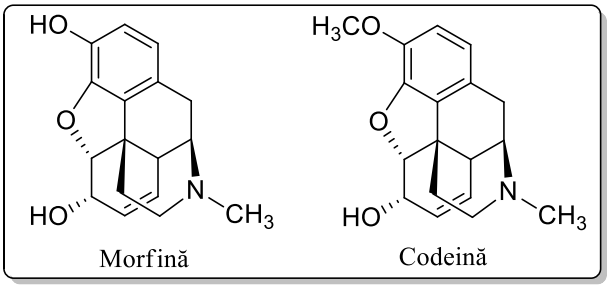


Fig. 8.1. *Structura morfinei și a codeinei*

Unele preparate analgezice au fost obținute prin modificări periferice ale moleculelor de morfină. Astfel, metil eterul morfinei –

codeina, obținută în urma metilării hidroxidului fenolic, este utilizată pentru tratarea durerii moderate și a tusei. În acest caz activitatea analgezică scade drastic, de rând cu multe efecte secundare ale morfinei. Această transformare pune în evidență faptul că grupa fenolică liberă este crucială pentru activitatea analgezică.

8.2. Materiale antialergice

Alergia apare atunci când sistemul imunitar al unui organism hipersensibil reacționează prin mecanisme imunologice cu o substanță străină numită *alergen*. Majoritatea alergenelor sunt proteine, glicoproteine, unele glucide și substanțe chimice cu masa moleculară mică. Histamina este primul mediator chimic de apărare eliberat ca răspuns la pătrunderea în organism a unui material străin, cum ar fi un virus, o bacterie sau un alergen. Eliberarea unei cantități mari de histamină produce diferite efecte în funcție de receptorul de histamină asupra căruia acționează.

Receptorul H1 joacă un rol important în alergii. Atunci când o persoană este alergică la o anumită substanță, cum ar fi un aliment, praf sau polen, sistemul imunitar consideră în mod greșit că această substanță, care de altfel este inofensivă la majoritatea oamenilor, este de fapt dăunătoare. În încercarea de a proteja organismul, sistemul imunitar declanșează o reacție în lanț care inițial determină eliberarea de histamină și alte substanțe chimice în sânge. Histamina eliberată acționează la nivelul ochilor, nasului, plamânilor, pielii sau tractului gastro-intestinal al persoanei alergice, cauzând semnele și simptomele specifice alergiei.

Antihistaminicele sunt medicamente utilizate pentru a bloca activitatea histaminei. Prin urmare, acești agenți sunt denumiți antagoniști ai histaminei. Antihistaminicele tradiționale utilizate pentru tratarea alergiei blochează receptorii H1.

Histamina este rezultatul decarboxilării enzimatice a aminoacidului histidinei ***(fig. 8.2)***.

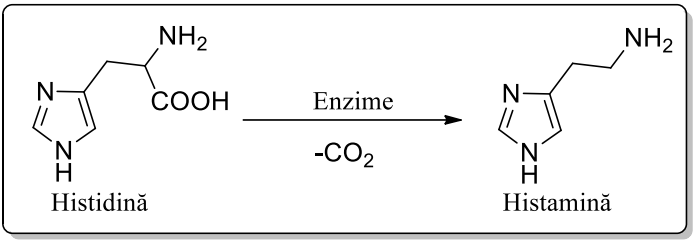


Fig. 8.2. *Decarboxilarea histidinei*

Numeroase medicamente antihistaminice sunt utilizate în tratamentul afecțiunilor alergice. În ***figura 8.3*** sunt prezentate structurile unor preparate ce includ inele heterociclice.

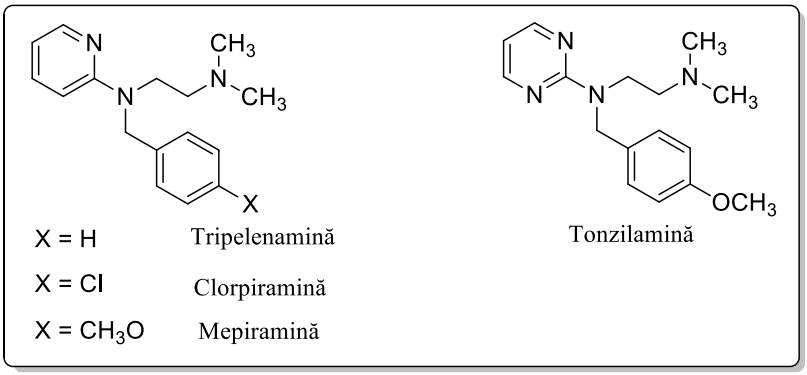


Fig. 8.3. *Structura unor preparate antihistaminice*

Tripelenamina [N-benzil-N′,N′-dimetil-N-(2-piridil)etilen-diamina] este un medicament care este utilizat ca antihistaminic de prima generație. Acum este mai puțin frecvent, deoarece a fost înlocuit cu antihistaminice mai noi.

Cloropiramina și **mepiramina** sunt medicamente antihistaminice clasice de prima generație, utilizate la tratamentul unor afecțiuni alergice și includ reacții alergice la mușcăturile de insecte, alergii la alimente și medicamente.

Tonzilamina este un medicament antihistaminic care este utilizat în combinație cu alți compuși pentru ameliorarea temporară a simptomelor datorate unor alergii ale căilor respiratorii superioare.

Tripelenamina este sintetizată prin reducerea cu acid formic a unei baze Schiff, obținute prin condensarea 2-aminopiridinei cu benzaldehidă, urmată de reacția 2-benzilaminopiridinei cu clorură de 2-dimetilaminoetil în prezența amidurei de sodiu ***(fig. 8.4).*** Similar sunt sintetizate **cloropiramina** și **mepiramina**.

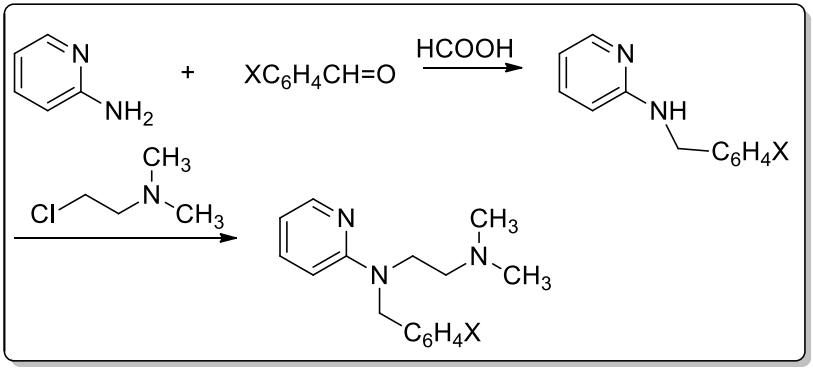


Fig. 8.4. *Sinteza preparatelor antihistaminice*

8.3. Preparate antibacteriene și antibiotice

Bacteriile au fost identificate pentru prima dată în anii 1670 de Van Leeuwenhoek, în urma invenției sale a microscopului.

La nivel celular cei mai cunoscuți agenți antimicrobieni funcţionează într-unul dintre cele patru moduri majore:

1) inhibarea sintezei peretelui celular bacterian;
2) alterarea permeabilității membranei celulare;
3) inhibarea sintezei acidului nucleic;
4) inhibarea sintezei proteinelor.

- **Preparate sulfamidice**

În 1935 s-a descoperit că un colorant roșu, numit **prontosil,** are proprietăți antibacteriene *în vivo* (adică, atunci când este administrat animalelor de laborator). Nu a fost observat niciun efect antibacterian *în vitro* (adică, prontosilul nu a putut ucide bacteriile crescute într-o eprubetă). Acest rezultat a rămas un mister până când s-a descoperit că prontosilul nu este, de fapt, agentul antibacterian. În schimb s-a constatat că prontosilul a fost metabolizat de bacteriile prezente în intestinul animalului de testat și descompus în sulfanilamidă ***(fig. 8.5).***

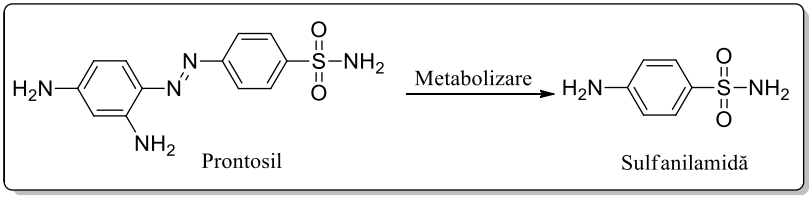


Fig. 8.5. *Structura prontosilului și a produsului de metabolizare*

Sinteza și studiul unui număr mare de sulfonamide substituite a condus la următoarele concluzii:

1. Gruparea *para*-amino este esențială pentru activitate și trebuie să fie nesubstituită.
2. Inelul aromatic și gruparea sulfonamidică sunt ambele necesare.
3. Inelul aromatic trebuie să fie doar *para* substituit.
4. Azotul sulfonamidic trebuie să fie secundar.

Acidul 4-aminobenzoic este un metabolit esențial pentru multe microorganisme. Acest compus este folosit de bacterii ca precursor în sinteza acidului folic, care, la rândul său, servește ca un intermediar important în sinteza acidului nucleic. Sulfonamidele, ca analogi structurali ai acidului 4-aminobenzoic, interferează în sinteza acidului folic ***(fig. 8.6)***. Ca rezultat, se formează compuși care nu permit creșterea celulelor bacteriene.

Celulele mamiferelor nu pot sintetiza acidul folic, astfel activitatea sulfonamidelor este selectivă pentru bacteriile care sunt capabile să îl producă.

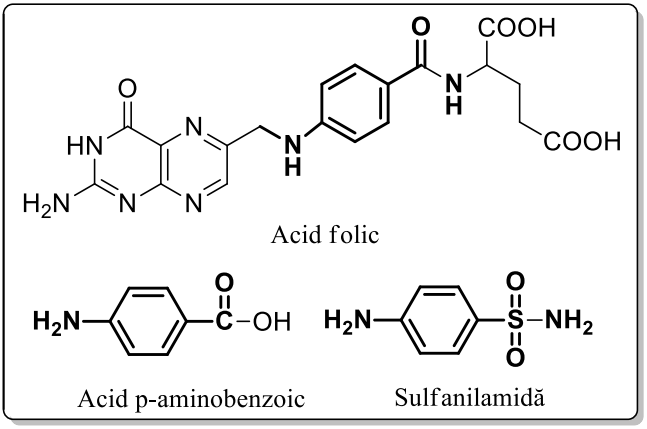


Fig. 8.6. *Structura acidului folic, acidului p-aminobenzoic și a sulfanilamidei*

Sulfanilamidele joacă un rol semnificativ și astăzi, pentru că sunt adesea folosite în combinație cu alte antibacteriene pentru tratamentul unor infecții bacteriene ale tractului respirator și gastro-intestinal. Un rol important îl au preparatele cu resturi heterociclice ***(fig. 8.7)***.

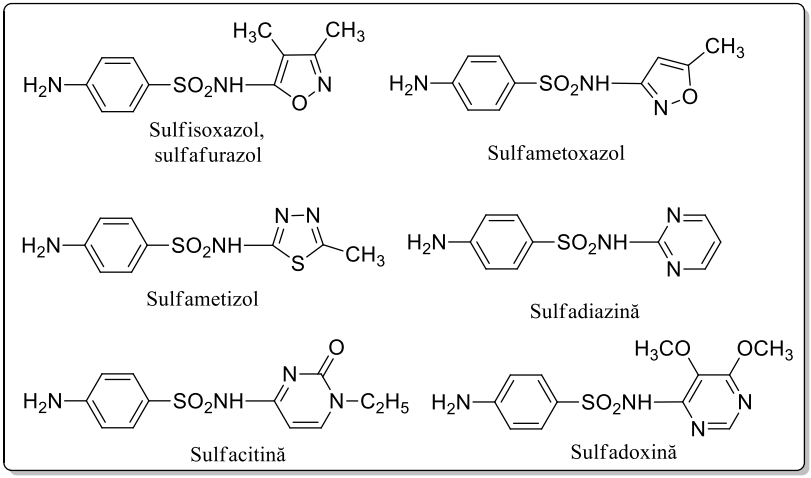


Fig. 8.7. *Preparate sulfamidice cu resturi heterociclice*

Sinteza preparatelor sulfanilamidice se efectuează după următoarea schemă ***(fig. 8.8)***. Acetanilida este supusă clorosulfonării. Clorura de 4-acetamidobenzensulfanil rezultată este tratată cu o amină aromatică sau heterociclică pentru a substitui atomul de clor. Hidroliza bazică a acetamidei formate produce preparatul 4-amino-benzensulfanilamidic respectiv.

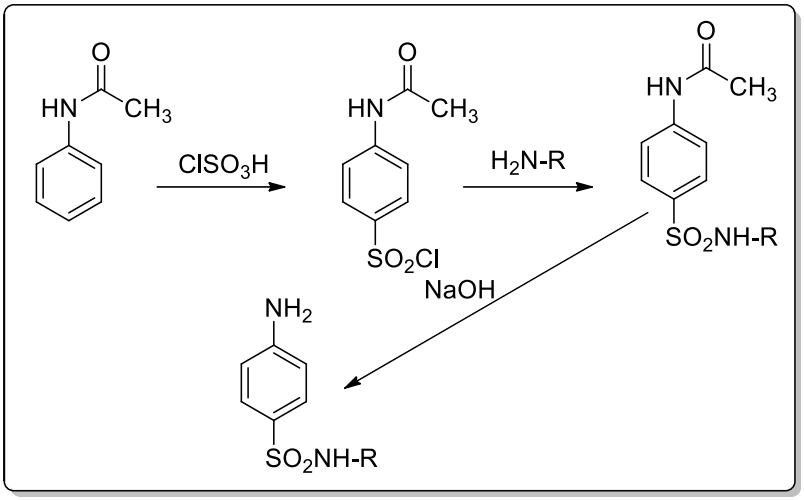


Fig. 8.8. *Sinteza preparatelor sulfanilamidice*

- **Preparate nitrofuranice**

Derivații nitrofuranului reprezintă a doua clasă de medicamente antibacteriene sintetice, după sulfonamide, propuse pentru uz medical pe scară largă. Deși acestea sunt inferioare ca eficacitate, totuși sunt importante în tratamentul clinic al infecțiilor tractului urinar și al infecțiilor intestinale.

Preparatele nitrofuranice ***(fig. 8.9)*** perturbă procesul de respirație celulară a bacteriilor și inhibă biosinteza acizilor nucleici. Rezistența microorganismelor la aceste medicamente se dezvoltă rar.

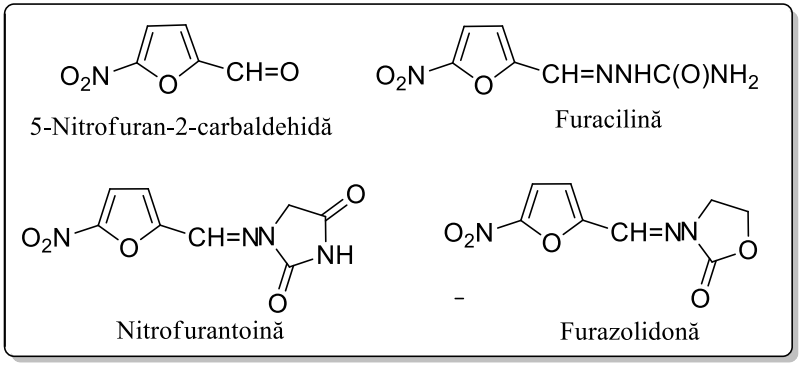


Fig. 8.9. *Structura unor preparate nitrofuranice*

Nitrofurantoina este comercializată începând cu anul 1953 și este utilizată în tratamentul infecțiilor tractului urinar. Se află pe lista medicamentelor esențiale ale Organizației Mondiale a Sănătății.

Furazolidona este un medicament antiprotozoaric și folosit, de obicei, pentru tratamentul diareei, holerei și al salmonelozei.

Furacilina (nitrofurazonă, nitrofural) este utilizată în tratamentul infecțiilor pielii, sub formă de unguent.

Preparatele nitrofuranice sunt sintetizate la interacțiunea 5-nitrofuran-2-carbaldehdei sau a diacetatului acestei aldehide cu aminoderivatul corespunzător ***(fig. 8.10)***.

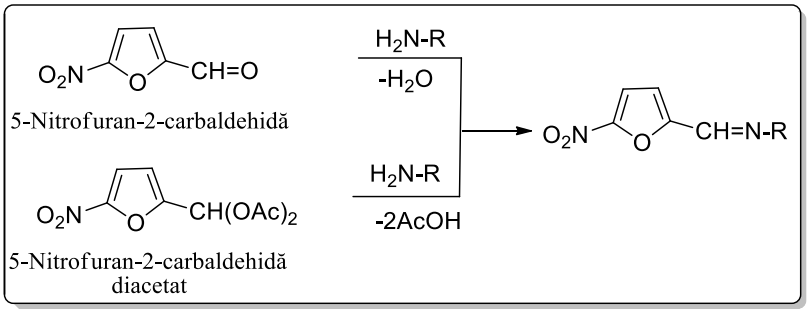


Fig. 8.10. *Sinteza unor preparate nitrofuranice*

- **Preparate antituberculoase**

Tuberculoza este o boală infecțioasă larg răspândită la oameni cauzată de micobacterii *Mycobacterium tuberculosis*. Printre preparatele cu structuri heterociclice utilizate la tratarea acestei maladii se întâlnesc derivații piridinei și ai piridazinei ***(fig. 8.11)***.

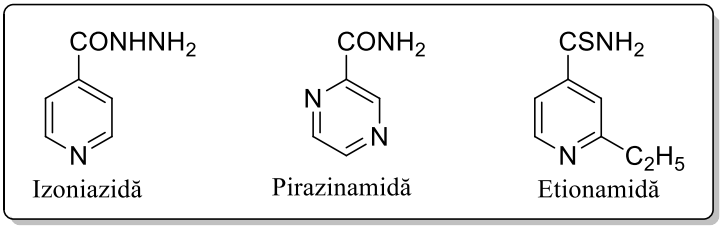


Fig. 8.11. *Structura unor preparate antituberculoase*

Izoniazida (hidrazida acidului izonicotinic) este un preparat valoros utilizat în tratamentul și profilaxia tuberculozei. Activitatea antituberculoasă a fost demonstrată în anul 1952. Se prepară la interacțiunea esterului etilic al acidului izonicotinic cu hidrazina.

Etionamida este un analog al acidului izonicotinic și utilizat ca agent secundar pentru tratarea tuberculozei rezistente la medicamente. Se prepară la adiția hidrogenului sulfurat la 2-etilizonicotinonitril în prezența trietanolaminei ***(fig. 8.12)***.

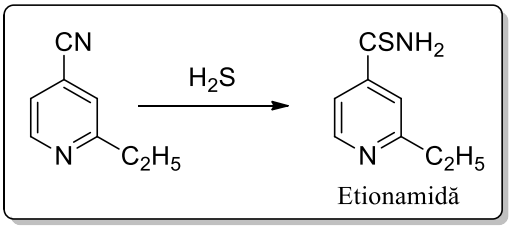


Fig. 8.12. *Sinteza etionamidei*

Pirazinamida este în general rezervată utilizării combinate la pacienții infectați cu tulpini rezistente la medicamente. Se prepară prin amonoliza pirazin-2-carboxlatului de metil obținut din chinoxalină ***(fig. 8.13)***.

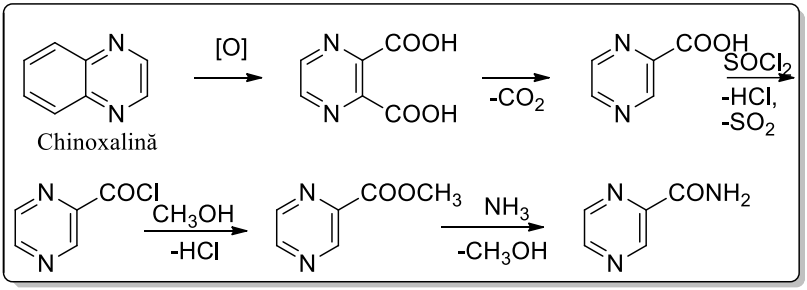


Fig. 8.13. *Sinteza pirazinamidei*

- **Antibioticele**

Antibioticele, după Waksman, sunt substanțe chimice produse de unele microorganisme și capabile să inhibe creșterea altor microorganisme. Până în present au fost descoperiți numeroși compuși care posedă diverse activități biologice, adică activități antibacteriene, antivirale, antifungice și antitumorale. Acţiunea antibioticelor poate fi interpretată ca o inhibare directă sau indirectă a anumitor sisteme enzimatice.

Având o toxicitate selectivă numai faţă de anumite specii microbiene, nu şi faţă de celulele macroorganismului, antibioticele sunt utilizate în tratamentul bolilor infecţioase produse de bacterii la om şi la animale. Aceste substanțe sunt în mare parte de origine microbiană, dar sunt și semisintetice în unele cazuri. Au o mare varietate de caracteristici structurale cu prevalarea structurilor heterociclice.

Bacteriile sunt separate în două clase pe baza rezultatelor de colorație Gram cu violetul de gențiană. Bacteriile Gram-pozitive rețin culoarea coloraţiei primare, iar bacteriile Gram-negative nu rețin colorația violetului de gențiană.

- **Antibiotice β-lactamice**

Acestea sunt compuși în structura cărora este prezent un ciclu β-lactamic (azetidin-2-ona), care rezultă la deshidratarea intramoleculară a unui β-aminoacid ***(fig. 2.38)***.

Primul preparat din această clasă – **penicilina** – a fost descoperit în 1929 de A. Fleming. La început a fost obținut sub formă de amestec de mai mulți compuși similari, dar aceștia au fost mai târziu separați unul de alții. Acești compuși diferă doar în structura restului R ***(fig. 8.14)***.

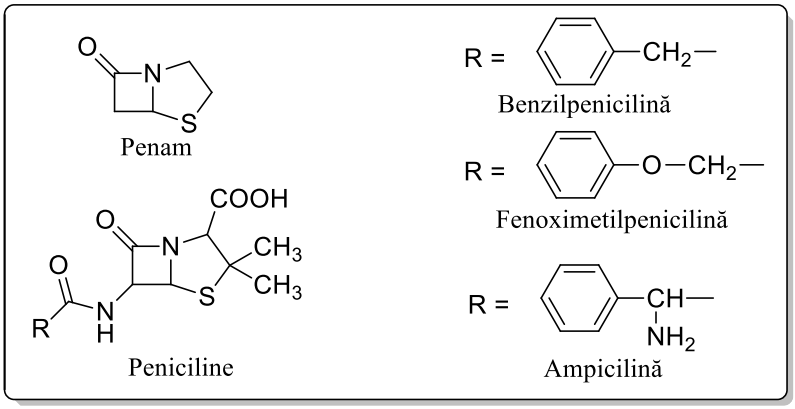


Fig. 8.14. *Structura penamului și a unor peniciline*

Penicilinele au la bază un sistem biciclic numit ***penam***, format prin fuzionarea unui ciclu azetidin-2-onic cu un inel tiazolidinic cu cinci membri ***(fig. 8.14)***.

Penicilinele naturale sunt amide ale acidului 6-aminopenicilanic. Producerea multor peniciline se realizează industrial prin fermentarea soluțiilor de glucoză, lactoză sau amestecuri de zaharuri și sulfat de amoniu, folosind fungi (sau drojdii) *Penicillium chrysogenum.* Rezultă un amestec de peniciline.

Prin adăugarea de precursori acest proces decurge cu formarea preferențială a unui produs. Astfel, în prezența acidului fenilacetic sau fenoxiacetic rezultă, respectiv, **benzilpenicilina** sau **fenoximetil-penicilina**.

Benzilpenicilina nu este foarte activă împotriva bacteriilor Gram-negative; de asemenea, este inactivată de *penicilinaza* produsă de organisme rezistente și se descompune în condiții acide.

Pentru a îmbunătăți spectrele antibacteriene și a crește stabilitatea împotriva *penicilinazei* au fost obținuți noi derivați prin procedee

enzimatice sau chimice substituind restul R. Rezultate mai bune se obțin la utilizarea enzimelor. Astfel, *penicilin amidaza* sau *penicilin acilaza* scindează lanțul lateral al penicilinei pentru a produce acudul 6-aminopenicilanic, care ulterior se acilează cu cloruri de acil ***(fig. 8.15)***.

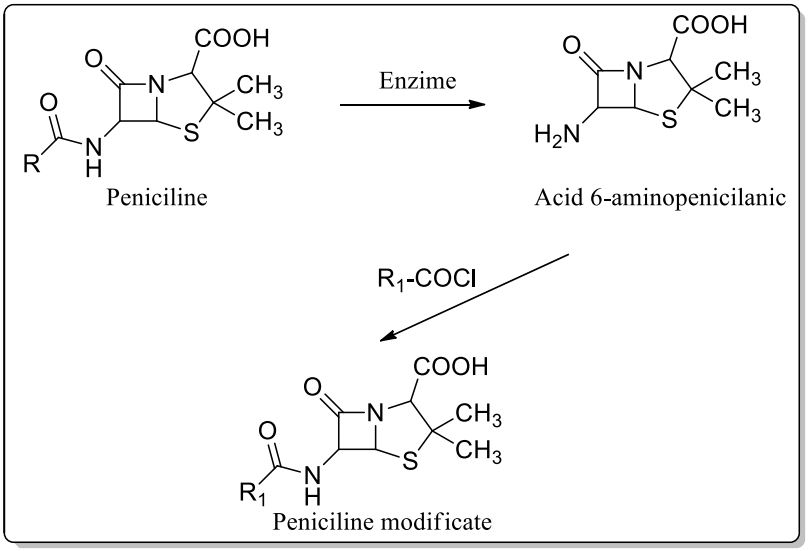


Fig. 8.15. *Sinteza unor peniciline modificate*

- **Cefalosporinele**

Cefalosporinele sunt antimicrobiene beta-lactamice utilizate pentru a gestiona o gamă largă de infecții ce implică bacterii Gram-pozitive și Gram-negative.

Cefalosporinele sunt derivați ai acidului cefalosporanic (acidul 3-acetoximetil-7-aminocef-3-en-4-carboxilic), iar sistemul biciclic din care provin este alcătuit dintr-un inel β-lactamic şi un inel tetrahidrotiazinic numit **cefam** ***(fig. 8.16)***.

Cefalosporinele sunt produse de *Acremonium* (fostul *Cephalosporium*), un gen de ciuperci care locuiesc în sol. Au acțiune antimicrobiană similară cu a penicilinei.

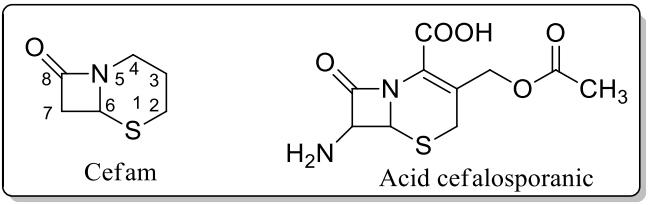


Fig. 8.16. *Structura cefamului și a acidului cefalosporanic*

Primul reprezentant al seriei obținut **Cefalosporina C** ***(fig. 8.17)*** este activ împotriva bacteriilor Gram-negative, rezistent la *β-lactamaze* și mult mai puțin toxic decât penicilina.

Modificarea chimică a sistemei cefalosporinice a condus la preparate cu o acțiune sporită impotriva bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative. **Cefalexina**, **cefadroxilul** și **cefatrizina** sunt doar câteva exemple de preparate din această grupă ***(fig. 8.17)***

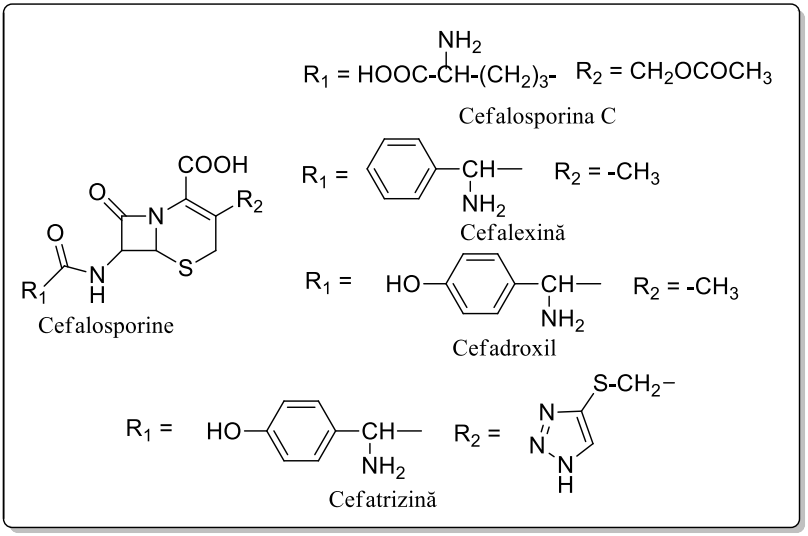
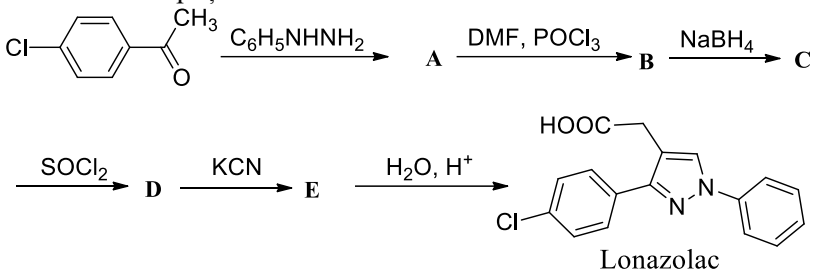


Fig. 8.17. *Structura unor cefalosporine*

8.4. Exerciții

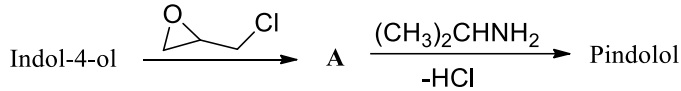
8.4.1. Preparatul **lonazolac**, acidul [3-(4-clorfenil-1*H*-pirazol-4-il]acetic, este un medicament antiinflamator utilizat pentru tratamentul durerii inflamatorii acute a afecțiunilor articulare și a țesuturilor moi, precum și al durerii posttraumatice și postoperatorii. Se obține din 4-cloroacetofenonă după următoarea schemă de transformări. Prezintă structurile compușilor intermediari **A-E**.



Lonazolac

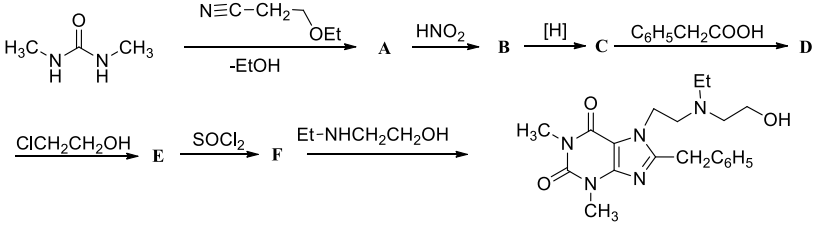
8.4.2. Dezvoltă o cale de sinteză a **izoniazidei** utilizând ca materie primă 4-metilpiridina.

8.4.3. Pindololul este un medicament utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale și al anginei pectorale. Este sintetizat din indol-4-ol după următorul șir de transformări:



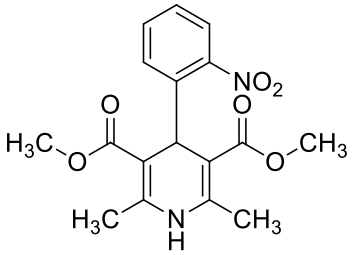
Prezintă structura pindololului și a intermediarului **A.**

8.4.4 Bamifilina este un derivat al dimetilxantinei indicat în tratamentul astmului bronsic. Se produce din N,N'-dimetiluree și cianoacetatul de etil după următoarea schemă de transformări. Prezintă structurile compușilor intermediari **A-F**.



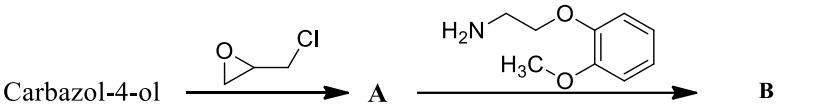
Bamifilină

8.4.5. Nifedipina este un derivat al 1,4-dihidropiridinei fiind utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale și se află pe lista medicamentelor esențiale ale Organizației Mondiale a Sănătății. Propune o cale de sinteză a acestui medicament utilizând reagenți ușor disponibili.



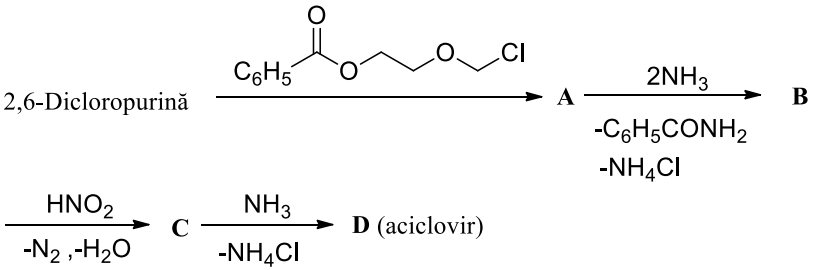
Nifedipină

8.4.6. Carvedilolul este un medicament utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale și se obține din carbazol-4-ol după următoarea schemă. Prezintă structura carvediloluli **B** și a intermediarului **A**.



Carvedilol

8.4.7. Aciclovir este un medicament antiviral. Este obținut după următoarea schemă:



Identifică structura compușilor **A-D**.

8.5. Bibliografie

Actor P., Chow A.W., Dutko F.J., McKinlay M.A. *Chemotherapeutics.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VC., 2005, pp. 1-61. DOI:10.1002/14356007.a06_173

Alcaide B., Aragoncillo C., Almendros P. *Cephalosporins.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 2, pp. 111-171. DOI:7.1016/B978-008044992-0.00202-9

Beaulieu P.L., Ingelheim B. *HIV and AIDS Therapeutics*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2007, pp. 1-22. DOI:10.1002/14356007.c13 c01.pub2

Friderichs E., Christoph T., Buschmann H. *Analgesics and Antipyretics.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2007, pp. 1-97. DOI:10.1002/14356007.a02_269.pub2

Heravi M.M., Zadsirjan V. *Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview.* RSC Adv., 2020, vol. 10, pp. 44247-44311. DOI:10.1039/D0RA09198G

Jampilek J. *Heterocycles în Medicinal Chemistry*. Molecules, 2019, vol. 24, 3839. DOI:10.3390/molecules24213839

Kleemann A. *Antiinfectives for Systemic Use. 1. Antibacterials.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2016, pp. 1-46. DOI:10.1002/14356007.a02_467.pub4

Landquist J.K. *Application as Pharmaceuticals.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry, New York: Pergamon Press, 1984, vol. 1, pp. 143-183. DOI:10.1016/B978-008096519-2.00006-0

Marchand-Brynaert J., Brulé C. *Penicillins.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, 2008, vol. 2, pp. 173-237. DOI:7.1016/B978-008044992-0.00203-0

Trommer H. *Analgesics ($N0_2$).* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH, 2018, pp. 1-20. DOI:10.1002/9783527306732.a02_269.pub4

Zhang T.Y. *Chapter One - The Evolving Landscape of Heterocycles în Drugs and Drug Candidates.* Advances în Heterocyclic Chemistry, 2017, vol. 121, pp. 1-12. DOI:10.1016/bs.aihch.2016.05.001

9. COLORANȚI HETEROCICLICI

Un colorant este o substanță care are culoare și poate fi fixată pe un suport. Coloranții au fost foarte mult timp extrași din mediul natural: plante, animale sau minerale. Costul obținerii acestora a fost adesea foarte mare. Primii coloranți sintetici datează de la mijlocul secolului al XIX-lea. De la descoperirea **moveinei** ***(fig. 9.1)*** de către Perkin, în 1856, au fost sintetizați mulți coloranți; astăzi numărul acestora depășește 7000 în producția industrială.

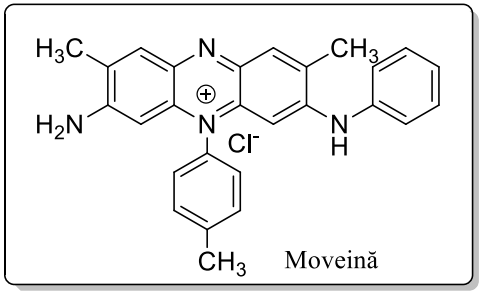


Fig. 9.1. *Structura moveinei*

Succesul unui colorant este legat de mai mulți factori, cum ar fi prețul acestuia, gama sa de culori, rezistența sa bună în aplicare, ușurința de a fi prelucrat, rezistenţa tinctorială etc.

9.1. Culoarea și structura chimică

Într-o moleculă, electronii au o energie asociată cu orbitalii moleculari ocupați. Diferitele niveluri de energie ale electronilor sunt cuantificate și, de obicei, foarte îndepărtate unele de altele, astfel încât tranzițiile corespunzătoare pun în joc energii importante de ordinul de 400 Kj/mo1. Astfel, doar radiaţiile suficient de energice, deci cu lungimea de undă scurtă, pot cauza tranzacții electronice. Spectre electronice sunt observate în ultraviolet sau eventual în vizibil.

În spectrele ultraviolete (200-400 nm) se observă o absorbție asociată cu prezența grupărilor cromoforice nesaturate prezentând electroni π sau perechi libere de electroni localizați pe atomii de oxigen sau azot. În plus, *cu mărirea numărului legarurilor duble conjugate se deplasează simultan absorbția maximă către lungimi de undă lungi, adică spre regiunea vizibilă.*

Dacă absorbția rămâne limitată la intervalul ultraviolet, substanța este incoloră. Dar dacă are loc în domeniul vizibil, substanța apare colorată și acesta este cazul coloranților care conțin un mare număr de legături duble conjugate. De asemenea, un colorant trebuie să absoarbă o parte de lumină vizibilă.

Grupările din structura colorantului care fac ca substanța să absoarbă în regiunea vizibilă se numesc **cromofori *(fig. 9.2)*.** Alte grupări care ameliorează culoarea se numesc **auxocromi *(fig. 9.3)***. Acestea participă cu dubletele libere de electroni la sistemul conjugat provocând astfel o deplasare a benzii de absorbție spre lungimi de undă mai mari.

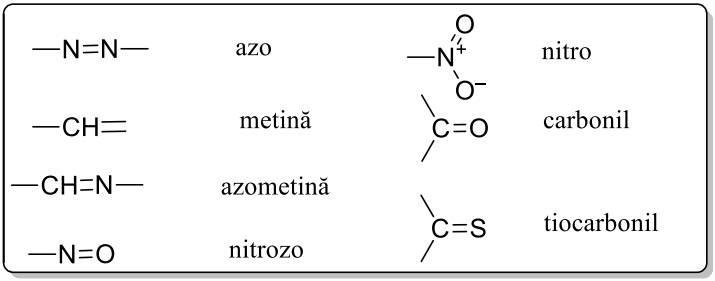


Fig. 9.2. *Grupe cromofore*

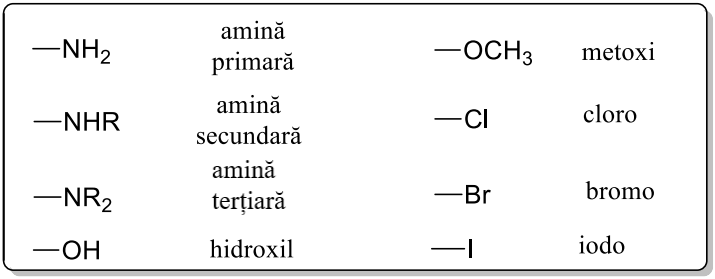


Fig. 9.3. *Grupe auxocrome*

9.2. Coloranții azoici

Coloranții azoici au ca cromofor grupa azo -N=N-. După numărul de cromoforilori azo prezenți în moleculă putem distinge coloranți **monoazoici**, **bisazoici** și **poliazoici**. Această clasă de coloranţi azoici cuprinde peste 1000 de produse comercializate și reprezintă aproximativ 50% din producția mondială de coloranți.

Azocoloranții se obțin în urma unei reacții de cuplare a compușilor diazoici aromatici cu fenolii, aminele aromatice sau cu alți compuși cu hidrogen labil.

Procesul constă din două etape:

diazotizarea – formarea sării de diazoniu,

azocuplarea – sinteza colorantului azoic ***(fig. 9.4)***.

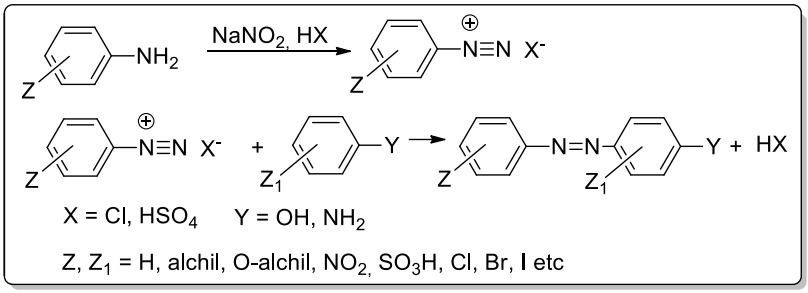


Fig.9.4. *Sinteza coloranților azoici*

Diazotizarea este reacția aminelor aromatice sau heteroaromatice primare cu nitritul de sodiu într-o soluție apoasă de acid mineral la aproximativ 0^{o}C, prin care amina este transformată în sarea de diazoniu corespunzătoare. Aminele aromatice diazotabile se numesc **diazocomponente.** În calitate de diazocomponente se utilizează anilina și derivații substituiți în inel cu grupe metil, clor, nitro, metoxi, hidroxil, carboxil, sulfo etc., naftalenamina și acizii aminonaftalensulfonici, derivații *para*-fenilendiaminei și benzidinei, precum și unele amine heterociclice (***fig. 9.5***).

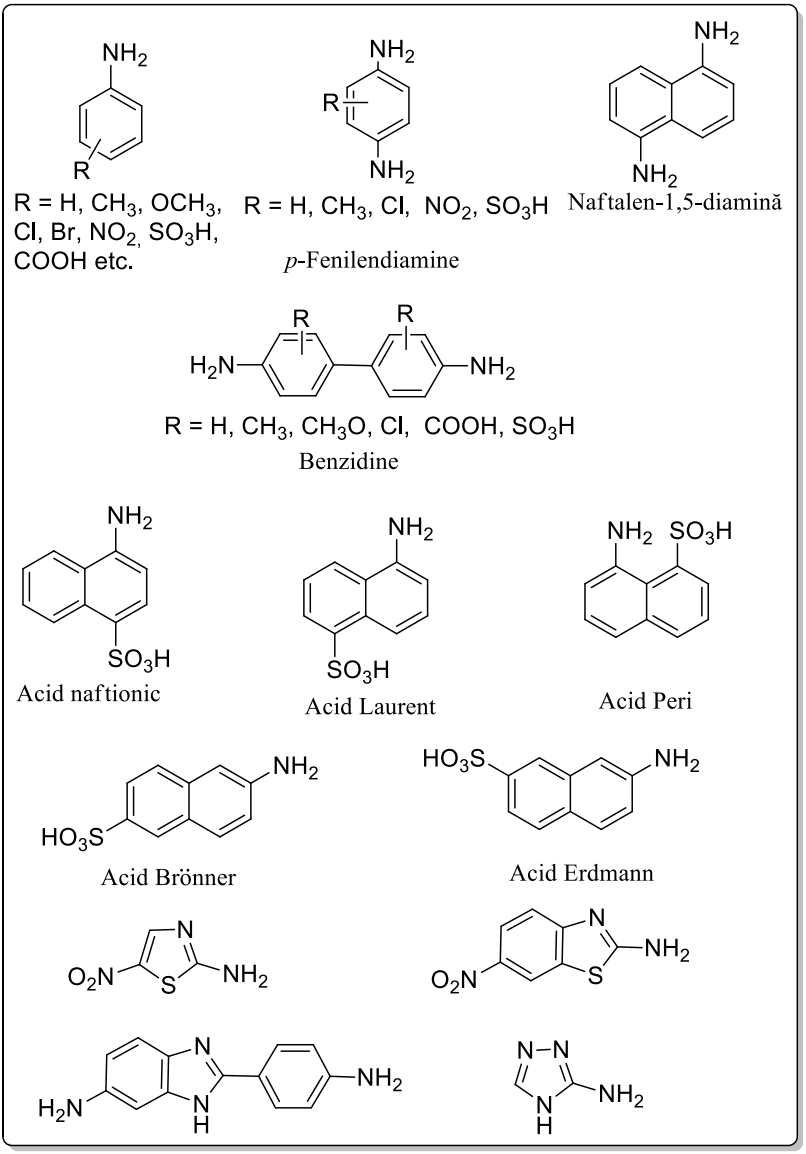


Fig. 9.5. *Structura unor componente diazo*

Componentele de cuplare

Acestea sunt compuși aromatici, în special fenolii, naftolii și aminele sau compușii cu grupări metilen reactive. Fenolii reacţionează sub formă de fenolaţi, naftolii ca naftolați și aminele ca baze libere.

Sărurile de arendiazoniu cuplează cu fenolii și aminele din seria benzenului cu preferință în poziția *para* față de grupa OH sau NH_2. Dacă poziția *para* este ocupată, cuplarea are loc în poziția *orto* (***fig. 9.6***). În figurile ce urmează cu săgeată este indicat locul de cuplare.

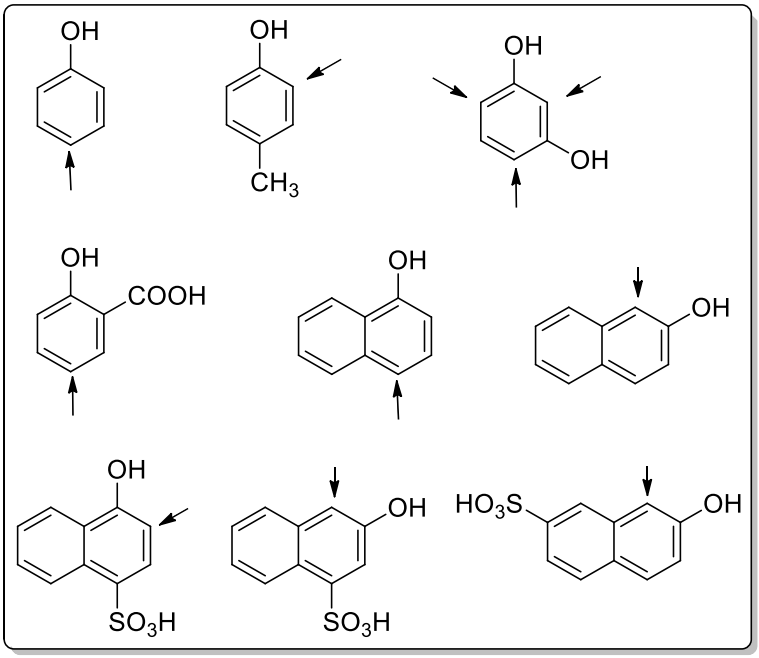


Fig. 9.6. *Componente de cuplare fenolice*

În cazul derivaților naftalenului cuplarea decurge preferențial în poziția 1. Astfel, naftalen-2-olul și naftalen-2-amina cuplează în poziția 1. Naftalen-1-olul și naftalen-1-amina cuplează în poziția 4, dacă această poziție este ocupată – reacția are loc în poziția 2 (***fig. 9.6***).

Unii compuși heterociclici de asemenea sunt utilizați ca componente de cuplare. Pintre aceștia se numară indolul, derivații hidroxilici ai piridinei, pirimidinei și ai chinolinei (***fig. 9.7***).

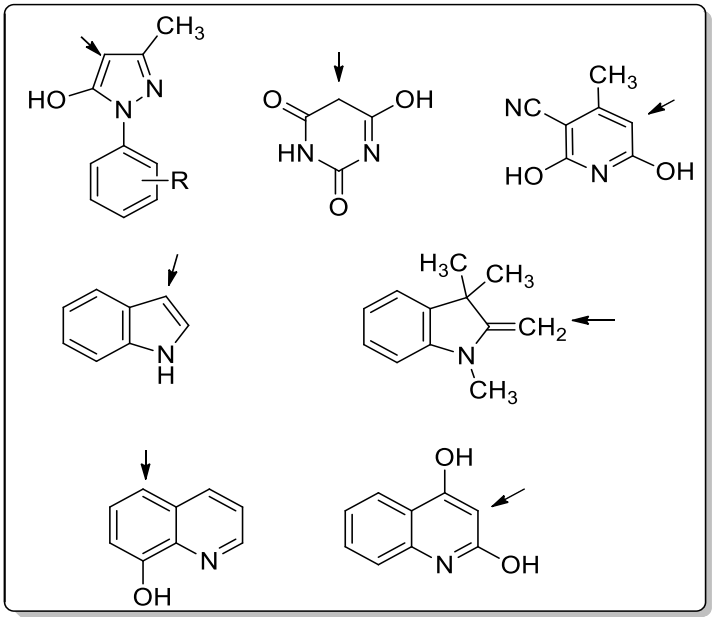


Fig. 9.7. *Componente de cuplare heterociclice*

Compuși cu grupe metilen reactive

Printre compușii cu importanţă industrială sunt derivații N-aceto-acetil ai aminelor aromatice și cei ai ciclohexan-1,3-dionei (***fig. 9.8***).

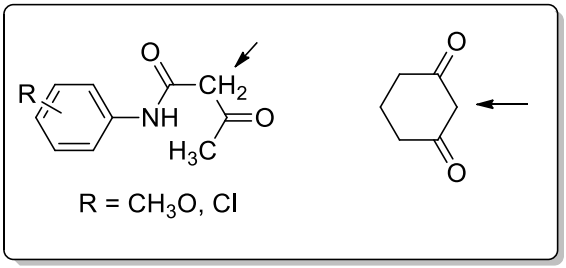


Fig. 9.8. *Componente de cuplare cu hidrogen mobil*

Din materialul expus *supra* putem obsreva o gamă largă atât de diazocomponente, cât și de componente de cuplare, ceea ce a permis sinteza și aplicarea unui număr mare de azocoloranți.

În cazul coloranților azoici heterociclici, aceștia pot fi divizați în două grupe principale: cei derivați din componente diazo heterociclice și cei derivați din componente de cuplare heterociclică. Toate componentele de cuplare care furnizează coloranți azoici comerciali sunt compuși heterociclici cu azot.

Ca exemplu, prezentăm strucura unor coloranți cu conținut de structuri heterociclice care derivă fie prin componenta diazo, fie prin componenta de cuplare (***fig. 9.9***).

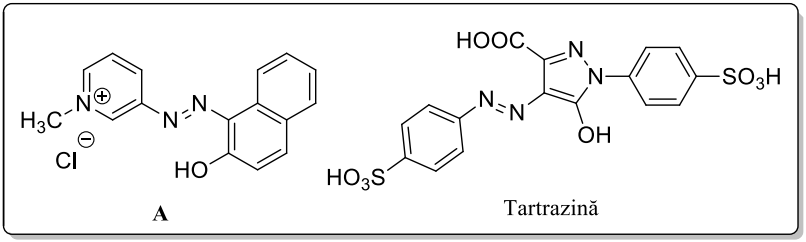


Fig. 9.9. *Structura unor coloranți cu resturi heterociclice*

Colorantul A este recomandat pentru vopsirea părului uman și se sintetizează la cuplarea diazoderivatului din 3-aminopiridină cu naftalen-2-olul, urmată de o cuaternizare cu clorura de metil.

Tartrazina este un colorant galben intens și se prepară din acidul 4-aminobenzensulfonic care se diazotează, iar diazocompusul format este apoi cuplat cu acidul 4,5-dihidro-5-oxo-1-(4-sulfofenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilic. Tartrazina este utilizată ca colorant alimentar.

9.3. Coloranți indigoizi

Indigoul este un colorant natural cunoscut din antichitate, care era extras din frunzele unor plante din genul *Indigofera*. Precursorul indigoului este **indicanul**, o glicozidă care hidrolizează cu ușurință la D-glucoză și **indoxil.** La expunerea la aer indoxilul se oxidează până la colorantul **indigo** (***fig. 9.10***).

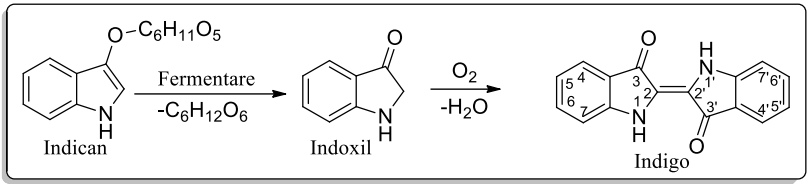


Fig. 9.10. *Structura indigoului și formarea acestuia din indican*

În prezent indigoul se produce sintetic, constituind câteva mii de tone în fiecare an pe plan mondial.

Sunt cunoscute două proceduri de sinteză a acestui colorant.

1. La tratarea anilinei cu acid cloroacetic în prezența bazei rezultă o sare a N-fenilglicinei. La topirea acesteia cu amidura de sodiu la temperaturi de reacție în jur de 220°C se formează indoxilul cu randamente de până la 90% (***fig. 9.11***).

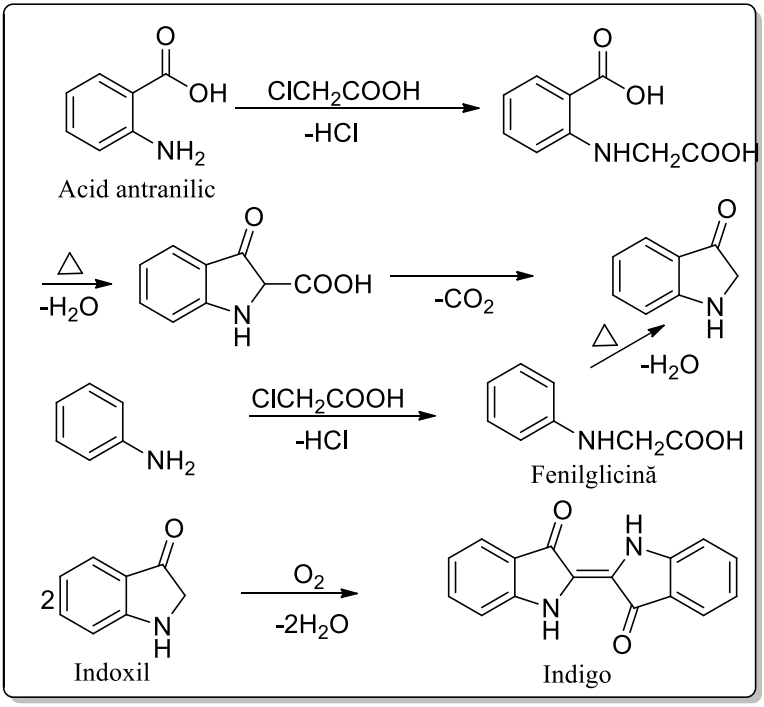


Fig. 9.11. *Sinteza indigoului*

Alt procedeu pornește de la acidul antranilic care este de asemenea tratat cu acidul cloroacetic, iar sarea N-(2-caboxifenil)glicinei în topitură de KOH/NaOH la 200°C formează o sare a acidului indol-2-carboxilic. După hidroliză și decarboxilare, indoxilul format este oxidat la aer pentru a se obține indigo (***fig. 9.11***).

Indigoul este insolubil în medii apoase, de aceea este transformat în leuco indigo solubil prin reducerea lui cu ditionit de sodiu în prezența unei baze alcaline (***fig. 9.12***).

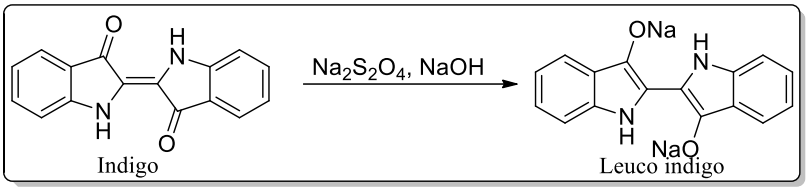


Fig. 9.12. *Reducerea indigoului cu formarea leuco formei*

La sulfonarea indigoului se formează acidul indigo-5,5´-disulfonic, sarea disodică a căruia, cunoscută sub denumirea **indigo carmin,** este utilizată ca colorant pentru alimente, produse cosmetice și farmaceutice.

9.4. Coloranți ftalocianinici

Ftalocianina este un compus aromatic macrociclic, molecula căruia constă din patru unități izoindolice legate de atomi de azot sp^2 hibridizați (***fig. 9.13***). Sistemul conjugat cu 18 electroni π conferă moleculei proprietăți interesante.

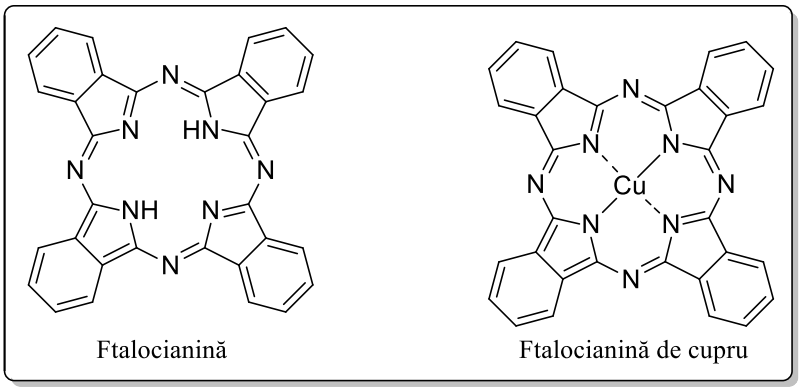


Fig. 9.13. *Structura ftalocianinei și a ftalocianinei de cupru*

Atomii de hidrogen de la azotul pirolic sunt mobili și pot fi substituiți cu cationi metalici pentru a forma compuși complecși colorați foarte stabili care sunt capabili să sublime la temperaturi ridicate.

Marea majoritate a ftalocianinelor metalice sunt rezistente la căldură și oxidare și sunt utilizate ca pigmenți. Ftalocianina de cupru este utilizată pe scară largă ca pigment albastru. De asemenea, ftalocianinele metalice sunt valoroase în cataliză, celule solare organice și în terapia fotodinamică.

Ftalocianinele metalice se formează la încălzirea derivaților acidului ftalic, cum ar fi ftalonitrilul, anhidrida ftalică sau ftalimida în prezența sărurilor metalice (***fig. 9.14***). În cazul anhidridei ftalice reacția se efectuează în prezența ureei.

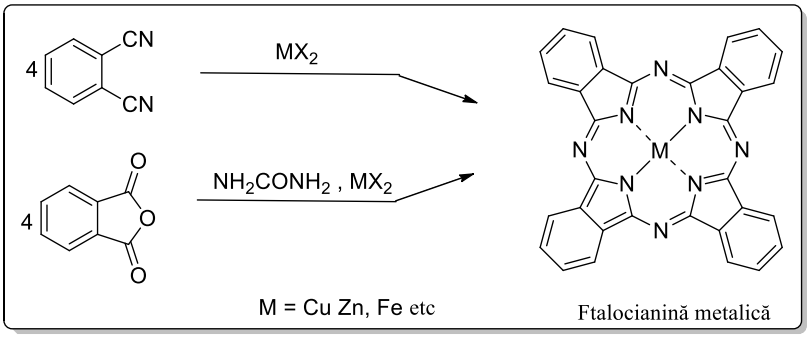


Fig. 9.14. *Sinteza ftalocianinelor metalice*

9.5. Coloranți reactivi

Coloranții reactivi fac posibilă formarea legăturilor covalente cu substratul care urmează să fie colorat în timpul procesului de aplicare. Molecula unui astfel de colorant conține grupe funcționale specifice care pot reacționa cu grupările -OH, -SH și -NH prezente în fibrele textile naturale sau sintetice.

Pentru sinteza unor asemenea coloranți este utilizată 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina, compus cu trei atomi de clor cu o reactivitate diferită. Astfel, la condensarea acestui compus cu coloranți cu gruparea NH_2 rezultă noi coloranți cu resturi clorotriazinice capabile să reacționeze

cu grupele nucleofile prezente în substraturile supuse colorării (***fig. 9.15***).

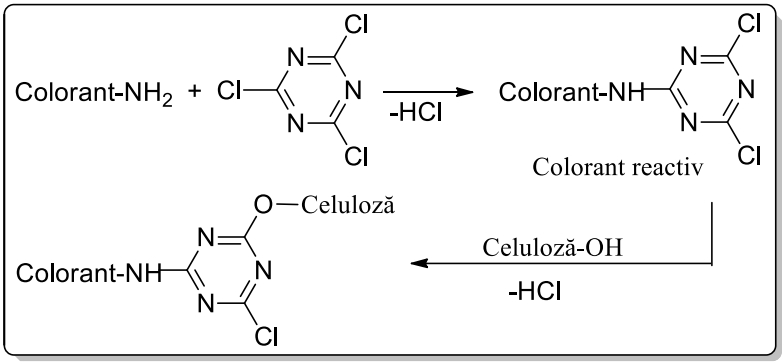


Fig. 9.15. *Sinteza coloranților reactivi pe baza 1,3,5-triclorotriazinei*

Cu scopul de a obține coloranți reactivi au fost propuși și alți derivați polihalogenați ai pirimidinei, pirazinei ș.a. În ***figura 9.16*** sunt prezentate structurile unor coloranți reactivi.

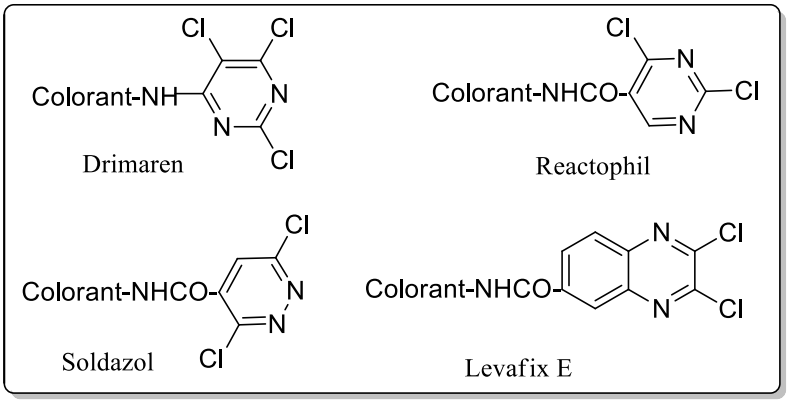
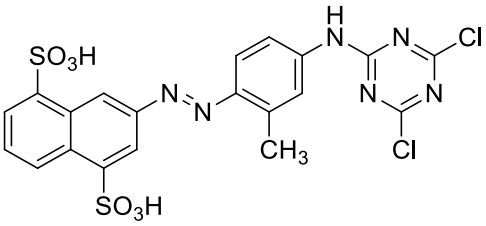


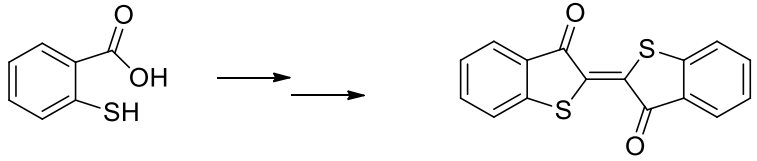
Fig. 9.16. *Structura unor coloranți reactivi pe baza derivaților pirimidinei, pirazinei sau chinoxalinei*

9.6. Exerciții

9.6.1. Utilizând reactivii corespunzători prezintă calea de sinteză a colorantului reactiv cu următoarea structură:



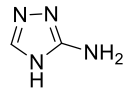
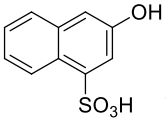
9.6.2. Printr-o analogie cu sinteza indigoului dezvoltă o cale de sinteză a tioindigoului din acidul tiosalicilic:

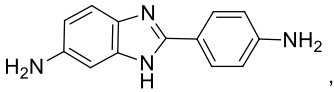
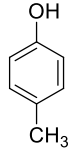


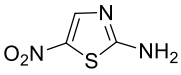
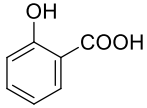
Acid tiosalicilic

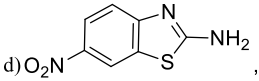
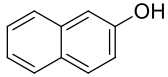
Tioindigo

9.6.3. Prezintă schema reacției de azocuplare cu participarea unei componente diazo heterociclice și a unei componente de cuplare carbociclică:

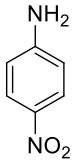
a)  , 

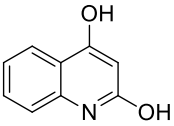
b)  , 

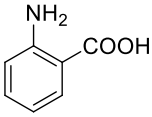
c)  , 

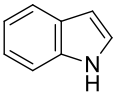
d)  , 

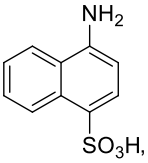
9.6.4. Prezintă schema reacției de azocuplare cu participarea unei componente diazo carbociclice și a unei componente de cuplare heterociclică:

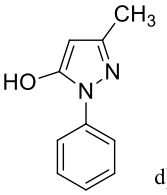
a) 

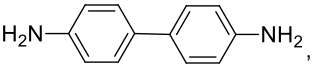
, 

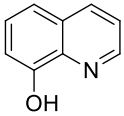
b) 

, 

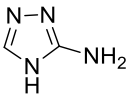
c) 

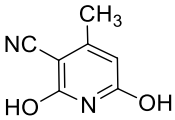


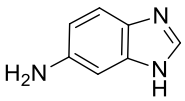
d) 

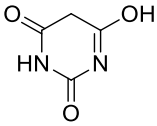
, 

9.6.5. Prezintă schema reacției de azocuplare cu participarea unei componente diazo heterociclice și a unei componente de cuplare heterociclică:

a) 

, 

b) 

, 

9.7. Bibliografie

Hunger K., Mischke P., Rieper W. *Azo Dyes, 1. General*. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2011, pp. 1-20. DOI:10.1002/14356007.a03_245.pub2

Industrial Dyes: Chemistry, Properties, Applications. Ed. Hunger K. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2003. 648 p. ISBN:9783527304264

Levi L., Müller T.J.J. *Multicomponent syntheses of functional chromophores.* Chem. Soc. Rev., 2016, vol. 45, pp. 2825-2846. DOI:10.1039/C5CS00805K

Murphree S.S. *Chapter 2 - Heterocyclic Dyes: Preparation, Properties, and Applications*. Progress în Heterocyclic Chemistry, 2011, vol. 22, pp. 21-58. DOI:10.1016/S0959-6380(11)22002-6

Steingruber E. *Indigo and Indigo Colorants.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2004, pp. 1-10. DOI:10.1002/14356007.a14_149.pub2

Tappe H., Helmling W., Mischke P., Rebsamen K., Reiher U., Russ W., Schläfer L., Vermehren P. *Reactive Dyes.* Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2000, pp. 1-16. DOI:10.1002/14356007.a22_651

Waring D.R. *Heterocyclic Dyes and Pigments.* Comprehensive Heterocyclic Chemistry, New York**:** Pergamon Press, 1984, vol. 1, pp. 317-346. DOI:10.1016/B978-008096519-2.00012-6

Iacob GUȚU

COMPUȘII HETEROCICLICI: SINTEZE, REACȚII ȘI APLICAȚII

Redactare: *Ariadna Strungaru*
Machetare computerizată: *Iacob Guțu*

Bun de tipar *06.11.2024.* Formatul *60×84 1/16*
Coli de tipar *13,5.* Coli editoriale *11,0.*
Comanda *17.* Tirajul *50 ex.*

Centrul Editorial-Poligrafic al USM
str. Al.Mateevici, 60, Chișinău, MD-2009
e-mail: cep1usm@mail.ru; usmcep@mail.ru