

TRATAT ELEMENTAR
DE
CHIMIE ORGANICĂ

NENIȚESCU, C. O. II

434

TRATAT ELEMENTAR DE CHIMIE ORGANICĂ

DE

ACAD. DR. ING. COSTIN D. NENIȚESCU

Profesor la Institutul Politehnic din București
Laureat al Premiului de Stat

Ediția IV

Volumul II



EDITURA TEHNICĂ
BUCUREȘTI, 1958

CUPRINSUL

PARTEA IV

COMBINAȚII CU DOUĂ SAU MAI MULTE GRUPE FUNCȚIONALE DIFERITE (FUNCȚIUNI MIXTE)

I. Combinații cu funcțiunea halogen și nitro, alături de alte funcțiuni 1—18

1. Halogeno-alcooli (Halohidrine) (1).
2. Halogeno-fenoli (3).
3. Halogeno-aldehide și halogeno-cetone (5).
4. Halogeno-acizi (8). Metode de preparare (8). Înșușiri (10). Reprezentanți mai importanți ai clasei (12).
5. Acizi fenol-sulfonici. Nitro-fenoli (13). Combinații moleculare de adiție ale nitro-derivaților (17).

Relații între structura și reactivitatea moleculelor organice 18—46

A. Relații între structura și tăria acizilor și a bazelor (20). Acizi monocarboxilici saturați (20). Acizi nesaturați (22). Fenoli și amine aromatice. Acizi benzoici substituiți (23). Orto-efecte. Efecte sterice (26).

B. Orientarea substituției în nucleul aromatic (27). Istoric (27). Metode de observație și rezultatele lor (29). Mecanismul orientării substituției în nucleul benzenic (31). Recapitulare (37). Reactivitatea diferitelor poziții din nucleu (38). Substituția nucleofilă a nucleului aromatic (40). Substituția homolitică a nucleului aromatic (44).

C. Reacții în catena laterală (45).

II. Acizi aldehidici și acizi cetonici 47—105

1. Acizi α -aldehidici și α -cetonici (47). Acizi α -cetonici (48). Acizi α -cetonici dicarboxilici (51).

2. Acizi β -aldehidici și β -cetonici (51). Reacții de condensări de esteri (52). Mecanismul reacțiilor de condensări de esteri (58). Alte reacții de formare ale esterilor β -cetonici și ale β -dicetonelor (61). Tautomeria esterilor β -cetonici și a β -dicetonelor (62). Combinațiile cu metale ale esterilor β -cetonici și ale compușilor asemănători (66). Reacțiile esterilor β -cetonici și ale β -dicetonelor (72). Reprezentanți mai importanți ai clasei (78). β -Dicetone (82). Esterii acizilor β -aldehidici și β -aldo-cetone (83).

Despre tautomerie și fenomene înrudite (83). Definiții. Istoric (83). Dublă reactivitate (86). Enoli și anioni ca intermediari în reacțiile cetonelor simple (87). Studiul catalizei (90). Pseudo-acizi (92). Prototropie (93). Grupe activante în reacții prototropice (94). Influența structurii asupra echilibrului ceto-enolic (99).

3. Acizi aldehidici și cetonici superiori (102). Metode generale de preparare (102). Acizi γ -cetonici (103). Acidul *o*-ftal-aldehidic (104).

III. Hidroxi-acizi 106—195

1. Acizi-alcooli (106). Însușiri (108). Reprezentanți mai importanți ai clasei (111).

Monohidroxi-acizi monocarboxilici (111). Hidroxi-acizi di- și policarboxilici (114).

Lactone (120). β -Lactone (120). γ - și δ -Lactone (121). Lactone macrociclice (123); Ftalide (124).

Epoxi-acizi (Acizi glicidici) (126).

Derivați ai hidroxi-acizilor conținând sulf (127).

Stereochimie (partea II-a) (128). Amestecuri racemice și compuși racemici (128). Separarea (scindarea) racemicilor în antipozii optici (129). Racemizarea (132). Transformarea asimetrică (134). Sinteze asimetrice (135). Inversia configurației în substituțiile alifatiche nucleofile (Inversia Walden) (140). Configurații relative și absolute. Serii sterice (147). Efecte de vecinătate în reacții de substituție (152). Efecte de conformație (155). Împiedecare sterică (156). Stereochimia reacțiilor de adădire la legătura triplă (162). Stereochimia reacțiilor de adădire la legătura dublă (164). Stereochimia reacțiilor de eliminare (168). Interconvertirea izomerilor *cis-trans* (170).

2. Acizi fenolici (173). Metode de preparare (173). Însușiri (176). Derivați mai importanți (177). Acizi dihidroxi-benzoici (178). Acizi trihidroxi-benzoici (180). Acizi hidroxi-cinamici și derivații lor (181). Depside (183).

Taninuri naturale și sintetice (185). Derivați ai acidului galic, componente ale taninurilor (187). Galotaninuri (188). Elagotaninuri (190). Tăbăcirea pielei (192). Taninuri sintetice (193).

IV. Hidroxi-aldehide și hidroxi-cetone 195—349

1. Monohidroxi-aldehide și monohidroxi-cetone (195). α -Hidroxi-aldehide (196). α -Hidroxi-cetone (197). Însușirile compușilor α -hidroxi-carbonilici (200). β -Hidroxi-aldehide (aldoli) și β -hidroxi-cetone (cetoli) (204). γ - și δ -Hidroxi-aldehide și cetone (205).

2. Hidrați de carbon (207).

A. Monozaharide (207). Structura monozaharidelor (210). Însușiri fizice (220). Reacții și derivați (220). Reacții și interconversie ale monozaharidelor (235). Stabilirea configurației sterice a monozaharidelor (239). Monozaharide mai importante. Trioze (243). Pentoze (244). Hexoze (246). Transformări biochimice ale monozaharidelor (249). Sinteze totale (chimice) ale monozaharidelor (263). Fotosinteza hidraților de carbon în plante (265).

B. Compuși înrudiți cu monozaharidele (269). Tetrize, pentite și hexite (269). Glicozide naturale (272). Acidul ascorbic (vitamina C) (275). Hexozamine (277).

C. Oligozaharide (279). Structura dizaharidelor (280). Carbohidrazele și determinarea configurației legăturii glicozidice (285). Sinteze chimice ale dizaharidelor (287). Sinteze enzimatică ale glicozidelor și dizaharidelor (289). Oligozaharide mai importante (290). Trizaharide și tetrazaharide (292).

D. Polizaharide (293). Celuloza (293). Structura celulozei (294). Însușiri fizice și reacții (302). Tehnologia celulozei și a derivaților ei (306).

Lignina (311).

Amidonul și glicogenul (314). Izolare. Aspect (314). Amiloza și amilopectina (315). Structura amidonului (316). Hidroliza enzimatică a polizaharidelor de tipul amidonului (321). Sinteze enzimatică ale polizaharidelor din clasa amidonului (323).

E. Alte polizaharide naturale (326). Pentozani (326). Hexozani (326). Poliuronide (329). Polizaharide conținând azot (331). Polizaharide cu resturi de sulfat (332).

3. Aldehide și cetone fenolice (332). Însușiri (335). Reprezentanți mai importanți ai clasei (336). Cetone fenolice (336).

4. Tropolone, tropona și ionul de tropiliu (339). Tropolone (339). Tropona. Ionul de tropiliu (345). Benzotropolone (347).

V. Combinații cu funcțiuni azotate alături de alte funcțiuni 349—480

1. Amino-alcooli (349). Halogeno-alchil-amine și etilen-imine (350). Amino-alcooli N-alchilați (352). Sfingosina (353). Efedrina (353). Cloromicetina (Cloramfenicol) (354).

2. Amino-fenoli (356). Metode de preparare (356). Însușiri (356). Eterii amino-fenolilor (358). Diazo-fenoli sau chinon-diazide (358). Hidroxi-derivați naturali ai fenil-etil-aminei (358).

3. Amino-aldehide și amino-cetone (361).

4. Amino-acizi (363). Amino-acizi naturali (363). Sinteze de amino-acizi (365). Însușirile fizice, structura și electrochimia amino-acizilor (378). Reacții și derivați (382). Stereochimia aminoacizilor (388). Biochimia amino-acizilor (391). Reprezentanți mai importanți ai clasei (397). Glicocolul (397). L(+)-Alanina (399). Acidul asparagic și acidul glutamic (400). Serina (401). Tirosina (401). Cisteina și cistina (405). Metionina (406). Penicilamina (407). Ornitina și arginina (407). Triptofanul (408). Amino-acizi aromatiți (409).

Peptide (410). Sinteze de peptide (410). Însușiri (414). Peptide din proteine (414). Polipeptide naturale (414).

Proteine (417). Clasificarea sumară a proteinelor (418). Izolare și purificare (419). Compoziția proteinelor (421). Structura polipeptidică a proteinelor (424). Hidroliza enzimatică a proteinelor (427). Greutățile moleculare ale proteinelor (429). Structura proteinelor (433). Proteinele ca amfioni (435). Conformația moleculelor proteinelor (436). Denaturarea proteinelor (441). Reacții de recunoaștere și dozare (443). Din biochimia proteinelor (444). Proteine mai importante (445). Proteine solubile (445). Proteine insolubile (scleroproteine) (451). Proteine conjugate sau proteide (453). Virusuri (456).

5. Nitro-derivați și acizi sulfonici ai aminelor aromatice (457). Nitro-aniline (457). Acizi sulfonici ai anilinei (459). Sulfanil-amide (sulfamide) cu acțiune antimicrobiană (461).

6. Hidroxi-azo- și amino-azo-derivați aromatiți (Coloranți azoici) (462). Intermediari în industria de coloranți azoici (464). Coloranți azoici (464). Coloranți monoazoici bazici (466). Coloranți monoazoici acizi (466). Coloranți disazoici și polikisazoici (467). Coloranți azoici de mordanți (471). Coloranți azoici de dezvoltare (475). Generalități despre coloranți și despre procedeele de colorare (476).

VI. Chinone și coloranți chinonici 480—584

1. Chinone (480). Chinone mai importante (481). Chinhidrone (484). Potențialul redox al chinonelor (485). Reacțiile chinonelor (489). Tautomeria benzoido-chinoidă (495). Despre indicatori (499).

2. Hidroxi-chinone (501). Hidroxi-*p*-benzochinone (501). Hidroxi-naftochinone (504).

3. Chinon-imine. Indofenoli și indamine. Semichinone (506). Indofenoli și indamine (507). Semichinone (511).

4. Coloranți oxazini, tiazini și fenazini (coloranți azinici) (516). Istoric (517). Coloranți oxazini (517). Coloranți tiazini (518). Coloranți fenazini (519). Coloranți de sulf (521).

5. Metilen-chinone (chino-metani). Coloranți difenil- și trifenil-metani (523). Tetrafenil-chino-dimetanul (524). Coloranți difenil-metani (525). Coloranți trifenil-metani (526). Coloranți trifenil-metani bazici, cu doi auxocromi (529). Coloranți trifenil-metani acizi (533). Ftalcine (533). Coloranți xantenici și acridinici (534).

6. Antrachinona și coloranți antrachinonici (537). Derivați substituți ai antrachinonei (539). Coloranți antrachinonici (540). Coloranți antrachinonici acizi și coloranți pentru unele fibre artificiale și sintetice (543). Coloranți antrachinonici de cadă (544)

Relații între culoarea și structura combinațiilor organice (549). Culoarea ca fenomen subiectiv (549). Spectre de absorbție (550). Terminologie (552). Teorii chimice clasice ale culorii (552). Absorbția luminii în sisteme cromofore nesaturate (559). Sisteme cromofore cu conjugare $p-\pi$. Grupe auxocrome (568). Sisteme cromofore ionice (570). Clasificarea coloranților (573). Coloranți cu sistem cromofor ionic (573). Coloranți cu sistem cromofor neionic (581).

Partea V

COMBINAȚII HETEROCICLICE CU CARACTER AROMATIC

Structura și caracterul chimic general al combinațiilor heterociclice. 585—591

I. Inele de cinci atomi, mono-heteroatomice 592—656

1. Grupa furanului (592). Nomenclatură (592). Metode de preparare (592). Proprietăți. Reacții (593). Derivați hidrogenați ai furanului (599). Cumarona (Benzo-furanul) (601). Difenilen-oxidul (602).

2. Grupa tiofenului (602). Metode de preparare (603). Proprietăți și reacții (603). Tionaftenul (benzo-tiofenul) (607).

3. Grupa pirolului (608). Pirolul (608). Origine și sinteze (608). Însușiri și reacții (610). Derivați hidrogenați ai pirolului (614). Dipiril-metani și coloranți dipiril-metani (615). Coloranți cu patru cicluri pirolice (617). Colorantul singelui (620). Alte hemine naturale (623). Porfirine naturale. Sinteza și degradarea hemului în organism (625). Clorofila (627). Porfirinele din petrol și din bitumurile naturale (630).

4. Grupele indolului, carbazolului și izoindolului (631). Metode de preparare (631). Însușiri, reacții și derivați (634). Metil-indoli (636). Derivați ai indolului (636). Indolerine (639). Indoline (642). Oxindoli (643). Indoxili (644). Isatina (645). Indigoul (647). Coloranți înrușiți cu indigoul. Indigoide (651). Grupa carbazolului (652). Grupa izoindolului (654).

II. Inele de cinci atomi, poli-heteroatomice 656—677

Grupa oxazolului (657). Grupa izoxazolilor (658). Grupa tiazolului (659). Penicilina (659). Benzotiazolul (660). Grupa imidazolului (662). Tautomeria imidazolilor (664). Imidazoli mai importanți (665). Grupa benzimidazolului (667). Grupa pirazolului (668). Derivați hidrogenați ai pirazolului (670). Grupa indazolului (673). Grupa oxadiazolilor sau furodiazolilor (673). Grupa triazolilor (674). Benzotriazolul sau azimido-benzenul (675). 1, 2, 4- și 1, 3, 4-Triazolii sau triazolii simetrici (675). Combinații mezoionice (675). Grupa tetrazolului (676).

III. Inele de șase atomi, mono-heteroatomice 677—735

1. Pirani, pirone și săruri de piriliu (677). Pirone (679). Dihidro-pirani (683).

2. Grupa benzopiranului (684). Principalele tipuri (684). Grupa cumarinei (685). Grupa cromonei și a flavonei (686). Săruri de benzopiriliu și cromenoli (689). Derivați hidrogenați ai benzopiranului. Catechine (692).

3. Grupa xantenei (694).

4. Grupa piridinei (698). Obținerea piridinei și a alchilpiridinelor (698). Însușiri și structură (700). Nitrarea și sulfonarea piridinei (702). Derivați halogenați ai piridinei (703). Amino-piridine (704). Hidroxi-piridine. Piridone (706). Deschiderea ciclului piridinic (708). Reacțiile alchil-piridinelor (709). Acizi din grupa piridinei (711). Piridoxina și produși naturali înrudiți (713). Dipiridili (714). Derivați hidrogenați ai piridinei (714).

5. Grupa chinolinei (717). Metode de sinteză ale nucleului chinolinic (717). Însușiri și reacții (721). Derivați cuaternari ai chinolinei (723). Acizi din grupa chinolinei (725). Medicamente antimalarice (725). Coloranți din grupa chinolinei (726). Derivați hidrogenați ai chinolinei (728).

6. Grupa izochinolinei (729). Însușiri (730).

7. Acridina, fenantridina și compuși heterociclici înrudiți (731). Fenantridina (733). Fenantrolina (734).

3. Compuși biciclici cu un atom de azot comun (734).

IV. Inele de șase atomi, poli-heteroatomice 735—797

1. Oxazine și tiazine (735). Fenoxazina (735). Fenotiazina (736).

2. Piridazine, pirazine, triazine și tetrazine (737). Piridazina (1,2-diazina) (737). Benzo-piridazine (738). Pirazina (1,4-diazina) (738). Chinoxalina (741). Fenazina (741). Triazine (743). Tetrazine (744).

3. Grupa pirimidinei (744). Metode sintetice în grupa pirimidinei (745). Însușiri și structură (747). Comportarea hidroxi- și amino-pirimidinelor (748). Uracilul și derivații săi (750). Acidul barbituric și derivații săi (751). Alofanul și compuși înrudiți (752). Aneurina sau tiamina (vitamina B₁) și cocarboxilaza (753). Grupa chinazolinei (755).

4. Grupa purinei (755). Degradarea oxidativă a acidului uric (756). Sinteze (757). Transformări reciproce ale purinelor (759). Reprezentanți mai importanți ai grupei purinelor (761). Acizi nucleici (763). Mono- și di-nucleotide necombinate cu funcțiuni de coenzime (767). Acizii adenosin-5-mono-, di- și trifosforici (767). Codehidrazele I și II. (769). Coenzima A (771).

5. Grupa pteridinei (773). Acidul pteroil-glutamic și compuși înrudiți (774). Riboflavina (vitamina B₂) și nucleotidele flavinice (776).

Enzime și reacții enzimatică (779). Scurt istoric (779). Natura proteică a enzimelor (780). Acțiunea catalitică a enzimelor (781). Clasificarea enzimelor (791). Principalele enzime (792). Hidrolaze (792). Enzimele reacțiilor de adiție și eliminare (792). Isomeraze (793). Transferaze (793). Oxidaze (794).

Partea VI

DOUĂ CLASE DE PRODUSI NATURALI

A. Produsi naturali cu schelet polizopentanic 798—932

I. Terpenoide 800—859

1. Monoterpenoide aciclice (802). Hidrocarburi (802). Alcooli și aldehide cu o singură dublă legătură (802). Alcooli și aldehide cu două duble legături (803). Structura și comportarea chimică a terpenoidelor aciclice (805). Ciclizarea terpenoidelor aciclice (806).

2. Terpenoide monociclice (809). Terpeni monociclici (810). Structura terpenoidelor monociclice (811). Alcooli din grupa terpenoidelor monociclice (816). Dioli, oxizi și peroxizi (818). Cetone din grupa monoterpenoidelor monociclice (820).

3. Monoterpenoide biciclice (822).	
Grupa tuianului (823).	
Grupa caranului (824).	
Grupa pinanului (826).	
Grupa camfanului și a izocamfanului (829). Hidrocarburi și compuși halogenați din grupa camfanului și a izocamfanului (829). Alcoolii din grupa camfanului și izocamfanului. Borneolii (833). Configurații sterice (834). Transpoziția Wagner-Meerwein (836).	
Grupele fenchanului și izobornilanului (844).	
4. Sesquiterpenoide (844). Sesquiterpenoide aciclice (845). Sesquiterpenoide ciclice (846). Sesquiterpenoide monociclice (846). Sesquiterpenoide biciclice și triciclice (847). Azulene (851).	
5. Diterpenoide. Triterpenoide (858). Fitolul (854). Vitamine cu un rest de fitol (854). Acizii din rășinile de conifere (856). Triterpenoide (857). Triterpenoide ciclice (858).	
II. Carotinoide	859—874
Hidrocarburi carolinoidice (860). Xantofile (866). Oxizi, din grupa carotinoidelor (868). Cetone din grupa carotinoidelor (869). Acizi din grupa carotinoidelor (871). Izomeria <i>cis-trans</i> la carotinoide (872). Vitamina A (872).	
III. Steroide	875—913
1. Steroli și acizi biliari (877). Stereoizomeria sterolilor (877). Acizi biliari (880). Structura colesterolului și a acizilor biliari (881). Fitosteroli, micosteroli, steroli marini (889). Vitamina D (890). Biosinteza sterolilor (892).	
2. Hormoni sexuali (894).	
Oestrogeni (895).	
Androgeni (900).	
Gestogeni (903).	
3. Hormoni adrenocorticali (905). Compuși cu activitate adrenocorticală (906).	
4. Glicozele cardiotonice, veninul broaștei rîtoase, saponine (909). Glicozide cardiotonice (909). Glicozidele din ceapa de mare (911). Veninul broaștei rîtoase (911). Saponine steroidice (912).	
IV. Politerpenoide	913—932
Varietăți tehnice de cauciuc (914). Structura cauciucului (914). Însușirile cauciucului (917). Vulcanizarea cauciucului (921). Despre tehnologia cauciucului (922).	
Cauciuc sintetic (924). Istoric (924). Materii prime (924). Metode de polimerizare și produși (927). Cauciucuri sintetice pentru scopuri speciale (930).	
B. Alcaloizi	933—1001
Istoric și definiție (933). Răspindire și biogeneză (934). Stare naturală, izolare (935).	
1. Alcaloizi cu nucleu pirolidinic (936).	
2. Alcaloizi cu nucleu piperidinic sau piridinic (936). Alcaloizii din cucută (936). Alcaloizii monociclici din scoarța rădăcinii de rodu (938). Alcaloizii din <i>Lobelia inflata</i> (938). Alcaloizii din nuca de betel (939). Alcaloidul din ricin (940).	

3. Alcaloizi cu un inel piridinic legat de un inel pirolidinic sau piperidinic (941).
4. Alcaloizi cu inele pirolidinice și piperidinice condensate (945). Alcaloizi din grupa tropanului (945). Alcaloizii din solanacee (945). Alcaloizii din frunzele de coca (949). Stereochimia alcaloizilor din grupa tropanului (951). Alcaloizii din rădăcina de rodiu (954).
5. Alcaloizii cu nucleu chinolinice și chinuclidinice (955). Alcaloizii din coaja de cincona (955). Structură (955). Sinteze (959). Stereochimia alcaloizilor din grupa chininei (962).
6. Alcaloizi cu nucleu izochinolinic (964). Alcaloizii de anhalonium (964). Alcaloizii din opiu (965). Alcaloizi cu nucleu 1-benzil-izochinolinic (965). Alcaloizi cu nucleu 1-ftalid-izochinolinic (967). Alcaloizi din grupa berberinei (970). Alcaloizii din grupa morfinei (973).
7. Alcaloizi cu nucleu indolic (979). Alcaloizii din sămînța de calabar (979). Alcaloizii din ergot (980). Alcaloizii cu nucleu carbolinic (983). Alcaloizii cu nucleu yohimbanic (984).
8. Alcaloizii cu nucleu imidazolic (990). Alcaloizii de jaborandi (990).
9. Alcaloizi cu nucleu pirolizidinic (992). Structura necinelor (993). Structura acizilor necici (995). Structura alcaloizilor (997).
10. Alcaloizi cu nucleu chinolizidinic (998).

PARTEA IV

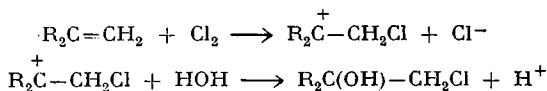
COMBINAȚII CU DOUĂ SAU MAI MULTE GRUPE FUNCȚIONALE DIFERITE (FUNCȚIUNI MIXTE)

I. COMBINAȚII CU FUNCȚIUNEA HALOGEN ȘI NITRO, ALĂTURI DE ALTE FUNCȚIUNI

Combinatiile care conțin în moleculă două grupe funcționale identice, de ex. două duble legături, două grupe hidroxil sau carbonil, au unele însușiri deosebite față de ale combinațiilor cu o singură grupă funcțională. Numeroase substanțe de acest fel au fost descrise în volumul I. Este firesc ca existența mai multor *grupe funcționale diferite*, în aceeași moleculă, să provoace apariția unor însușiri cu totul noi. Descrierea combinațiilor cu asemenea *funcțiuni mixte* formează obiectul capitoului de față și al celor următoare.

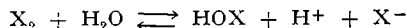
1. HALOGENO-ALCOOLI (HALOHIDRINE)

1,2-Halogeno-alcooli sau *halohidrinele* se obțin prin reacția dintre olefine și clor, brom sau iod, în prezența apei în exces (iar în cazul iodului și în prezență de oxid de mercur, pentru captarea ionului de iod) :



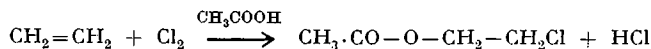
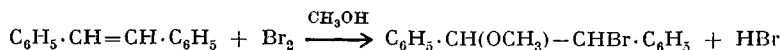
Alături de halohidrină se mai obțin și mici cantități din produsul de adădire al halogenului la olefină.

Se admitea înainte că, în reacția aceasta, se formează ca intermediar acidul hipohalogenos, prin reacția dintre halogen și apă :



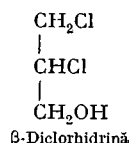
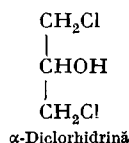
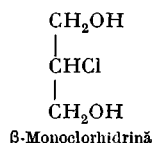
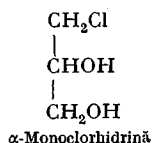
și că acest acid se adădonează la olefină (I, pag. 207). Dacă acesta ar fi mecanismul real, ar trebui ca mărirea concentrației ionilor de hidrogen din soluție să micșoreze viteza reacției de formare a halohidrinei. Experiența arată însă că viteza acestei reacții este independentă de aciditatea mediului (I, pag. 332). Creșterea concentrației în ioni de halogen mărește însă, după cum este și de prevăzut, proporția de dihalogeno-parafină.

Dacă se înlocuiește apa, în reacția dintre olefină și halogen printr-un alcool sau un acid carboxilic, se obține un eter sau un ester al halohidrinei :



O altă metodă pentru prepararea halohidrinelor constă în tratarea alcoolilor polihidroxilici cu acizii clorhidric, bromhidric sau iodhidric, la cald. Din glicol și acid clorhidric se formează etilenclorhidrina (I pag. 364).

Metoda aceasta servește, în special, la prepararea halohidrinelor polioliilor, de ex. ale glicerinei. Prin tratarea acestui triol cu acid clorhidric, în soluție apoasă concentrată, se obține *α-monoclorhidrina*. Izomerul acestei substanțe, *β-monoclorhidrina*, se formează (alături de izomerul *α*) din alcool alilic (I, pag. 359) prin adădire de acid hipocloros. *α-Diclorhidrina* se obține din glicerină, prin saturare cu acid clorhidric gazos, iar *β-diclorhidrina* din alcool alilic prin adădirea clorului.

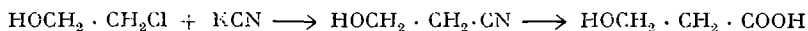


Structura monoclorhidrinelor a fost stabilită prin reducere cu amalgam de sodiu : izomerul *α* se transformă, prin această reacție, în propilen-glicol, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, iar izomerul *β* în 1,3-propan-diol, $\text{HOCH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$. Structura *β*-diclorhidrinei decurge clar din reacția ei de formare.

Clorhidrinele se mai pot obține și din etilen-oxizi cu acid clorhidric (I, pag. 411), iar iodhidrinele din clorhidrine și iodură de potasiu (I, pag. 333).

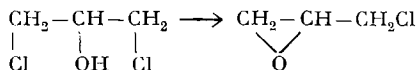
Halohidrinele sînt lichide. Cele conținînd o singură grupă OH pot fi distilate la presiunea normală (etilen-clorhidrina, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, p.f. 129°), iar cele cu două grupe OH, numai în vid. În apă, halohidrinele se dizolvă ușor sau se amestecă în orice proporție.

Grupa hidroxil și atomul de halogen din halohidrine arată reactivitate normală. Din etilen-clorhidrină și cianură de potasiu se obține nitrilul acidului *β*-hidroxi-propionic sau acidul hidracrilic, din care, prin hidroliză, se formează acest acid :

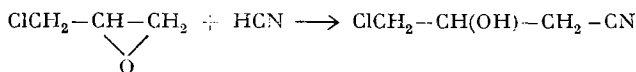


O reacție caracteristică a halohidrinelor, cu grupele hidroxil și halogen învecinate, este eliminarea de hidracid sub influența hidroxizilor

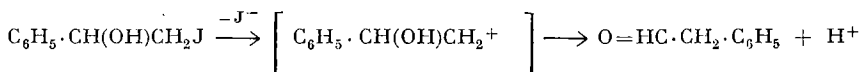
alcalini și alcalino-pământoși. Din etilen-clorhidrină se formează în această reacție etilen-oxidul, descris mai înainte (I, pag. 410). Prin aplicarea procedurii la diclorhidrine, se obține *epiclorhidrina*.



Epiclorhidrina este un ulei insolubil în apă, cu miros dulceag și p.f. 118°. Comportarea chimică se aseamănă cu a etilen-oxidului. Cu acid clorhidric conc. trece în α -diclorhidrină, iar cu acid cianhidric dă nitrilul unui hidroxi-halogeno-acid :



La iodhidrine, eliminarea acidului iodhidric este însoțită uneori de o transpoziție intramoleculară, cu formarea unei aldehide (Tiffeneau, 1907), de ex. în cazul iodhidrinei stirenilui :



Reacția aceasta are loc sub influența nitratului de argint sau de mercur, care extrag ionul de iod formînd cu el o iodură insolubilă. În cationul format astfel se produce apoi migrarea grupei fenil, conform mecanismului discutat în alt loc (I, pag. 374, 383).

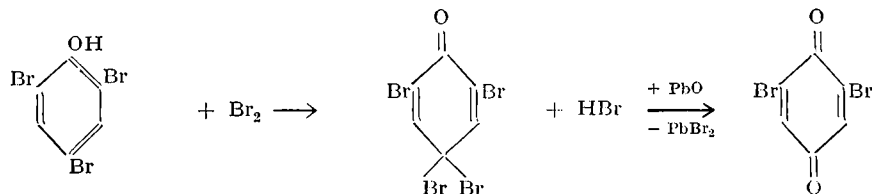
2. HALOGENO-FENOLI

Prin clorurarea directă a fenolului dizolvat în acid acetic glacial sau în cloroform se obține un amestec de *o*-clor-fenol și *p*-clor-fenol. La fel se comportă fenolul și la bromurare (I, pag. 390). Cu cantități mai mari de halogen, se obțin derivații 2,4-dihalogenati și 2,4,6-trihalogenati. Continuînd halogenarea în prezența unui catalizator, cum este SbCl_5 , se poate introduce un al patrulea și un al cincilea atom de halogen, în pozițiile 3 și 5, înlocuindu-se astfel toți atomii de hidrogen ai nucleului.

Pentru a obține *o*-clor-fenolul, liber de izomerul *para*, se sulfonează întii fenolul și se clorează acidul *p*-fenol-sulfonic obținut; grupa sulfonică se elimină cu vapori de apă supraîncălziți (I, pag. 425).

După cum s-a arătat mai înainte (I, pag. 390) ionul de fenoxid reacționează mai ușor cu halogenii decît fenolul liber. Prin tratarea unei soluții diluate de fenol în apă sau unei soluții de fenoxid de sodiu cu apă de brom, se formează instantaneu 2,4,6-tribrom-fenolul, sub formă unui precipitat alb care servește la recunoașterea și la dozarea fenolului.

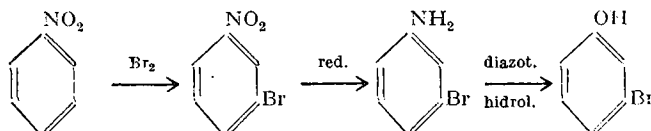
Cu un exces de apă de brom, în soluție diluată, se formează „tribrom-fenol-bromul”, o substanță care nu mai are caracter aromatic, ci este un chinol (I, pag. 462):



Structura tribrom-fenol-bromului se deduce din reacția cu oxidul de plumb, care duce la dibrom-chinonă. După cum se vede, la bromurarea ionului de fenoxid, al patrulea atom de brom nu intră în poziția *meta*, ca în fenolul liber, ci reacționează în alt mod. Acidul sulfuric concentrat produce o izomerizare a tribrom-fenol-bromului, cu formare de 2,3,4,6-tetrabrom-fenol.

Iodul nu reacționează direct cu fenolii. Dacă se tratează însă fenolul, în soluție alcalină, cu iod și iodat alcalin, și se acidulează această soluție, se obține un amestec de *o*- și *p*-iod-fenol, alături de derivații di- și tri-iodurați. La același rezultat se ajunge și tratând fenolul cu iod, în prezența oxidului de mercur. Rolul agentului oxidant este de a îndepărta acidul iodhidric format în reacția de substituție.

Halogeno-fenoli puri se obțin din halogeno-amine aromatice sau din amino-fenoli, prin diazotare și înlocuirea grupei diazo cu hidroxil sau halogen (I, pag. 486—87). *m*-Brom-fenolul se obține pe următoarea cale ocolită:



Monoclor- și monobrom-fenolii sînt substanțe lichide sau solide, cu puncte de topire scăzute, distilabile (*o*-clor-fenolul, p.t. 9°, p.f. 176°; *p*-clor-fenolul, p.t. 43°, p.f. 217°). Clor-fenolii au un miros puternic, neplăcut și foarte persistent.

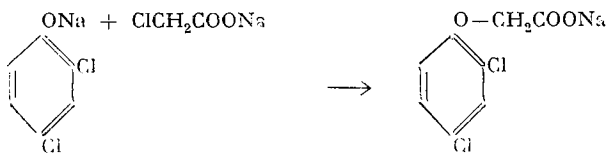
Halogeno-fenolii sînt acizi mai puternici decît fenolii simpli. Ei descompun carbonatul de sodiu, spre deosebire de fenoli (I, pag. 388). Reacția servește pentru separarea halogeno-fenolilor de fenolul neintrat în reacție, în reacțiile de halogenare directă ale fenolului, descrise mai sus.

Prin topirea halogeno-fenolilor cu hidroxizi alcalini se obțin fenoli dihidroxilici; astfel, din *o*-clor-fenol se formează pirocatechina (I, pag. 393). Cînd această reacție este efectuată la temperatură ridicată, grupa hidroxil nu mai intră în locul atomului de halogen, ci toți trei clor-fenolii dau resorcină. (Despre mecanismul acestei reacții v. pag. 42).

Unii dintre fenolii halogenați sînt antiseptici foarte eficace. În special servesc în acest scop *p*-clor-*m*-cresolul și *p*-clor-xilenolul-sim (3,5-dimetil-4-clor-fenolul).

Pentaclor-fulolul (p.t.189°) este un fungicid puternic, folosit la conservarea lemnului. Se obține din hexaclor-benzen, prin hidroliză cu hidroxid de sodiu.

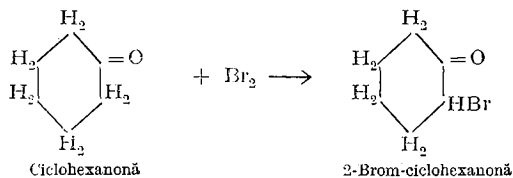
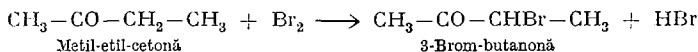
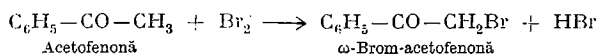
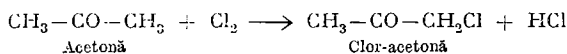
Un derivat din această clasă, cu aplicații importante, este *acidul 2,4-diclor-fuloxi-acetic*, numit și „2,4-D”, care se obține ușor din 2,4-diclor-ful și acid clor-acetic, în soluție alcalică :



Acest compus servește ca herbicid selectiv, în agricultură, fiindcă are proprietatea de a omorî dicotiledonatele (din care fac parte majoritatea buruienilor, fără a vătăma monocotiledonatele (graminee, cereale). Se aplică prin stropirea unei soluții foarte diluate a sării de sodiu.

3. HALOGENO-ALDEHIDE ȘI HALOGENO-CETONE

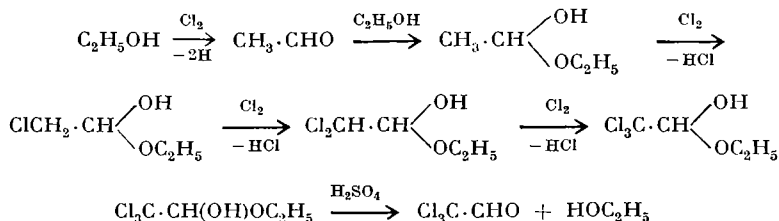
1. *a.* Prin halogenare directă se pot introduce atomi de clor, brom sau iod în moleculele aldehydelor și cetonelor în poziția α față de grupa carbonil :



Reacțiile formulate mai sus au loc sub influența catalizatorilor acizi (de obicei în soluție apoasă). Cu un exces de halogen se obțin derivați dihalogenați, trihalogenați și polihalogenați. În prezența catalizatorilor bazici se formează direct compușii trihalogenați de tipul $\text{R}\cdot\text{CO}\cdot\text{CCl}_3$, care suferă însă ușor reacția haloformă, sub acțiunea bazelor tari (v. pag. 7). (Despre mecanismul reacțiilor de halogenare ale cetonelor, precum și despre mecanismul diferit al acestor reacții în cataliza acidă și bazică, v. cap. „Despre tautomerie și fenomene înrudite”, pag. 88).

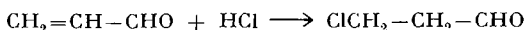
b. Aldehidele alifatiche inferioare reacționează energic cu clorul și bromul, de aceea se utilizează, ca materii prime în reacțiile de halogenare, polimerii lor mai puțin reactivi. Astfel pentru obținerea brom-acetaldehidei se pornește de la para-acetaldehidă (I, pag. 572). Clorurarea acetaldehidei se efectuează cel mai bine în prezența unui acid tare (clorhidric, sulfuric), care polimerizează întâi aldehida la para-acetaldehidă. După cantitatea de clor introdusă se pot obține clor-acetaldehida, diclor-acetaldehida sau cloralul.

Un procedeu vechi (Liebig) dar încă mult utilizat constă în clorurarea etanolului. Se formează întâi acetaldehidă, care reacționează imediat cu excesul de alcool dînd semi-acetal (și în parte acetal), protejîndu-se astfel grupa carbonil. Reacția poate fi oprită la oricare din cele trei etape consecutive. Pentru a obține cloral este necesar să se introducă un exces de clor și să se ridice temperatura. Din semi-acetalul astfel format se pune în libertate cloralul, prin tratare cu acid sulfuric concentrat :



La clorurarea etanolului în mediu bazic se formează cu mare ușurință cloralul, care însă nu poate fi izolat din cauza trecerii sale rapide în cloroform (v. mai jos).

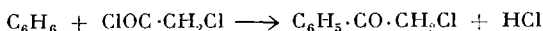
2. Se formează aldehide și cetone halogenate prin adăția hidracizilor la aldehide și la cetone nesaturate. Din acroleină și acid clorhidric se formează aldehida β -clor-propionică :



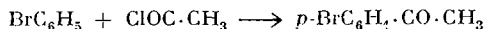
În aceste adății, atomul de halogen ocupă poziția cea mai depărtată posibilă față de grupa carbonil (I, pag. 590).

Prin adăția halogenilor la aldehide și la cetone nesaturate, se obțin derivați carbonilici dihalogenați.

3. Cetone aromatice halogenate se obțin prin reacția Friedel-Crafts. Din benzen și clorura acidului clor-acetic, în prezența clorurii de aluminiu, se formează clor-acetofenona :



Prin această metodă se pot obține și cetone aromatice halogenate în nucleu. Din brom-benzen și clorură de acetyl se formează *p*-brom-acetofenona, fiindcă atomul de halogen legat de un inel aromatic nu reacționează în aceste condiții :



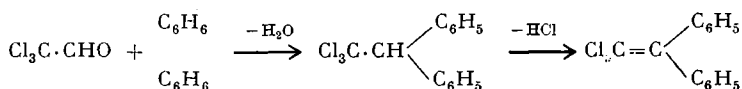
Insușiri. Aldehidele clorurate, cum sînt *clor-acetaldehida*, $\text{ClCH}_2\cdot\text{CHO}$ (p.f. 85°) și *diclor-acetaldehida*, $\text{Cl}_2\text{CH}\cdot\text{CHO}$ (p.f. 90°), sînt lichide distilabile. La fel și cetonele clorurate și bromurate. ω -Clor-acetofenona, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CO}\cdot\text{CH}_2\text{Cl}$, este o substanță cristalizată (p.t. 59° , p.f. 244°).

Cetonele α -monohalogenate, ca de ex. brom-acetona și clor-acetofenona sînt puternic lacrimogene.

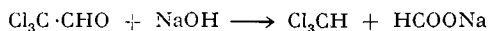
Aldehidele clorurate se polimerizează în același mod ca aldehidele alifaticе (I, pag. 570). Cloralul, de ex., se transformă, la conservare, într-o masă amorfă solidă, care se poate depolimeriza prin distilare uscată.

Despre tendința aldehidelor clorurate de a forma, cu apa, produși de adiție stabili, cristalizați, și despre însușirile acestora s-a vorbit mai înainte (I, pag. 540). Cel mai bine cunoscut dintre acești compuși este *hidratul de cloral*, $\text{Cl}_3\text{C} \cdot \text{CH}(\text{OH})_2$; o combinație similară dă și *tricolor-acetona*, $\text{Cl}_3\text{C} \cdot \text{C}(\text{OH})_2 \cdot \text{CH}_3$. Hidratul de cloral este un hipnotic slab.

Cloralul se condensează cu hidrocarburi aromatice, sub influența acidului sulfuric după schema trimoleculară (I, pag. 555). Triclor-difenil-etanolul format elimină ușor acid clorhidric, la distilare, și trece în diclor-difenil-etenă :

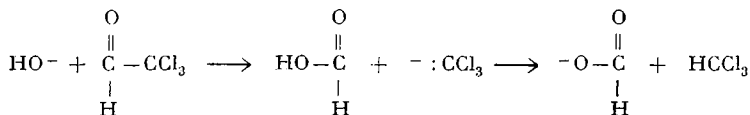


Reacția haloformă. O reacție specifică a aldehidelor și cetonelor trihalogenate la atomul de carbon învecinat cu carbonilul, este scindarea lor hidrolitică sub acțiunea bazelor. Prepararea cloroformului prin clorurarea etanolului sau a acetonei, în prezență de alcalii (v. mai sus și I, pag. 342) se bazează pe această reacție :

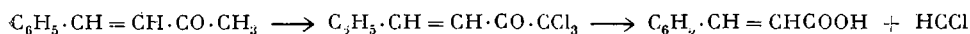


Bromalul, $\text{Br}_3\text{C} \cdot \text{CHO}$, se scindează în mod asemănător. La triiod-derivați, tendința de scindare este atât de pronunțată încît triiod-acetaldehida și compușii similari nici nu pot exista (v. prepararea iodoformului).

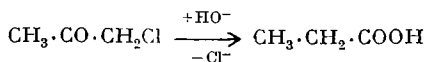
Mecanismul reacției haloforme este, cu mare probabilitate, acela al unei reacții de deslocuire bimoleculară (Hammett) :



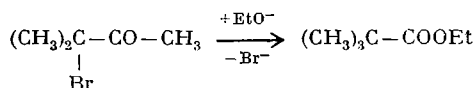
Reacția haloformă servește la transformarea metil-cetonelor, cu formula generală $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, în acizii $\text{R} \cdot \text{COOH}$. Pentru aceasta nu este necesar să se izoleze derivatul trihalogenat, ci se agită cetona, la rece, cu o soluție alcalică de hipoclorit sau hipobromit de sodiu. Metoda se poate aplica și la metil-cetonele nesaturate, cum este benziliden-acetona (I, pag. 547), din care se formează acidul cinamic (metodă de preparare industrială) :



Transpoziția Favorski (1894). Cetonele α -halogenate se transformă, prin tratare cu hidroxizi alcalini solizi în soluție eterică, în acizi carboxilici :

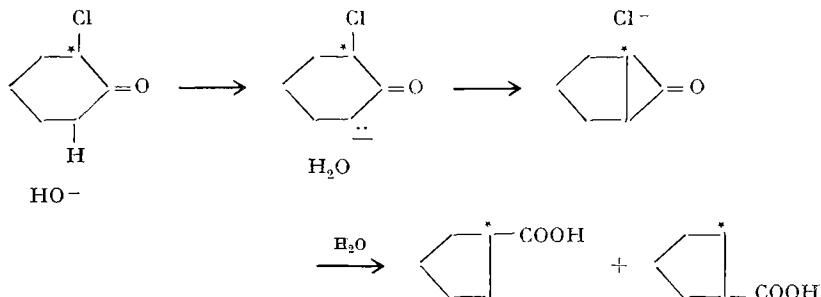


iar prin tratare cu etoxid de sodiu, în esteri :



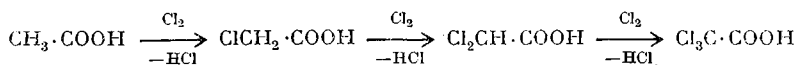
Metoda aceasta este utilă pentru sinteze de acizi, în special cu carboxilul legat de un carbon terțiar.

Intermediar se formează, cu mare probabilitate, un compus cu inel ciclopropanonic. Acest mecanism prevede, în cazul α -clor-ciclohexanonei, că intermediarul are o formă simetrică și se poate deci rupe hidrolitic în două moduri diferite, ducând la același acid final. Într-adevăr, marcindu-se atomul de carbon de care este legat clorul, s-a obținut un acid ciclohexan-carboxilic ce conține în părți egale ^{14}C în poziția α și în poziția β (Loffield, 1950) :



4. HALOGENO-ACIZI

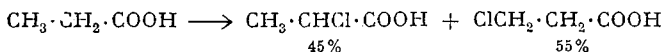
Metode de preparare. 1. *Halogenare directă. a. Metode homolitice.* Prin acțiunea clorului asupra acidului acetic, în prezența luminii, se obține *acidul clor-acetic*, iar prin halogenare mai înaintată, *acizii diclor- și triclor-acetici* :



Reacția aceasta poate fi condusă și la întuneric, în prezența unor catalizatori ca iodul, sulfură și fosforul. Mecanismul prin care acționează acești promotori nu este prea bine lămurit încă (despre fosfor v. mai departe).

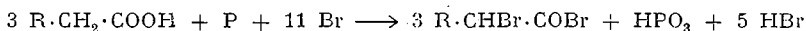
Omologii acidului acetic, dau, prin halogenare fotochimică, amestecuri de acizi halogenați. Din acid propionic, de ex., se obține, prin clorurare

în soluție de tetraclorură de carbon, la lumina soarelui, un amestec greu de separat al acizilor α -clor- și β -clor-propionic :



Din acidul *n*-butiric se obțin, în mod similar, cei trei izomeri α , β , γ , în proporția : 10 %, 45 % și 45 %. Din cauza aceasta metoda nu are aplicații în sinteze. Rezultate similare se obțin prin clorurarea acizilor cu clorură de sulfură (v. I, pag. 329).

b. Metode heterolitice. Prin halogenarea clorurilor sau bromurilor de acizi se obțin *acizi α -halogenați*. O metodă mult utilizată constă în tratarea acidului organic cu fosfor roșu și brom la început la rece, apoi la 80°. Intermediar se formează tribromură de fosfor care transformă acidul în bromura acidă (reacția Hell-Volhard-Zelinski) :



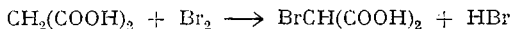
După cum se vede, produsul reacției este bromura acidului α -bromurat care se transformă cu apă în acidul liber, sau cu alcool în esterul său.

O variantă mai modernă a metodei constă în transformarea acidului în clorură acidă, prin tratarea sa cu clorură de tionil, și adăugarea bromului peste acest derivat în stare brută.

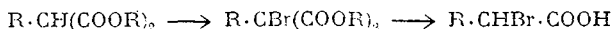
Metoda bromurării în poziția α , a acizilor, are întinse aplicații. Din acid butiric se obține acidul α -brom-butiric, din acid stearic acidul α -brom-stearic, iar din acid adipic acidul α, α' -di-brom-adipic etc. Dacă acidul conține doi atomi de hidrogen în poziția α , ambii pot fi înlocuiți cu brom, prin modificarea proporției reactanților și a timpului de reacție. În acidul izobutiric, $(\text{CH}_2)_2\text{CH} \cdot \text{COOH}$, nu se poate introduce decît un singur atom de brom, iar acidul trimetil-acetic (sau acidul pivalic), $(\text{CH}_3)_3\text{C} \cdot \text{COOH}$, nu este substituibil pe această cale. Metoda poate deci servi pentru stabilirea structurii acizilor.

Mecanismul acestei reacții este fără îndoială ionic, asemănător cu acela al bromurării cetonelor (pag. 5).

c. Acidul malonic și esterii săi pot fi ușor halogenați prin tratare cu clorură de sulfură, cu brom, sau cu iod și acid iodîc :



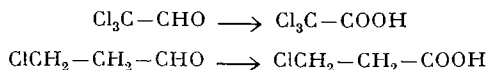
Reacția se aplică și la derivații alchilați ai esterului malonic, care pot fi apoi transformați în acizi monocarboxilici α -halogenați :



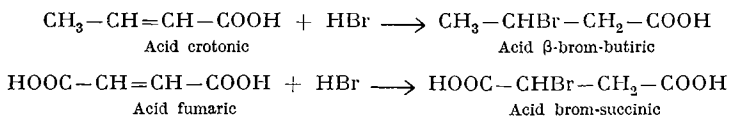
d. Prin bromurarea acidului benzoic, se obține acidul *m*-brom-benzoic. Grupa carboxil fiind un substituent de ordinul II, care îngreuiază substituția, reacția are loc numai la temperatură mai înaltă, în prezență de catalizatori cum este ferul (I, pag. 326). Acizii benzoici halogenați în pozițiile *orto* și *para* se obțin din clor- sau brom-toluenii respectivi, prin oxidarea grupei metil.

2. Oxidarea halohidrinelor, precum și a aldehidelor halogenate, duce la acizi halogenați. Din cloral se obține, prin oxidare cu acid azotic,

acidul triclor-acetic ; din aldehida β -clor-propionică (v. pag. 6) se formează, în mod asemănător, acidul β -clor-propionic :



3. Acizii nesaturați se transformă în acizi halogenați, prin adăuția acizilor clorhidric, bromhidric sau iodhidric. Reacția decurge în așa mod, încît halogenul ocupă poziția cea mai depărtată de carboxil. Din acizii α , β -nesaturați se obțin deci acizii β -halogenați :



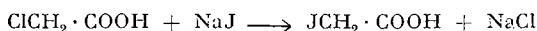
În mod asemănător se formează, prin adăuția halogenilor la acizii nesaturați, acizii dihalogenați.

4. Hidroxi-acizii, tratați cu hidracizi, trec în acizi halogenați. Din acidul hidracrilic se obține acidul β -iod-propionic :



α -Hidroxi-acizii nu reacționează astfel decît cu pentaclorură sau pentabromură de fosfor.

5. Acizii iodurați se pot obține prin schimb de halogen între acizii clorurați și bromurați sau a esterilor lor și iodură de sodiu sau de potasiu :



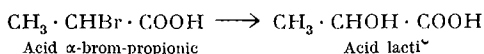
Însușiri. Cei mai mulți dintre acizii halogenați sînt substanțe solide, frumos cristalizate, cu puncte de topire joase. Pot fi distilați, cei inferiori la presiune normală, cei superiori în vid.

În apă acizii halogenați inferiori sînt solubili. Toți acizii halogenați sînt acizi mai puternici decît acizii nehalogenați corespunzători (v. pag. 21).

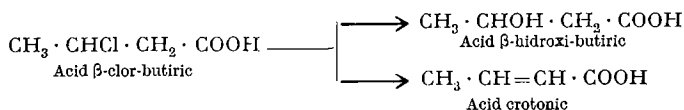
Acizii halogenați, în special acidul triclor-acetic și monoiod-acetic, au o acțiune corosivă puternică asupra pielei. Esterii acizilor halogenați cum sînt *brom-acetatul de etil*, $\text{BrCH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, și *iod-acetatul de etil*, $\text{ICH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, au însușiri lacrimogene puternice.

1. Grupa carboxil, în acizii halogenați, reacționează normal și poate fi transformată în halogenuri acide, esteri, amide etc., prin metodele obișnuite. La fel și atomii de halogen arată reacțiile normale.

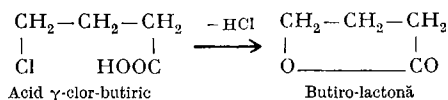
2. Reacția cu hidroxizii alcalini duce în general la hidroxi-acizi. Ea decurge însă în mod caracteristic, în diversele clase de acizi halogenați, așa că poate servi pentru a stabili poziția atomului de halogen față de carboxil. Acizii α -halogenați se hidrolizează ușor, uneori numai prin încălzire cu apă, și dau α -hidroxi-acizi :



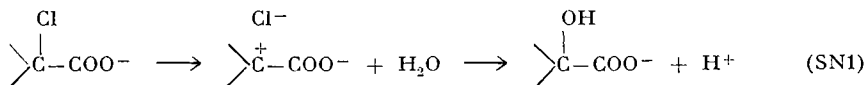
Acizii β -halogenați reacționează la fel, însă pe lângă hidroxi-acizi se formează și acizi nesaturați, prin eliminare de hidracid. Această reacție de eliminare poate deveni, în anumite condiții, reacția principală sau unică :



Acizii γ - și δ -halogenați dau, prin hidroliză, lactone :

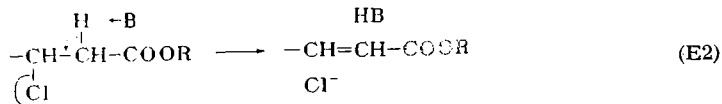


Mecanismul reacțiilor de hidroliză de mai sus este de tip SN1 la acizii α -halogenați, în soluție de bazicitate mică (care conține ioni $\text{R} \cdot \text{CHX} \cdot \text{COO}^-$, cu grupa COO^- respingătoare de electroni, din cauza sarcinii negative) și de tip SN2 în toate celelalte cazuri (inclusiv în cazul esterilor și amidelor acizilor α -halogenați, grupele COOR și CONH_2 fiind atrăgătoare de electroni) :

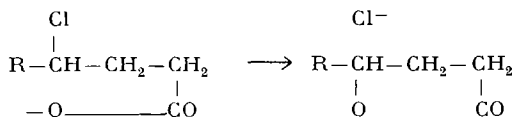


(Despre stereochemia acestor reacții v. și cap. „Stereochemie (II). Inversia Walden”).

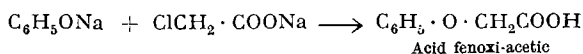
Formarea ușoară a acizilor nesaturați, din acizii β -halogenați, printr-o reacție de eliminare de tip E2 (I, pag. 155), se datorește activării (acidificării) unui proton din poziția α prin cei doi substituenți vecini (Cl și COOH), ambii atrăgători de electroni :



În sfârșit, formarea lactonelor din acizii γ și δ -halogenați are loc prin reacții de substituție intramoleculară cu mecanism SN2 :



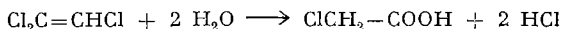
3. Cu alcoizii sau cu fenoxizii metalelor alcaline, acizii halogenați, și la fel esterii lor, reacționează întocmai ca derivații halogenați reactivi, dând eteri ai hidroxi-acizilor :



4. De asemenea, acizii halogenați formează, cu amoniacul, amino-acizi. Cu cianura de potasiu, acizii halogenați (sub formă de săruri) reacționează normal, dând acizi-nitrili. Din acid clor-acetic și cianură de potasiu se obține astfel acidul cian-acetic, $\text{NC}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{COOH}$ sau mononitrilul acidului malonic (I, pag. 616).

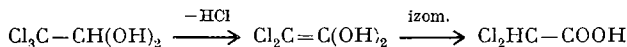
Asemenea reacții ale atomilor de halogen nu se produc, firește, cînd halogenul este legat de un nucleu benzenic, naftalinic etc.

Reprezentanți mai importanți ai clasei. *Acidul monoclor-acetic*, $\text{ClCH}_2\cdot\text{COOH}$, formează cristale frumoase, higroscopice, cu p.t. 61° ; p.f. 189° . Se prepară după metoda generală, prin clorurarea acidului acetic sau, industrial, din tricolor-etenă, o combinație ușor accesibilă din aceti-lenă (I, pag. 328). Reacția se îndeplinește trecînd un curent de vapori de tricolor-etenă, prin acid sulfuric de 90%, încălzit la 180° :

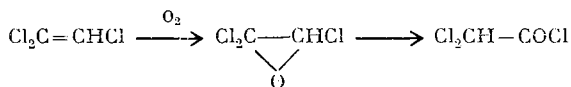


Acidul clor-acetic servește la fabricarea unor medicamente (veronal) și herbicide (2,4-D).

Acidul diclor-acetic (lichid, p. f. 194°) se prepară prin acțiunea cianurii de potasiu asupra hidratului de cloral. Reacția constă probabil în eliminarea unei molecule de acid clorhidric, cu formarea unui intermediar nestabil:

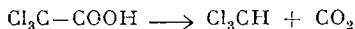


Clorura acidului diclor-acetic se obține din tricolor-etenă, prin autoxidare. Intermediar se formează probabil un epoxid, care se izomerizează:



Compusul acesta servește în sinteza antibioticului cloromicetină.

Acidul tricolor-acetic (p.t. 58° , p.f. 196°) se prepară prin clorurarea directă a acidului acetic sau prin oxidarea cloralului. Acidul acesta se descompune, prin încălzire cu dimetil-anilină sau chiar prin fierberea soluției sale apoase, în cloroform și bioxid de carbon:



Reacția aceasta se aplică și industrial pentru a folosi acidul tricolor-acetic obținut ca produs secundar la fabricarea acidului monoclor-acetic. *Acizii tribrom-acetic* (p.t. 130°) și *triiod-acetic* (cristale galbene, cu punct de descompunere la cca. 150°) se decarboxilează în mod asemănător, dar mai ușor.

Acizi fluorurați. *Acidul fluoracetic*, $\text{FCH}_2\cdot\text{COOH}$, are p.t. $31-32^\circ$; p.f. $167-168,5^\circ$. Se obține prin hidroliza esterilor sau amidei sale, care se obțin din esterii sau amida acidului clor-acetic, prin încălzire cu fluorură de potasiu. Fluor-acetatul de sodiu este una dintre cele mai puternice otrăvuri cunoscute (1 mg omoară un șobolan de 200 g). Se găsește în planta sud-africană *Dichapetalum cymosum*, ale cărei frunze sînt otrăvitoare pentru vite.

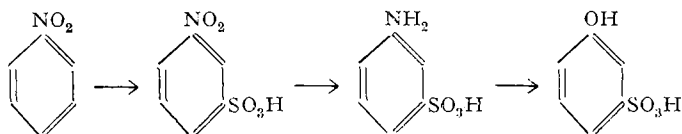
Acidul trifluor-acetic, $\text{CF}_3 \cdot \text{COOH}$, p.f. 72° , se obține prin oxidarea cu permanganat a unor compuși conținând grupa CF_3 , cum sînt $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ (I, pag. 345) sau $\text{CF}_3 \cdot \text{CCl}=\text{CCl}_2$ sau prin electroliza unei soluții de anhidridă acetică în acid fluorhidric anhidru. Este un acid foarte tare. Tratat cu P_2O_5 trece în anhidrida $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, care se utilizează, întocmai ca și acidul liber, drept catalizator în reacții de esterificare etc. Ionul de trifluor-acetat nu este toxic.

5. ACIZI FENOL-SULFONICI. NITRO-FENOLI

Acizii o-fenol-sulfonic și p-fenol-sulfonic se formează împreună, prin acțiunea acidului sulfuric concentrat asupra fenolului, la 100° . Dacă această acțiune este de scurtă durată, se obține un amestec în care predomină izomerul *orto*; dacă însă se prelungește sulfonarea timp de 24 ore, la 100° sau la temperatură mai ridicată, se obține practic numai acid *p*-fenol-sulfonic. Comportarea aceasta se explică prin reversibilitatea reacției de sulfonare (I, pag. 424); întâi ia naștere izomerul *orto*, fiindcă viteza sa de formare este mai mare; în amestecul de reacție se stabilește însă un echilibru între fenol, cei doi acizi sulfonici izomeri și acidul sulfuric, de aceea, cînd timpul de contact este lung, se formează, pe socoteala izomerului *orto*, acidul *p*-fenol-sulfonic, termodinamic mai stabil.

Acizii fenol-sulfonici formează cristale higroscopice, ușor solubile în apă. Acidul *o*-fenol-sulfonic servește la prepararea pirocatechinei (I, pag. 393).

Acidul m-fenol-sulfonic se obține din acidul *m*-anilin-sulfonic (acid metanilic), prin diazotare și fierberea soluției:

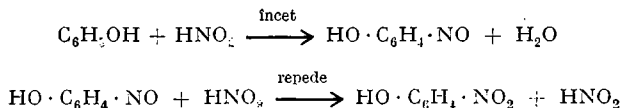


Prin sulfonarea mai energică a fenolului se obține acidul 2,4-fenol-disulfonic, iar sulfonarea cu oleum sulfuric duce la acidul 2,4,6-fenol-trisulfonic.

Importanță ca intermediari în fabricarea coloranților azoici au acizii naftol-sulfonici (v. „Coloranți azoici”).

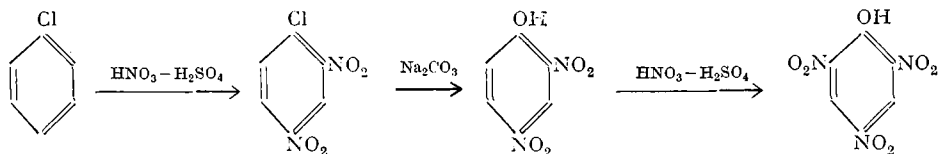
Nitro-fenoli. Nitrarea directă a fenolilor decurge cu deosebită ușurință, după cum s-a mai spus (I, pag. 390). Această reacție nu necesită un amestec de acid azotic și sulfuric, ca majoritatea nitrărilor aromatice, ci ea poate fi efectuată cu acid azotic diluat. Din fenol se obține un amestec de *o*-nitro-fenol și *p*-nitro-fenol; nitrarea cu acid azotic mai concentrat duce la 2,4-dinitro-fenol și la 2,4,6-trinitro-fenol sau acid picric.

Prin măsurători cinetice s-a dovedit că reacția de nitrare a fenolilor este catalizată de acidul azotos. Dacă acidul azotic folosit nu conține urme de acid azotos, reacția de nitrare prezintă o perioadă de inducție lungă, pînă ce se formează puțin acid azotos prin oxidarea fenolului. În cea mai mare parte această reacție decurge în două faze : o nitrozare a fenolului (I, pag. 441) urmată de o oxidare, în care se formează acid azotos (Hughes și Ingold) :



Mersul acesta al reacției se explică prin ușurința extrem de mare cu care reacționează nucleul fenolic (la fel și derivații N-alchilați ai anilinei) în substituțiile electrofile (v. pag. 29); din cauza aceasta, reacția de nitrozare are loc chiar în soluții slab acide, în care concentrația ionului de nitroniu NO_2^+ (v. I, pag. 431) este prea mică spre a putea da naștere unei reacții de nitrare propriu zise, dar în care există o concentrație suficientă de N_2O_3 sau N_2O_4 spre a produce ionul de nitrozoniu, NO^+ , care este reactantul propriu zis în reacția de nitrozare.

Acidul picric nu se obține, în mod satisfăcător, prin nitrarea directă a fenolului cu acid azotic concentrat, din cauza oxidării energice care are loc simultan. De aceea se efectuează nitrarea în două faze consecutive, întâi cu acid azotic diluat și apoi cu amestec sulfonitric. După un alt procedeu se tratează întâi fenolul cu acid sulfuric concentrat, obținându-se acidul 2,4-fenol-disulfonic, și se adaugă apoi acid azotic în amestecul de reacție. În reacția ce urmează, grupele sulfonice sînt înlocuite prin grupe nitro (reacția de sulfonare fiind reversibilă iar cea de nitrare ireversibilă). O a treia metodă pentru obținerea acidului picric pornește de la clor-benzen :



În 2,4-dinitro-clor-benzenul, care se formează ca intermediar în acest proces, atomul de clor este activat prin grupele nitro din pozițiile *orto-para*, așa că el poate fi ușor înlocuit cu grupe hidroxil, prin hidroliză (v. pag. 41).

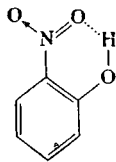
m-Nitro-fenolul, care nu se poate obține prin nitrare directă, se prepară din *m*-nitro-anilină (I, pag. 447), prin diazotare și fierberea soluției.

Insușiri. 1. Nitro-fenolii sînt substanțe solide, frumos cristalizate : *o*-nitro-fenolul are p.t. 45° ; *m*-nitro-fenolul, p.t. 96° ; *p*-nitro-fenolul, p.t. 114° ; 2,4-dinitro-fenolul, p.t. 115° ; 2,4,6-trinitro-fenolul sau acidul picric, p.t. 122° .

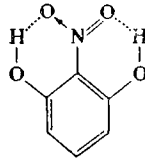
2. *o*-Nitro-fenolul se deosebește mult de *m*- și *p*-nitro-fenoli, în unele din însușirile sale fizice. Așa, de ex., punctul de fierbere al *o*-nitro-fenolului este de numai 214° , în timp ce al *p*-nitro-fenolului este 295° (cu descompunere). (La alți izomeri *orto*, *meta*, *para*, punctele de fierbere nu diferă, de obicei, cu mai mult de 10° ; v. de ex. punctele de fierbere ale celor trei

cresoli, I, pag. 388). *o*-Nitro-fenolul este distilabil cu vapori de apă și poate fi astfel ușor separat de izomerul *para* care se formează odată cu el în reacția de nitrare a fenolului. Pe de altă parte, solubilitatea în apă a *o*-nitro-fenolului, la 60°, este numai cca. 1/5 din aceea a *p*-nitro-fenolului, în timp ce solubilitatea sa în benzen este de 127 ori mai mare decât aceea a izomerului *para*. Nu se observă asemenea deosebiri între *m*- și *p*-nitro-fenoli.

Din toate acestea rezultă că *o*-nitro-fenolul este mult mai puțin polar decât izomerii săi. Deosebirile acestea de comportare se datoresc formării unei legături de hidrogen intramoleculare (legătură chelatică) în *o*-nitro-fenoli, în timp ce *m*- și *p*-nitro-fenolii formează legături de hidrogen intermoleculare. Aceștia din urmă dau naștere, în dizolvanți nepolari, la asociații moleculare normale la fel ca fenolii simpli sau formează legături de hidrogen cu moleculele dizolvantului, când acestea conțin oxigen, ca în cazul apei.



o-Nitro-fenol



2-Nitro-resorcină

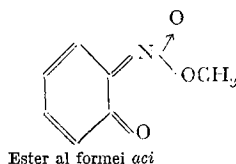
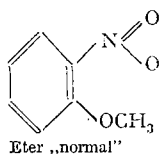
Fenomenul chelatării este încă și mai pronunțat la 2-nitro-resorcină (al cărui punct de fierbere este 234°, mai scăzut chiar decât al resorcinului, 281°).

3. Nitro-fenolii sînt acizi mai tari decât fenolii corespunzători nenițrați. Acidul picric este un acid aproape de tăria acizilor minerali (p. amănunte v. pag. 24).

4. Culoarea nitro-fenolilor a fost mult studiată. Mulți nitro-fenoli sînt incolori sau aproape incolori (*m*- și *p*-nitro-fenolii, 2,4-dinitro-fenolul); alții sînt colorați galben (*o*-nitro-fenolul, acidul picric). Apariția culorii este legată de ionizare. Astfel acidul picric se poate obține într-o formă aproape incoloră prin recristalizare din acid clorhidric concentrat sau din ligroină. Cristalele astfel obținute se colorează însă, după cîtva timp, galben sub acțiunea umezelii din aer. În apă, alcool și eter, acidul picric formează soluții galbene. Culoarea *o*-nitro-fenolului, mult mai închisă decât a *p*-nitro-fenolului, se datorește probabil legăturii de hidrogen intramoleculare, care constituie un început de ionizare.

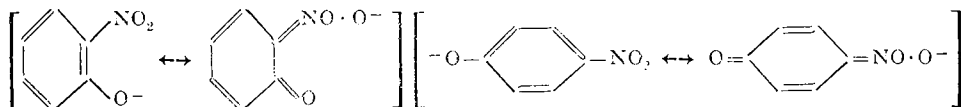
Sărurile tuturor nitro-fenolilor (de ex. nitro-fenoxizii de sodiu) sînt colorate galben (a *o*-nitro-fenolului portocaliu). Prin adăugare de acizi, culoarea se deschide sau dispăre. Pe această proprietate se bazează utilizarea unora dintre nitro-fenoli (de ex. *p*-nitro-fenolul, 2,4-dinitro-fenolul) ca indicatori. Eterii nitro-fenolilor, de ex. nitro-anisoli, CH₃O · C₆H₄ · NO₂, la fel și eterii acidului picric (picrații de alchil) sînt incolori.

În afară de eterii aceștia normali ai nitro-fenolilor ce iau naștere prin alchilarea nitro-fenoxizilor de sodiu cu halogenuri sau sulfatați de alchil, au fost obținuți (cu randament de cca. 1%), din sarea de argint a *o*-nitro-fenolului și a acidului picric, niște esteri instabili, colorați roșu, derivând de la o formă *aci* ortoquinoidă (Hantzsch):



m-Nitro-fenolii nu formează asemenea esteri ai formelor *aci* (și nu se cunosc cu certitudine *aci*-nitro-esteri ai *p*-nitro-fenolilor).

Culoarea nitro-fenoxizilor a fost atribuită unor forme chinoid asemănătoare aceloră din *aci*-nitro-esteri:



Este evident că asemenea efecte de conjugare sînt posibile în ionii de nitro-fenoxizi, căci grupa ionizată O^- este un donor de electroni mult mai puternic decît grupa neionizată OH (v. pag. 36). Totuși teoria aceasta nu este în întregime satisfăcătoare fiindcă nu explică culoarea *m*-nitro fenoxizilor, știut fiind că nu există *m*-chinone. Fenomenul trebuie însă privit dintr-un punct de vedere mai larg: închiderea culorii la trecerea unui fenol în ionul de fenoxid este o proprietate generală a tuturor fenolilor („Halocromie”). Chiar la fenolul simplu se observă o deplasare a benzii de absorbție principale, din ultraviolet, spre o lungime de undă mai mare (v. explicația în „Relații dintre culoarea și structura combinațiilor organice”). În seria mononitro-fenolilor fenomenul a atras însă atenția mai de timpuriu, fiindcă banda de absorbție a acestor compuși este situată în ultraviolet la limita spectrului vizibil, iar la trecerea în ionul de fenoxid banda se deplasează pînă în vizibil așa că apare o culoare perceptibilă cu ochiul liber. Examinarea spectrelor de absorbție ale *o*- și *p*-mononitro-fenolilor, în comparație cu spectrul *m*-nitro-fenolului, arată că la primii doi culoarea ionilor de fenoxid este mai închisă și mai intensă decît la cel din urmă. Este deci probabil că în acești ioni se produce și o deplasare parțială de electroni în sensul formulelor chinoid de mai sus.

5. Grupa HO din 2,4,6-trinitro-fenol (acid picric) se bucură de o reactivitate specială. Sub acțiunea pentaclorurii de fosfor și a altor agenți de clorurare, ea poate fi înlocuită cu clor, obținîndu-se 2,4,6-trinitro-clor-benzenul (*clorura de picril*; cristale, p.t. 83°). Clorul are în acest compus o mobilitate comparabilă cu aceea dintr-o clorură acidă. Clorura de picril se hidrolizează cu apă rece, regenerînd acidul picric, iar prin tratarea cu amoniac se obține 2,4,6-trinitro-anilina (*picramida*); prin tratare cu metoxid de sodiu se formează 2,4,6-trinitro-anisolul (care se poate obține și din anisol, prin nitrare). Acest eter metilic al acidului picric (p.t. 65°) prezintă particularitatea de a se hidroliza atît cu acizi cît și cu baze (în acest caz din urmă reacția este o deslocuire nucleofilă a ionului CH_3O^- prin HO^- ; despre rolul activant al grupelor nitro în aceste reacții, v. pag. 41).

6. Nitro-fenolii servesc ca materii prime în sinteze, de ex. pentru preparare de amino-fenoli, prin reducere.

Esterul mixt al *p*-nitro-fenolului și al etanolului cu acidul tiosoforic se utilizează ca insecticid agricol, sub numele de paration (I, pag. 401).

4,6-Dinitro-*o*-cresolul servește de asemenea, pe scară mare, ca insecticid pentru apărarea pomilor fructiferi.

Acidul picric are un gust amar (*picros* = amar). Acidul picric a fost mult utilizat înainte ca exploziv în proiectilele de artilerie; el este puțin sensibil la lovire, dar explodează puternic sub acțiunea unei capse de fulminat de mercur. Picrații metalelor grele, de ex. picratul de fer, explodează ușor la lovire. Acidul picric și alți polinitro-derivați colorează lina și mătasea (de asemenea și pielea) într-un galben viu: colorația aceasta nu este însă rezistentă la lumină și spălare.

Combi-nații moleculare de adiție ale nitro-derivaților. Acidul picric are însușirea de a forma combi-nații moleculare cristalizate cu multe substanțe slab bazice sau chiar neutre, cum sînt hidrocarburile aromatice polinucleare de felul naftalinei, antracenu-lui, fenantrenului, a omologilor și a derivaților lor. Benzenul dă și el o combi-nație ușor disociabilă cu acidul picric; hidrocarburile saturate și derivații lor nu se combină. Aceste combi-nații moleculare se întrebuițează adesea, în laborator, pentru izolarea, identificarea și purificarea substanțelor. Ele se pot recrystaliza și se descompun ușor, prin tratare cu amoniac sau cu hidroxid de sodiu, recuperîndu-se substanța primitivă.

Însușirea de a forma combi-nații moleculare cristalizate o au și alți dinitro- și trinitro-derivați aromati-ci, cum sînt trinitro-benzenul, clorura de picril, picramida și 2,4,6-trinitro-resorcina (acidul stifnic). Combi-națiile moleculare rezultate au puncte de topire nete și pot servi la identificarea derivaților aromati-ci polinucleari. Multe dintre ele au o culoare mai închisă decît a nitro-deriva-tului din care provin.

Tabela 1

Combi-nații moleculare ale nitro-derivaților cu compuși aromati-ci

Nitro-derivat	Componentă aromatică	Culoare	p.t.
<i>m</i> -Dinitro-benzen	Naftalină	incoloră	53°
	Anilină	roșie	41
1,3 5-Trinitro-benzen	Benzen	incoloră	—
	Naftalină	gălbuie	152
	Antracen	roșie	164
	Anilină	portocalie	124
	Dimetil-anilină	violetă	108
	α -Naftol	portocalie	179
Acid picric	β -Naftol	galbenă	160
	Benzen	galbenă	85—90
	Hexametil-benzen	galben-portocalie	170
	Naftalină	aurie	149
	Antracen	roșie	140
	Fenantren	aurie	145

Cele mai multe dintre combinațiile moleculare ale nitro-derivaților au compoziția : 1 mol nitro-derivat la 1 mol componentă aromatică. Un număr mic dintre ele au compoziția 2 : 1. În tabela 1 de la pag. 17 sînt indicate cîteva combinații moleculare ale nitro-derivaților.

S-a ajuns la unele generalizări privind stabilitatea compușilor de adiție formați de nitro-derivați. Aceasta crește cu numărul grupelor nitro din componenta nitrică și este de asemenea mărită prin introducerea grupelor hidroxil, amino și halogen, este însă micșorată de prezența grupelor alchil. Cealaltă componentă are o tendință cu atît mai mare de a forma compuși de adiție, cu cît sistemul aromatic este mai extins. Astfel, compușii de adiție ai naftalinei sînt mai stabili decît ai benzenului, ai antracenului decît ai naftalinei etc. Prezența grupelor metil, în această componentă, mărește stabilitatea compusului de adiție. Astfel hexametil-benzenul formează compuși de adiție stabili în cazuri în care benzenul nu se combină.

Cu bazele tari, acidul picric formează săruri adevărate (formula I) de culoare deschisă ; cu bazele slabe formează compuși de adiție, colorați mai închis (II). Este interesant faptul că unele baze de tărie mijlocie, cum este de ex. *o*-Brom-anilina, formează cu acidul picric atît o sare galbenă, cît și un compus de adiție portocaliu-roșu (izomerie de complex : Pfeiffer) :



La amestecarea nitro-benzenului cu anilina apare o culoare portocalie intensă, care denotă o interacțiune puternică între cele două specii de molecule, deși în acest caz nu este posibilă izolarea unui compus de adiție cristalizat. O clasă de compuși de adiție, asemănători cu cei descriși aici, sînt *chinhidronele* (v. acolo), formate din chinone și diferiți compuși aromatici.

S-au emis mai multe teorii cu privire la natura forțelor ce unesc componenta nitrică și componenta nesaturată sau aromatică, în acești compuși moleculari de adiție. Cea mai plauzibilă atribuie formarea acestor complexi momentului electric puternic al grupei nitro. Acesta determină, în sistemul de electroni π din componenta aromatică, un moment electric indus (printr-un efect de *polarizabilitate*); deplasarea de electroni π respectivă se manifestă printr-o deplasare a benzii de absorbție spre lungimi de undă mai mari, ajungînd în multe cazuri, după cum s-a văzut mai sus, pînă în regiunea vizibilă a spectrului.

RELAȚII ÎNTRE STRUCTURA ȘI REACTIVITATEA MOLECULELOR ORGANICE

Reactivitatea unei legături sau unei grupe de atomi dintr-o moleculă este determinată nu numai de natura acestei legături sau grupe, ci ea este influențată și de unii atomi mai depărtați din moleculă. Fenomenul acesta a fost remarcat încă din perioada incipientă a teoriei structurii (Butlerov ; Markovnikov ; v. și I, pag. 11). De aceea, stabilirea unor relații între structură și reactivitate a constituit o preocupare permanentă a cercetării chimice. O mare dificultate în găsirea acestor relații o constituie lipsa de precizie a noțiunii de „reactivitate”. Nu arare ori, o substanță este caracterizată, în privința reactivității ei, prin termeni ca : „stabilă”, „instabilă”, „inertă”, „reactivă”, sau, în mod tot atît de vag, prin „severitatea” condițiilor de reacție, care sînt desemnate ca : „energice” sau „blînde”. În toate cazurile, reactivitatea se definește sau se descrie *comparativ* cu alți compuși cu structură asemănătoare și în raport cu anumite condiții de

reacție (de ex. compușii halogenați au fost încadrați în trei categorii, compuși „cu reactivitate normală, mărită sau redusă”, pentru a descrie calitativ comportarea lor în reacții de hidroliză și similare ; I, pag. 334).

Un progres important s-a realizat prin introducerea metodelor cantitative fizice și chimice, în studiul reacțiilor organice. După cum s-a mai spus (I, pag. 113), sînt două metode fundamentale prin care pot fi cercetate reacțiile chimice, ajungîndu-se la rezultate formulabile exact matematic : metoda termodinamică și metoda cinetică. Prima se ocupă, în primul rînd, cu studiul echilibrelor chimice și este deci aplicabilă la toate reacțiile în care este atinsă starea de echilibru. Printre acestea se numără reacțiile decurgînd la temperatură ridicată (de ex. reacțiile de descompunere termică ale hidrocarburilor, v. I, pag. 314) dar și multe reacții reversibile, avînd loc în fază lichidă (v. I, pag. 115, 657 și cîteva cazuri discutate mai departe). Din punct de vedere practic este adesea important să se poată prevedea concentrațiile reactanților și produșilor la echilibru, adică randaamentul reacției. Se poate ajunge la acest rezultat prin metoda termodinamică. Firește condițiile termodinamice sînt hotărîtoare pentru orice reacție chimică și aplicarea acestei metode ne poate scuti de multe interpretări eronate (de ex. se pot trage, prin aplicarea metodei termodinamice, concluzii importante despre mersul multor reacții biochimice, cum sînt sintezele și descompunerile hidraților de carbon și ale proteinelor, în organismele vii).

Sînt, dimpotrivă, alte numeroase reacții în care nu se atinge starea de echilibru termodinamic sau în care echilibrul este mult deplasat într-un sens așa că rezultatele lor depind mai ales de viteza de reacție. De obicei, reacțiile de acest fel sînt procese complexe, compuse din succesiuni de reacții elementare. În cazul acesta, măsurarea vitezei, deși de mare folos, nu este decît unul din elementele ce contribuie la elucidarea mecanismului de reacție așa că pentru prevederea, chiar numai calitativă, a naturii și concentrației produșilor de reacție este necesar să se țină seama și de alți parametri ai reacției.

Ca exemplu al unei reacții în care produșii sînt determinați exclusiv de echilibru vom menționa formarea acetalilor acetaldehidei cu diferiți alcooli (5 moli de alcool, la 1 mol de aldehidă, în condiții comparabile) (Adkins) :

Alcool	Conversie %	Constantă de echilibru K
Metanol	87	2,4
Etanol	78	1,2
n-Butanol	88	3,1
Ciclohexanol	56	0,26
2-Propanol	39	0,10
Alcool butilic tert.	23	0,02

După cum se vede, echilibrul este mai deplasat în favoarea formării acetalului la alcoolii primari decît la cei secundari și este cel mai nefavorabil la alcoolul butilic terțiar. Se mai observă

însă și deosebiri de reactivitate între diferiții alcooli, care sînt determinate nu însă în mod simplu, de structura lor.

Un caz interesant de influență antagonistă a echilibrului și a vitezei, asupra mersului unei reacții, a fost observat la formarea semicarbazonelor aldehidelor și cetonelor. Această reacție

(reversibilă) decurge cu viteză mai mică în cazul aldehidelor decît al cetonelor, dar echilibrul este mai favorabil formării semicarbazonelor aldehidelor decît a semicarbazonelor cetonelor. Ca exemplu vom menționa o aldehydă, furfurotul, și o cetonă ciclohexanona (Bartlett).

	Constantă de viteză k	Constantă de echilibru K
Furfurol	0,0122	132 000
Ciclohexanonă	0,600	467

Lăsînd să reacționeze un amestec compus din cîte un mol de furfurotul, ciclohexanonă și semicar-

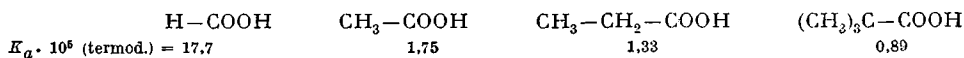
bazidă, și prelucrînd amestecul după cîteva secunde, se obține semicarbazona ciclohexanonei aproape pură; se formează însă exclusiv semicarbazona furfurolului dacă substanțele sînt lăsate în contact mai multe ore, adică un timp suicient de lung pentru stabilirea echilibrului.

Din aceste exemple și din altele descrise în literatură, se vede că relațiile între structura și reactivitatea substanțelor organice nu sînt întotdeauna simple. Vom discuta, în cele ce urmează, cîteva reacții mai bine studiate, unele al căror mers este controlat de condițiile termodinamice, altele ale căror rezultate sînt determinate mai ales de vitezele lor.

A. RELAȚII ÎNTRE STRUCTURA ȘI TĂRIA ACIZILOR ȘI A BAZELOR

Acizi monocarboxilici saturați. Reacția de ionizare a acizilor slabi, adică reacția lor protolitică cu dizolvanți slab bazici, în speță cu apa, duce, după cum s-a arătat înainte (I, pag. 164), la un echilibru care poate fi măsurat în mod deosebit de exact. Constanta de echilibru, numită *constantă de aciditate*, K_a , a unui acid este o măsură a „tăriei acidului”; se spune despre un acid că este un *acid tare* sau *slab*, după cum constanta sa de aciditate este mare sau mică. În mod similar tăria bazelor este exprimată prin *constante de bazicitate*, K_b (Despre metoda mult utilizată de a exprima constantele acestea în formă logaritmică și de a reda K_b în termeni de K_a , v. I, pag. 165).

Examînd constantele de aciditate ale acizilor monocarboxilici, se vede că înlocuirea atomului de hidrogen de la acidul formic printr-o grupă metil, duce la o scădere considerabilă a tăriei acide, în timp ce înlocuirea unui hidrogen din acidul acetic prin grupe metil duce la o scădere mai mică, dar semnificativă, care crește cu numărul grupelor metil substituie la atomul de carbon vecin cu carboxilul :



Omologii acidului propionic, cu catenă liniară, au aproximativ aceeași tărie ca acest acid (I, pag. 609), ceea ce dovedește că grupele alchil mai lungi au aceeași influență ca metilul cînd sînt substituie la atomul de carbon vecin cu carboxilul, în acidul acetic.

În tabela 2 sînt redată constantele de aciditate (necorectate termodinamic) ale unei serii de acizi clorurați :

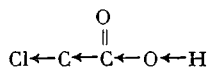
Tabela 2

Constante de aciditate ale unor acizi clorurați (25°)

		$K_a \cdot 10^5$
Acid acetic	$\text{CH}_3 \cdot \text{COOH}$	1,82
Acid clor-acetic	$\text{ClCH}_2 \cdot \text{COOH}$	155
Acid diclor-acetic	$\text{Cl}_2\text{CH} \cdot \text{COOH}$	5 100
Acid triclor-acetic	$\text{Cl}_3\text{C} \cdot \text{COOH}$	120 000
Acid propionic	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	1,34
Acid α -clor-propionic	$\text{CH}_3 \cdot \text{CHCl} \cdot \text{COOH}$	147
Acid β -clor-propionic	$\text{ClCH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	8,2
Acid butiric	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	1,5
Acid α -clor-butiric	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHCl} \cdot \text{COOH}$	139
Acid β -clor-butiric	$\text{CH}_3 \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	8,9
Acid γ -clor-butiric	$\text{ClCH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	3,0

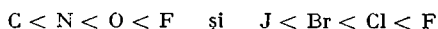
După cum se vede, efectul cel mai puternic asupra ionizării carboxilului îl produce atomul de clor cînd se află în poziția α față de această grupă. Doi atomi de clor, în această poziție, au o influență mult mai puternică, iar trei atomi de clor măresc încă și mai mult ionizarea carboxilului. Influența atomului de clor scade apoi cu distanța, fiind mai slabă în poziția β decît în α , și mai slabă încă în poziția γ .

Potrivit teoriei electronice, aciditatea mărită a acizilor halogenați, în comparație cu acizii nehalogenați corespunzători, se datorește efectului inductiv, atrăgător de electroni, al atomilor de halogen (*efect* — *I*; v. I, pag. 38). Atomul de clor (*atomul cheie*) produce în catena acidului o deplasare de electroni cu atît mai puternică cu cît el este situat mai aproape de grupa carboxil :



Legătura dintre atomul de hidrogen al carboxilului și atomul de oxigen este mai slabă în acidul halogenat decît în cel nehalogenat ; în consecință, acest atom se desprinde mai ușor de oxigen, sub formă de proton, ionizează mai ușor.

Din tabela 3 se vede că atomii de azot, oxigen și halogen măresc constanta de aciditate a acidului acetic și că efectul lor inductiv, atrăgător de electroni, crește în ordinea următoare :



Cu alte cuvinte, efectul inductiv produs de atomii diferitelor elemente, într-o catenă, variază la fel ca electronegativitatea lor. Aceasta crește, după cum se știe, în rîndurile orizontale ale sistemului periodic, de la stînga la dreapta, iar în coloanele verticale scade, de sus în jos.

Tabela 3

Constante de aciditate ale unor derivați ai acidului acetic

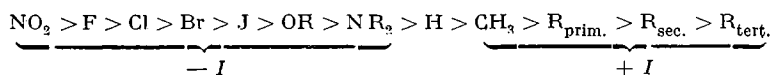
(necorectate termodinamic; în apă la 25°)

	$K_a \cdot 10^5$		$K_a \cdot 10^5$
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	1,33	$\text{J} - \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	75
$\text{H} - \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	1,82	$\text{Br} - \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	137
$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH} - \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	3,9	$\text{Cl} - \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	155
$\text{CH}_3\text{O} - \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	33	$\text{F} - \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	217
$\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	76		

Fluorul, cel mai electronegativ dintre elemente, produce cel mai puternic efect inductiv acidifiant. Acidul trifluor-acetic, $\text{CF}_3 \cdot \text{COOH}$, este un acid tare, complet ionizat în soluție apoasă. Chiar în poziția β , atomii de fluor au un efect acidifiant puternic, de ex. la $\text{CF}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ ($K = 9,4 \cdot 10^{-4}$). Fluorul produce chiar o acidifiere considerabilă a alcoolilor, de ex. la $\text{CF}_3 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$ ($K = 4 \cdot 10^{-12}$, față de 10^{-18} la etanolul nesubstituit).

Efecte inductive atrăgătoare de electroni, puternice ($-I$), produc și grupele CN, COOH și CO; acidul malonic de ex. este aproximativ de aceeași tărie ca acidul monoclor-acetic. Mult mai puternic apare acest efect la grupele NO_2 și SO_2 , care posedă, la atomul central, sarcini formale pozitive, datorite legăturilor dipolare pe care le conțin (I, pag. 37). Grupele alchil sînt dimpotrivă respingătoare de electroni (efecte $+I$), după cum se poate vedea din exemplele citate la pag. 20.

Seria de mai jos cuprinde cîțiva dintre substituenții ce se întîlesc în acizii carboxilici saturați, clasați în ordinea descrescîndă a efectului lor atrăgător de electroni:



Acizi nesaturați. Grupele vinil, $\text{CH}_2 = \text{CH}$, fenil, C_6H_5 , și etinil, $\text{HC} \equiv \text{C}$, sînt grupe atrăgătoare de electroni. Grupele vinil și fenil au un efect $-I$ de aproximativ aceeași intensitate, în timp ce grupa etinil exercită un efect $-I$ mult mai puternic.

Efectul atrăgător de electroni al grupelor nesaturate se explică, în mecanica cuantică, prin tipul diferit de hibridizare al orbitalilor atomilor de carbon din aceste grupe. În timp ce o legătură CH a atomului de carbon saturat, de ex. din metan, conține o componentă de $1/4$ orbital s , această legătură are în etenă și în benzen $1/3$, iar în acetilenă $1/2$ componentă s (v. I, pag. 51–53). Orbitalul s fiind mai stabil, atomul C este cu atît mai electronegativ, cu cît proporția de componentă s în legăturile sale este mai mare. Efectul acesta se manifestă experimental prin următoarele fapte: energia de disociere a legăturilor CH din etenă și acetilenă este mai mare decît în metan, iar distanțele interatomice mai scurte (v. I, pag. 65). Pozitivarea hidrogenului se manifestă puternic în acetilenă, care este capabilă să formeze derivați metalici (I, pag. 236).

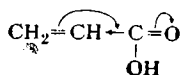
Efectul atrăgător de electroni al grupelor vinil, fenil și etinil se cunoaște clar prin mărirea acidității acizilor nesaturați menționați ca exemple în tabela 4.

Tabela 4

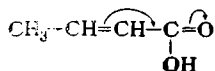
Constante de aciditate termodinamice ale unor acizi nesaturați
(in apă, la 25°)

Acid	Formulă	$K_a \cdot 10^5$
{ Acrilic Propionic	$\text{CH}_2=\text{CH} \cdot \text{COOH}$	5,56
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	1,33
{ Vinil-acetic Butiric	$\text{CH}_2=\text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	4,62
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	1,50
{ Benzoic Ciclohexan-carboxilic	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH}$	6,27
	$\text{C}_6\text{H}_{11} \cdot \text{COOH}$	1,34
{ Butiric Crotonic (<i>trans</i>) Tetrolic	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	1,50
	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{COOH}$	2,04
	$\text{CH}_3 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{COOH}$	222,8
{ Fenil-propionic Cinamic (<i>trans</i>) Cinamic (<i>cis</i>) Fenil-propiolic	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$	2,19
	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{COOH}$	3,65
	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{COOH}$	13,2
	$\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{C} \equiv \text{C} \cdot \text{COOH}$	590

În tabela de mai sus este de remarcat mica deosebire dintre tăria acizilor α , β - și β , γ -nesaturați, de ex. dintre acidul acrilic și acidul vinil-acetic. Ba chiar acidul crotonic este un acid mîi slab decît acidul vinil-acetic izomer cu el. Dacă ar fi operant numai efectul inductiv ar fi de așteptat ca acizii α , β -nesaturați să fie acizi mult mai tari decît acizii β , γ -nesaturați, așa cum este de ex. cazul la acizii α și β -clorurați. Aciditatea relativ mică a acizilor α , β -nesaturați se explică (după Ingold) prin existența, în acești acizi, a unui efect de conjugare (v. și I, pag. 39 și 58), antagonist efectului inductiv $-I$ al dublei legături :



Un asemenea efect de conjugare presupune coplanaritate între dubla legătură și carboxil, ceea ce se verifică experimental. Acest efect de conjugare lipsește firește în acizii β , γ -nesaturați. Pe de altă parte, acest efect este mai pronunțat în acidul crotonic, decît în acidul acrilic, fiind aici accentuat de efectul $+I$ al grupei metil :



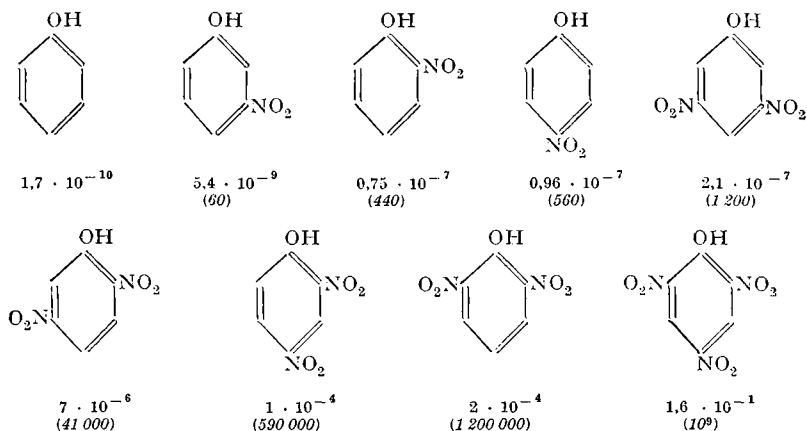
Despre deosebirile mari de aciditate între acizii *cis* și *trans* α , β -nesaturați, v. pag. 27.

Un asemenea efect de conjugare trebuie admis și în acizii aromatici, de ex. în acidul benzoic, în care grupa carboxil este coplanară cu fenilul.

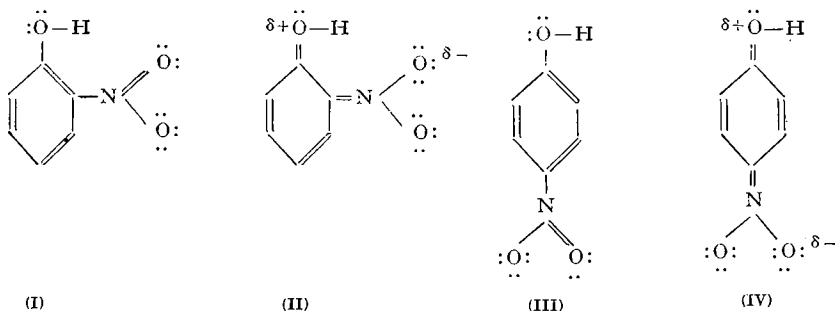
Fenoli și amine aromatice. Acizi benzoicii substituiți. Se indică mai jos constantele de aciditate ale cîtorva nitro-fenoli. După cum se vede, introducerea grupei NO_2 mărește mult constanta de aciditate a fenolului,

iar introducerea mai multor grupe NO_2 are un efect cumulativ puternic ; 2,4,6-trinitro-fenolul (acidul picric) este un acid mult mai tare decât acizii monocarboxilici obișnuți.

Constante de aciditate ale nitro-fenolilor ¹⁾

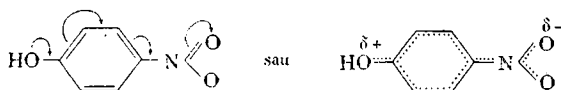


Din compararea constantelor de aciditate, între ele, se mai trage următoarea concluzie : grupa NO_2 mărește considerabil mai mult constanta de aciditate a fenolilor când se află în pozițiile *orto* și *para*, decât atunci când se află în poziția *meta* față de grupa HO fenolică. Dacă grupa NO_2 ar influența aciditatea fenolilor numai prin efectul ei inductiv, atrăgător de electroni (așa cum este cazul la acizii monocarboxilici saturați substituiți) atunci efectul ar trebui să scadă cu distanța, fiind cel mai puternic în poziția *orto* și cel mai slab în *para*. Rezultă de aici că grupa NO_2 nu acționează numai prin efectul ei inductiv, ci peste acesta se suprapune un efect de conjugare (și anume un efect $-E$). Acest efect nu se poate manifesta decât în pozițiile *orto* și *para* (fiindcă nu pot exista decât *orto* și *para*-chinone, v. „Chinonele”), în timp ce, în poziția *meta*, grupa NO_2 nu acționează decât prin efectul ei inductiv :

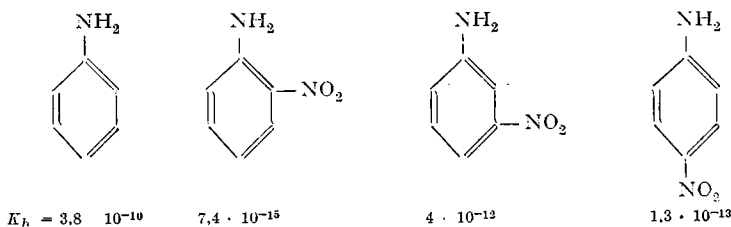


¹⁾ Cifrele din paranteză arată raportul dintre constanta de aciditate a nitro-fenolului respectiv și a fenolului nesubstituit.

Potrivit acestei teorii (I, pag. 57), sistemul de electroni π din *o*- și *p*-nitro-fenoli nu este reprezentat exact prin formulele (I) și (III), ci este parțial deplasat în sensul indicat prin formulele chinoide (II) și (IV). Prin aceasta atomul de oxigen hidroxilic dobândește o sarcină parțială pozitivă și se desparte mai ușor de protonul său; grupa HO devine mai acidă. O asemenea deplasare de electroni poate fi reprezentată și prin săgeți curbe sau prin indicarea deplasărilor de sarcini, de ex. pentru *p*-nitro-fenol :



Grupa NO_2 exercită, când este introdusă în anilină, un efect $-E$ întru totul asemănător cu cel observat la nitro-fenoli și anume micșorează constanta de bazicitate în toate pozițiile, dar mai mult în pozițiile *orto* și *para* :



După cum se vede, *o*-nitro-anilina este o bază de 50 000 de ori, iar *p*-nitro-anilina de 3000 de ori mai slabă, în timp ce *m*-nitro-anilina este numai de cea. 100 de ori mai slabă decât anilina.

În următoarea tabelă sînt redade constantele de aciditate (termodinamice, în apă, la 25°) ale citorva derivați ai acidului benzoic conținînd la nucleu diferiți substituenți :

Tabela 5

Constante de aciditate ale unor derivați substituiți ai acidului benzoic

Substituent	CH_3	H	OH	OCH_3	F	NO_2
<i>orto</i>	12,3	6,27	105	8,06	54,1	671
<i>meta</i>	5,35	6,27	8,3	8,17	13,6	32,1
<i>para</i>	4,24	6,27	2,9	3,38	7,2	37,0

(În tabelă sînt incluși și acizii substituiți în poziția *orto*, dar aceștia vor fi discutați mai departe).

Din tabelă se vede că substituenții respingători de electroni, cum sînt grupele alchil (efect $+I$) micșorează aciditatea, iar cei atrăgători de

electroni ($-I$), cum sînt celelalte grupe incluse în tabelă, mărește aciditatea acidului benzoic, cînd sînt situați în pozițiile *meta* față de grupa carboxil. Fenomenul acesta se explică, potrivit celor arătate mai sus, prin efectul inductiv produs de acești substituenți.

Grupa NO_2 acidifică însă mai tare acidul benzoic (și alți acizi aromatici) cînd se află în poziția *para*, decît în poziția *meta* față de carboxil. Aceasta se explică, la fel ca la nitro-fenoli și la nitro-aniline, prin efectul de conjugare $-E_s$, al acestei grupe.

Comportarea fluorului este diferită de a grupeii nitro căci, deși acest substituent mărește constanta de aciditate atît în poziția *meta* cît și în *para*, efectul este mult mai slab în ultima dintre aceste poziții. Mai curios, la prima vedere, este efectul produs de grupele OH și OCH_3 , care mărește constanta de aciditate cînd se află în *meta*, dar o micșorează în poziția *para*. Comportarea aceasta se datorește faptului că grupele OH , OCH_3 și F au efecte inductive și de conjugare antagoniste ($-I$ și $+E_s$) și anume, în timp ce efectul inductiv al oxigenului este mai slab decît al halogenilor (v. pag. 22) efectul de conjugare variază în sensul :



Efectele de conjugare ale grupelor HO și OR sînt atît de puternice încît ele slăbesc aciditatea acidului benzoic cînd sînt introduse în poziția *para*, în timp ce halogenii (cu efect de conjugare mai mic) măresc aciditatea, dar mai puțin decît în poziția *meta*.

Din compararea constantelor de aciditate ale acizilor *p*-halogenobenzoici (precum și a *p*-halogeno-fenolilor și a *p*-halogeno-anilinelor) și din alte date reiese că efectul de conjugare $+E_s$, este cel mai puternic la fluor, scăzînd la ceilalți halogeni în ordinea :



Sucesiunea aceasta se explică prin faptul că efectul $+E_s$ implică o conjugare *p*- π , datorită căreia legătura dintre atomul de halogen și atomul de carbon vecin capătă un caracter parțial de dublă legătură. Tendința atomului unui element de a forma o dublă legătură cu carbonul este cu atît mai mică cu cît volumul acestui atom este mai mare, suprapunerca orbitalilor *p*, spre a forma legătura π , fiind cu atît mai incompletă, cu cît volumele atomilor sînt mai mari.

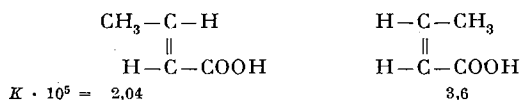
Orto-efecte. Efecte sterice. Din tabela pag. 25 se poate vedea că derivații *orto*-substituiți ai acidului benzoic sînt acizi mai tari decît acidul benzoic nesubstituit, indiferent de natura substituentului (adică independent de efectul electronic *I* sau *E*, pozitiv sau negativ, produs de acest substituent). Aceste „efecte de vecinătate” sau „orto-efecte” se datoresc unor influențe sterice produse de substituenți asupra grupeii carboxil vecine.

Efectele de vecinătate ale substituenților pot fi de trei tipuri diferite (Ingold) : *a. efectul steric primar*, adică o comprimare sterică exercitată de substituent asupra carboxilului și asupra ionului de carboxilat rezultat prin ionizarea acestuia ; *b. efectul steric secundar*, constînd dintr-o răsucire a grupeii carboxil din poziția ei coplanară cu benzenul, produsă de presiunea substituentului vecin, răsucire care suprimă, în parte sau total, conjugarea carboxilului cu inelul benzenic ; *c. formarea unei legături covalente, coordinative sau unei legături de hidrogen între cele două grupe vecine.* Acest efect din urmă este firește dependent de natura chimică a grupelor respective.

Efectul steric primar, cu mare probabilitate, nu joacă nici un rol în fenomenul discutat aici. Dacă ar interveni un asemenea efect ar fi de așteptat o micșorare a ionizării, fiindcă grupa COO^- ocupă un volum mai mare decât grupa COOH (pe de o parte fiindcă atomii își măresc volumul prin acceptarea unei sarcini electrice, pe de altă parte fiindcă grupa ionică COO^- este mult mai puternic hidratată decât carboxilul neionizat). În consecință, comprimarea produsă de substituentul *orto*, ar fi mai puternică asupra grupei COO^- decât asupra grupei COOH și tendința celei dintii de a se forma ar fi micșorată (v. însă despre efecte sterice primare, cap. „Stereochimia II. Împiedicarea sterică”).

Mărirea constantei de ionizare a acizilor benzoici prin substituenți *orto* se datorește, în majoritatea cazurilor, unui efect steric secundar. Prin desființarea conjugării dintre inelul benzenic și carboxilul dispare și efectul de conjugare dintre aceste grupe care, după cum s-a arătat mai sus (pag. 23), micșorează aciditatea carboxilului.

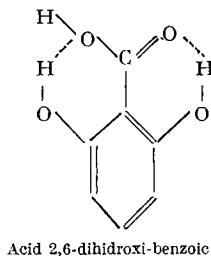
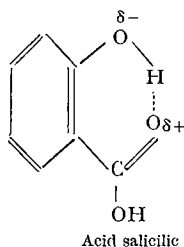
Tot efectul steric secundar este responsabil pentru faptul că acizii *cis*- α,β -nesaturați sînt fără excepție acizi mai tari decât izomerii lor *trans* :



(v. și acizii *cis* și *trans*-cinamici, în tabela pag. 23 și acizii *cis* și *trans*- α -metil-crotonici, în I, pag. 633).

În izomerii *cis*, de acest tip, grupa COOH este deviată de la coplanaritatea ei cu dubla legătură, printr-un efect de comprimare al grupei CH_3 , respectiv C_6H_5 , vecină, ceea ce desființează conjugarea dintre aceste grupe și mărește aciditatea, în modul arătat. (Despre unele deviații de la coplanaritate, impuse de volumul mare al unor substituenți vecini, v. și I, pag. 26–28).

Cea de-a treia influență sterică, menționată mai sus, poate fi exemplificată prin acidul *o*-hidroxi-benzoic (acidul salicilic) care (după cum se vede din tabela pag. 25) este un acid de 17 ori mai tare decât acidul benzoic. Dimpotrivă acidul *o*-metoxi-benzoic (v. aceeași tabelă) unde operează numai efectul steric secundar, este numai de 1,3 ori mai tare decât acidul benzoic. În acidul salicilic se stabilește o legătură de hidrogen internă (legătură chelatică, v. și pag. 15), datorită căreia electronegativitatea atomilor de oxigen ai carboxilului este micșorată. Efectul acesta este mai pronunțat la acidul 2,6-dihidroxi-benzoic ($K = 5 \cdot 10^{-2}$), care este un acid de aceeași tărie ca acidul fosforic și acidul sulfuros.



B. ORIENTAREA SUBSTITUȚIEI ÎN NUCLEUL AROMATIC

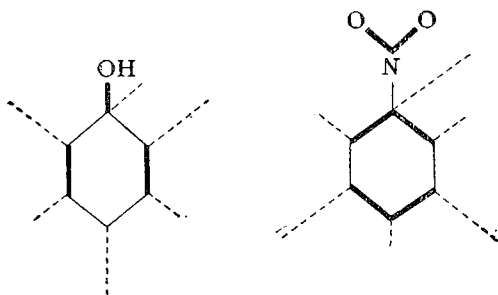
Reacțiile de substituție ale nucleelor aromatice pot avea mecanisme electrophile, nucleophile sau homolitice. Primele sînt cu mult cele mai importante și vor fi tratate aici cele dintii.

Istorie. Curînd după descoperirea metodelor pentru stabilirea structurii izomerilor rezultați din reacțiile de substituție ale compușilor aromatici (1874; v. I, pag. 272), s-a pus, cum era și firesc, problema găsirii legilor care determină poziția noului substituent intrat în moleculă, față de poziția unui substituent preexistent în nucleu.

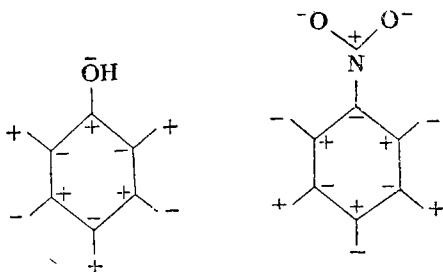
S-a observat curînd că poziția ocupată de noul substituent este independentă de natura sa și este determinată numai de natura substituentului preexistent. Această regulă (comportînd de altfel excepții) se explică prin aceea că în toate reacțiile considerate (nitrări, sulfonări, halogenări) reactanții erau de același tip, anume reactanți electrofili. În ce privește influența substituentului preexistent s-a remarcat că substituenții „negativi” orientează în *meta*, iar cei „pozitivi” în *orto-para* (Körner, Hübner, Noelting, 1875). Termenii „negativ” și „pozitiv” erau utilizați în spiritul vechii teorii electrochimice a lui Berzelius (I, pag. 7), prin „grupă negativă” înțelegîndu-se o grupă care, introdusă în molecula unui acid, mărește aciditatea sa.

După o altă regulă, mult răspîdită, substituenții care conțin o dublă sau triplă legătură la atomul legat de carbon orientează spre *meta*, iar substituenții monoatomici și cei saturați orientează spre *orto-para* (H. E. Armstrong, 1887). Printre cele mai izbitoare excepții la această regulă se numără stirenul, acidul cinamic, azo-benzenul și nitrozo-benzenul, care se substituie predominant în *orto-para*. Mult mai exactă este o a treia regulă empirică, potrivit căreia un substituent X orientează spre *meta*, dacă HX poate fi oxidat la HOX, iar în caz contrar orientează spre *orto-para* (Crum Brown, 1892).

O teorie a orientării substituției aromatice, bazată pe concepția lui Werner a divizibilității afinității chimice (Fürscheim, 1902), admitea că unui atomi, ca de ex. atomul de azot „penta-valent” din grupa NO₂, consumîndu-și toată afinitatea față de atomii de oxigen, nu va dezvolta decît o afinitate slabă față de carbon, în timp ce, de ex., atomul de oxigen fenolic, legat printr-una din valențele sale de hidrogen, va solicita puternic atomul de carbon de care este legat prin cealaltă valență. Atomul de carbon nuclear poate fi deci unit de substituentul său fie printr-o legătură de afinitate mare, fie printr-o legătură de afinitate mică. La rîndul său acest atom induce, în restul moleculei, legături alternativ slabe și tari (reprezentate prin linii subțiri și groase). În primul caz, atomii din pozițiile *orto-para* au o „afinitate reziduală” mare (reprezentată prin linii punctate lungi) și sînt prin urmare mai reactivi; în cel de-al doilea reactivitatea mărită apare în poziția *meta*:



Vom mai menționa, printre teoriile vechi, teoria polarității alternante, care s-a bucurat de o oarecare răspîdire în perioada premergătoare teoriei electronice moderne (1912—1923). Potrivit acestei teorii, substituentul sau mai exact un atom al său („atomul cheie”) determină în inelul benzenic sarcini parțiale, care se presupunea că induc în atomii vecini sarcini de semn contrar (Fry, Vorländer, Lapworth):



Ipo-teza alternării sarcinilor în inele sau catene a fost infirmată de experiență, după cum reiese de ex. din reacțiile de nitrare ale compușilor cu grupe trimetil-amoniu și nitro în catena laterală (pag. 33). Aceste reacții arată că polarizarea nu alternează, ci descrește monoton de-a lungul unei catene.

Cercetarea stimulată de aceste teorii a condus în sfârșit la teoria electronică, expusă în cele ce urmează (R. Robinson și mai ales C. K. Ingold, după 1926). Aceste lucrări au contribuit în mod esențial la crearea bazei experimentale pentru cele două generalizări mai importante ale teoriei electronice, efectul inductiv (propus de G. N. Lewis, 1921) și efectele de conjugare, anume: efectul de conjugare dinamic sau efectul electromer, E_d (T. M. Lowry, 1923) și efectul de conjugare static, E_s (C. K. Ingold, 1926; v. și I, pag. 39).

Metode de observație și rezultatele lor. 1. Clasificare uzuală a substituenților nucleului aromatic, în substituenți orientînd în pozițiile *orto-para* și în *meta* (I, pag. 272), nu redă decît în mod imperfect realitatea. Determinarea, prin metode analitice exacte, a izomerilor ce iau naștere în diferitele reacții de substituție ale compușilor aromatici monosubstituiți, C_6H_5X , a arătat că sînt puține reacții în care se formează numai izomerii *orto-para* sau numai izomerul *meta*; în majoritatea cazurilor se formează toți trei izomerii, dar predomină una din cele două categorii. (Asemenea determinări exacte au fost efectuate penuru prima oară de A.F. Holleman, 1895—1910). Rezultatele cîtorva determinări de acest fel, mai noi, sînt redate în tabela 6.

Tabela 6

Procente de izomeri obținuți la nitrarea unor derivați monosubstituiți ai benzenului

Substituent	<i>orto</i> %	<i>para</i> %	<i>meta</i> %	Substituent	<i>orto</i> %	<i>para</i> %	<i>meta</i> %
OH	40	57	3,2	CCl ₃	7	29	64
F	12	87	< 0,2	CONH ₂	27	~ 3	70
Cl	31	69	< 0,2	COOC ₂ H ₅	28,3	3,3	68,4
Br	41	59	< 0,2	CHO	~ 19	~ 9	72
J	41	59	< 0,2	COOH	18,5	1,3	80,2
CH ₃	57	40	3,2	COCl	8	~ 2	90
CH ₂ COOC ₂ H ₅	42	47,4	10,6	NO ₂	6,4	0,3	93,3
CH ₂ Cl	32	52,5	15,5	CF ₃			99
CH ₂ F	28	54	17	(CH ₃) ₂ N ⁺			100

2. O observație deosebit de importantă este aceea că unui derivați monosubstituiți ai benzenului, ca de ex. toluenul, fenolul și anilina, reacționează cu viteză mai mare decît benzenul, în reacțiile de substituție (v. I, pag. 272, 390), iar alții, ca de ex. nitro-benzenul și acidul benzoic, se substituie mult mai încet. S-a conchis de aici că substituenții care orientează în *orto-para* activează, iar cei care orientează în *meta* desactivează nucleul benzenic (Holleman). Observația aceasta este valabilă și în seria naftalinei; cînd aceasta conține un substituent ce orientează (în benzen) în *orto-para* (CH₃, OH sau NH₂) substituția se produce la inelul în care se află acest substituent; cînd conține un substituent ce

orientează în *meta* (NO_2 sau SO_3H) substituția se produce la inelul vecin (v. I, pag. 280).

Singurii substituenți care nu se conformează acestei reguli sînt atomii de halogen: halogeno-benzenii se substituie în *orto-para*, dar cu viteză mai mică decît benzenul nesubstituit.

3. În reacțiile de substituție ale nucleului aromatic nu se ajunge la echilibru între izomeri (echilibrul este atins numai în unele reacții reversibile, cum este sulfonarea, și chiar atunci numai după un contact prelungit al reactanților, la temperatură înaltă; v. I, pag. 424). În reacțiile normale de substituție aromatică proporția între diferiți izomeri este determinată de vitezele relative ale celor trei reacții simultane, concurente, în care ei se formează (reacții controlate cinetic).

Din tabela pag. 29 se vede că la nitrarea toluenului, cei trei izomeri *orto*, *para* și *meta* se formează în proporțiile 57%, 40% și 3,2%. Rezultă de aici că pozițiile *meta*, din toluen, sînt mult mai puțin reactive decît pozițiile *orto* și *para*. În al doilea rînd, rezultă că poziția *para* este sensibil mai reactivă decît cele două poziții *orto*. Din aceste date singure nu se poate trage însă nici o concluzie despre modul cum influențează grupa metil reactivitatea celor trei poziții substituibile din toluen. Grupa metil ar putea să activeze pozițiile *orto* și *para* și să dezactiveze pozițiile *meta* (alternare); ar putea să activeze pozițiile *orto* și *para*, lăsînd neschimbată reactivitatea pozițiilor *meta*; ar putea, în sfîrșit, să activeze toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *orto* și *para*. Pentru a lămuri această problemă este necesar să se cunoască raportul dintre viteza reacției de substituție studiată (de ex. a reacției de nitrare a toluenului) și viteza aceleiași reacții a benzenului.

Acest raport se poate determina măsurînd separat vitezele celor două reacții. S-au făcut asemenea măsurători, constatîndu-se că substituții influențează enorm de mult viteza substituției în nucleul în care se află. Astfel, de ex., reacția de bromurare decurge la dimetil-anilină de 10^{18} mai repede și la fenol de 10^{11} mai repede, iar la nitro-benzen de 10^6 ori mai încet decît la benzenul nesubstituit (Robertson, De la Mare).

La același rezultat se ajunge, mai ușor, prin metoda reacțiilor concurente (Ingold). Se lasă cei doi compuși, ale căror viteze se compară, de ex. un amestec de benzen și un derivat monosubstituit $\text{C}_6\text{H}_5\text{X}$, de ex. toluen, în proporție cunoscută (de ex. 1 mol : 1 mol), să concureze, în soluție omogenă, pentru aceeași cantitate (foarte mică) dintr-un reactant, de ex. de acid azotic. După terminarea reacției (și fără să fie necesară măsurarea timpului sau cunoașterea mecanismului de reacție) se determină proporțiile produșilor, în cazul de față raportul dintre nitro-toluenul (amestecul de izomeri) și nitro-benzenul formați în reacție. Raportul acesta, r , este egal cu raportul dintre viteza de nitrare a toluenului și viteza de nitrare a benzenului: $r = k_{\text{toluen}}/k_{\text{benzen}}$. Viteza relativă totală, r , este deci viteza de nitrare a toluenului exprimată într-o scară a cărei unitate este viteza de nitrare a benzenului.

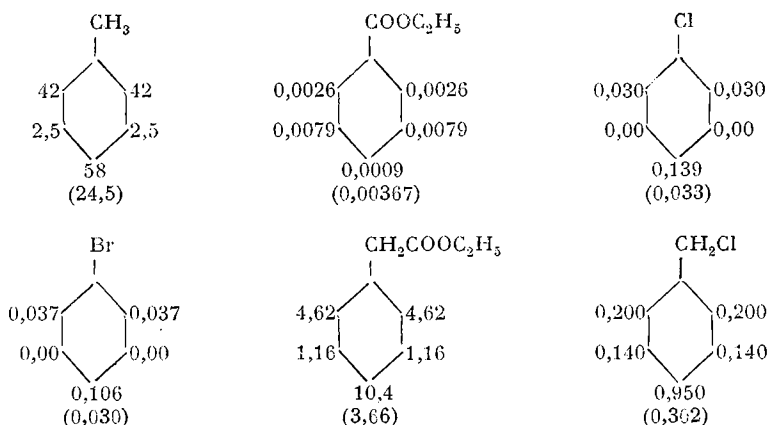
Paralel cu această măsurătoare, se determină, prin analiză exactă, proporțiile a , b și c , de izomeri *orto*, *meta* și *para*, rezultați din reacție ($a + b + c = 1,0$). Cum benzenul posedă șase poziții cu reactivitate identică, este practic să se adopte pentru viteza de reacție totală a benzenului valoarea 6. Viteza de reacție totală a toluenului va fi deci 6*r*. Înmulțind cu proporțiile celor trei izomeri, se obțin *factorii de viteze parțiale* pentru fiecare din cele trei poziții substituibile ale toluenului :

$$F_{orto} = 3ra ; \quad F_{meta} = 3rb ; \quad F_{para} = 6rc$$

(Se ține seamă, după cum se vede, de faptul că, într-un derivat C_6H_5X , există două poziții *orto* și două poziții *meta*, dar o singură poziție *para* ; probabilitatea substituției pozițiilor *orto* și *meta* este de două ori mai mare decât aceea a poziției *para*). Factorii de viteze parțiale, F , reprezintă deci vitezele cu care reacționează fiecare poziție substituibilă a compusului C_6H_5X , comparativ cu una din pozițiile benzenului.

În formulele de mai jos sînt notate (după Ingold), în dreptul diferitelor poziții substituibile ale cîtorva compuși aromatici reprezentativi, vitezele relative ale acestor poziții (factorii F) în reacția de nitrare. După cum se vede, unele viteze relative au valori supraunitare iar altele subunitare, ceea ce denotă, în primul caz, că substituentul respectiv activează, în cel de al doilea, că el desactivează nucleul. (Cifrele, în paranteze, de sub fiecare formulă, sînt vitezele relative globale, r).

Grupa CH_3 activează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *orto-para*, decât pozițiile *meta* ; grupa CH_2COOR are același efect, dar mai slab. Grupa $COOR$ desactivează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *orto-para*, decât pozițiile *meta*. Grupele, Cl , Br și CH_2Cl desactivează toate pozițiile, dar mai mult pozițiile *meta*, decât *orto-para*. Aceste rezultate, incoherente la prima vedere, se clarifică în lumina teoriei electronice.



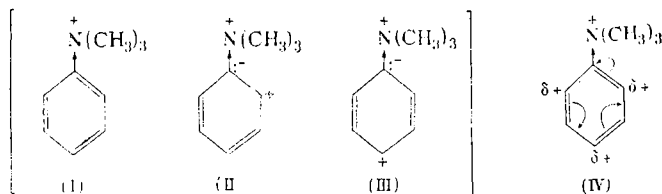
Mecanismul orientării substituției în nucleul benzenic. Reactanții sub acțiunea cărora se produc reacțiile de substituție ale nucleului aromatic, de tipul discutat aici, sînt reactanți electrofili. Acești reactanți

sînt sau se transformă în cursul reacției, în molecule sau ioni pozitivi, avînd un orbital neocupat, ca de ex. Br^+ , NO_2^+ , SO_3 sau HSO_3^+ , CH_3^+ , CH_3CO^+ etc. (I, pag. 266—68). Este de presupus că asemenea reactanți vor ataca acele poziții ale nucleului benzenic în care densitatea de electroni este cea mai mare.

Substituenții conținuți în nucleul benzenic modifică densitatea de electroni, de la diferitele poziții substituibile ale nucleului, prin efectul inductiv și prin efectele de conjugare (deplasări de electroni) pe care le exercită asupra nucleului benzenic. Vom examina modul cum acționează diferiții substituenți, prin intermediul acestor efecte, ținînd seamă de faptul că există unii substituenți care nu dezvoltă decît un efect inductiv, în timp ce alții dezvoltă ambele aceste efecte, suprapuse.

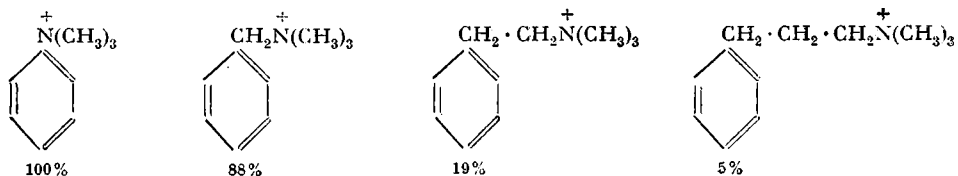
Pentru studiul mecanismului orientării substituției în nucleul aromatic s-a utilizat, de cele mai multe ori, reacția de nitrare, dar este dovedit că rezultatele obținute sînt valabile calitativ și pentru alte substituții electrophile.

1. *Efecte de orientare produse de grupe atrăgătoare sau acceptoare de electroni.* a. *Grupe oniu.* Pentru înțelegerea mecanismului substituției aromatice a fost importantă descoperirea că nitratul de trimetil-aniliniu se nitrează exclusiv în poziția *meta*, cu viteză de reacție foarte mică, ceea ce denotă o puternică desactivare a nucleului (D. Vorländer, 1919). Grupa oniu, posedînd o sarcină electrică întregă (fiind „un pol”), exercită un efect inductiv, atrăgător de electroni ($-I$), puternic, prin care se produce pe de o parte o scădere generală a densității de electroni în nucleu, pe de altă parte o scădere mai mare a densității de electroni în pozițiile *orto-para*. Substituția se produce în pozițiile *meta*, în care scăderea densității de electroni este mai mică. Desactivarea selectivă a pozițiilor *orto-para* se datorește unor deplasări de electroni în nucleu, sub influența efectului $-I$ al grupei oniu. Dacă aceste deplasări ar fi totale, ar lua naștere structuri chinoide ca cele reprezentate prin formulele (II) și (III). În realitate electronii sînt deplasați numai parțial în sensul indicat prin formulele (I—III). Această situație se poate reprezenta prin formula (IV), în care se admite că efectul inductiv se transmite, în nucleu, sub formă de deplasare de electroni, provocînd apariția de sarcini parțiale pozitive mai mari în pozițiile *orto-para* (singurile notate) decît în *meta* :



Efectul $-I$ al grupei trimetil-amoniu se transmite și prin catene laterale, firește cu atît mai slab cu cît acestea sînt mai lungi (cifrele de sub

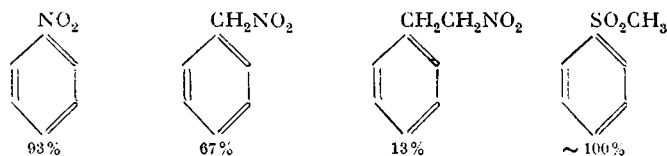
formulele de mai jos indică procentele de izomer *meta* obținute la nitrarea compuşilor respectivi) :



După cum se vede, efectul inductiv descrește progresiv cu lungimea catenei, devenind aproape insensibil într-o catenă laterală de trei atomi de carbon (nitrarea toluenului dă 3% *meta*-nitro-derivat). Alte grupe oniu exercită efecte asemănătoare cu cele produse de grupa trimetilamoniu.

În legătură cu substituirea compuşilor aromatici posedând o grupă oniu legată de nucleu, mai fie menționate următoarele : prin nitrarea anilinei, în prezență de acid sulfuric concentrat, se formează peste 50% *m*-nitro-anilină. În aceste condiții, orientarea este determinată de grupa NH_3^+ . Din acelaș motiv, prin sulfonarea anilinei și a dimetil-anilinei, la temperatură joasă (50–60°) cu oleum sulfuric, se obțin, în proporție mare, acizii *m*-anilin-sulfonic, respectiv *m*-dimetil-anilin-sulfonic. Dimpotrivă prin încălzirea sulfaților de anilină sau de dimetil-anilină, la 180–200° (procedeu „coacerii” ; v. I, pag. 458) se formează numai acid sulfanilic, respectiv acid *N*-dimetil-sulfanilic. În aceste condiții de temperatură înaltă se formează numai izomerul termodinamic cel mai stabil, independent de mecanismul de reacție (adică de intermediari) fiindcă reacția de sulfonare este reversibilă (v. I, pag. 424).

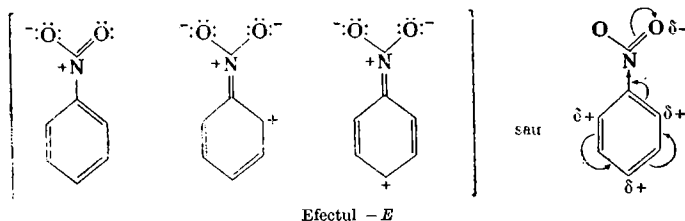
b. Grupe cu legături dipolare. Grupa *nitro*, NO_2 , și grupa sulfonică, SO_2 , sînt dintre grupele cu cea mai puternică orientare *meta* cunoscute, după cum reiese din procentele de izomeri *meta* obținuți la nitrarea următorilor compuşii :



Potrivit teoriei electronice, grupele NO_2 și SO_2 posedă sarcini formale pozitive la atomul N respectiv S și sarcini negative la atomii de oxigen (I, pag. 37 și 429). Faptul că sarcina negativă se repartizează uniform, între cei doi atomi de oxigen ai grupei NO_2 datorită unui efect de conjugare (I, pag. 88), nu modifică polaritatea acestei grupe. Este deci plauzibil ca grupa NO_2 să exercite un efect de orientare similar cu grupele oniu. Acest efect $-I$ se transmite prin catene laterale saturate.

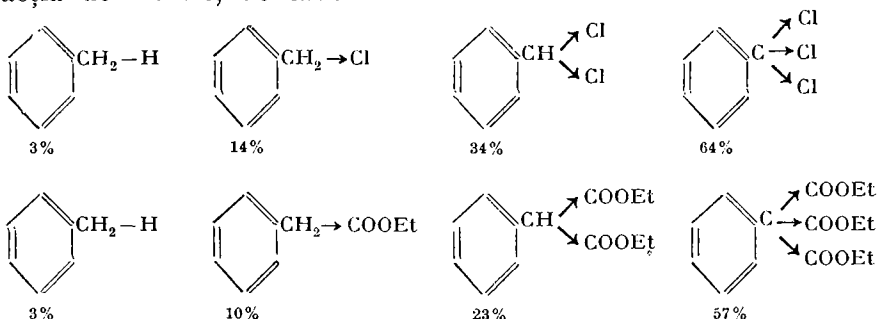
Cînd grupa NO_2 este legată direct de nucleu ea mai exercită, în afară de efectul $-I$, și un efect de conjugare, $-E$, acționînd în același

sens ca cel dinții. Grupa NO_2 produce deci desactivarea întregului nucleu și desactivarea selectivă a pozițiilor *orto-para* :

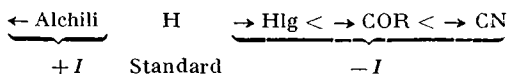


Efectele *E* nu se transmit prin catene saturate ; de aceea orientarea determinată de o grupă NO_2 , legată de catena laterală, este datorită numai efectului — *I*.

c. Compuși cu grupa funcțională în catena laterală. Un efect — *I* pur, asemănător cu cel observat la grupa NO_2 legată de catena laterală, a fost observat la o serie de alte grupe funcționale, ca de ex. Hlg , CO , COOH etc. Acest efect se manifestă prin mărirea procentului de *m*-nitro-derivat la reacția de nitrare, de ex. :



S-a putut stabili, pe calea aceasta, că intensitatea efectului inductiv, al diferitelor grupe, variază în modul următor :



La nitrarea halogenurilor de benzil s-au obținut următoarele procente de izomer *meta* :

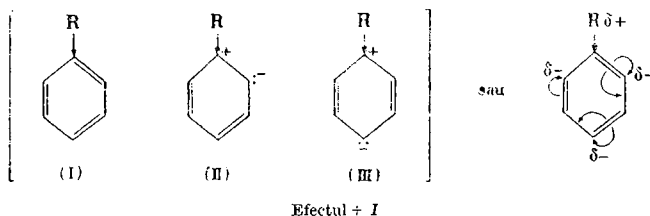


ceea ce arată că efectul inductiv al halogenilor variază în ordinea $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} (> \text{J})$, care corespunde cu ordinea stabilită pe baza echilibrelor de ionizare ale acizilor (pag. 22).

Cînd aceste grupe funcționale sînt legate direct de nucleul aromatic ele mai dezvoltă, pe lângă efectul inductiv, și efecte de conjugare.

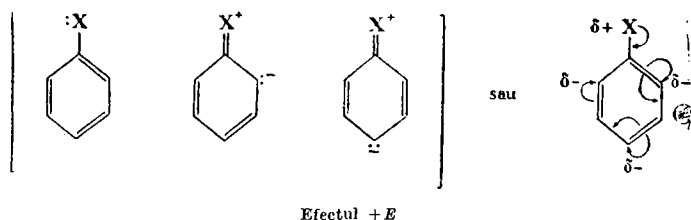
d. *Grupe cu efect $-I$ și $-E_s$* . Grupele CO, COOR, COX etc. dezvoltă efecte inductive și de conjugare, atrăgătoare sau acceptoare de electroni, asemănătoare cu cele observate la grupa NO_2 , dar mai slabe. Toate aceste grupe orientează predominant în *meta*.

2. *Efecte de orientare produse de grupe respingătoare sau donoare de electroni. a. Grupe alchil*. Se știe din momentele electrice ale alchilbenzenilor (I, pag. 89), din constantele de ionizare ale acizilor (II, pag. 21) și din cinetica reacțiilor de substituție nucleofilă (I, pag. 337) că grupele alchil exercită un efect respingător de electroni, care nu poate fi decît un efect $+I$. Aceasta concordă cu faptul că grupele alchil orientează predominant în *orto-para* (v. procente de izomeri obținuți la nitrarea toluenului, pag. 29). Efectul $+I$ poate fi reprezentat fie prin formule chinoide (I–III), reprezentînd structurile care ar lua naștere dacă deplasările de electroni ar fi totale, fie printr-o formulă care indică prin săgeți curbe sensul deplasării electronilor și pozițiile activate selectiv:



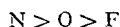
Grupele alchil exercită, în afară de efectul lor inductiv respingător de electroni și un efect de hiperconjugare (I, pag. 59), care se suprapune peste efectul lor inductiv. Acest efect este de mică importanță în cazul de față.

b. *Grupe cu electroni neparticipanți la atomul adiacent nucleului aromatic*. Substituții posedînd o pereche de electroni neparticipanți, la un atom al substituentului direct legat de nucleul aromatic, se conjugă cu nucleul printr-un efect $+E$ (care poate fi reprezentat fie prin formule chinoide care ar lua naștere dacă deplasarea ar fi totală, fie printr-o formulă care indică prin săgeți curbe sensul deplasării electronilor):

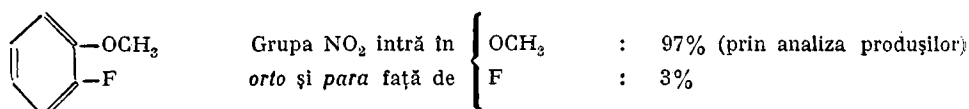
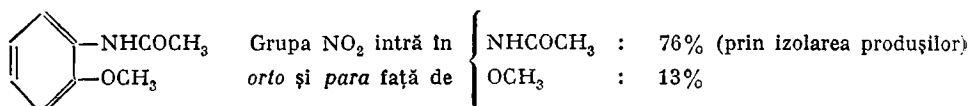


Această deplasare de electroni provoacă o mărire selectivă a densității de electroni în pozițiile *orto-para* și deci o orientare a substituției în aceste poziții.

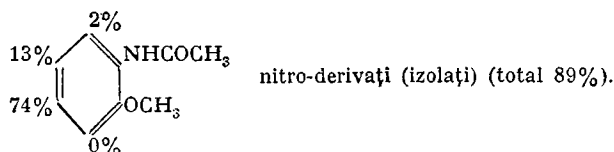
Principalii substituenți la care a fost observat acest efect sînt NH_2 , NR_2 , NHCOR , OH , OR , Hlg . S-a stabilit că efectul $+E$ este cel mai puternic la azot și cel mai slab la halogeni :



Metoda folosită pentru a determina intensitatea efectului de orientare produs de două grupe diferite constă în nitrarea unui derivat benzenic care conține aceste grupe; se produce astfel o concurență între cele două efecte de orientare (Holleman, Ingold). Astfel de ex., în cazul următorilor compuși :

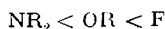


În primul caz, de mai sus, se obțin :



Este de remarcă că oxigenul are un efect $+E$ mult mai puternic decît azotul cînd este ionizat (ca ion de fenoxid). Sarcina ionică negativă, a grupei $-\text{O}^-$, favorizează efectul $+E$ prin respingere de electroni. Aceasta explică reactivitatea mult mărită a ionului de fenoxid, în raport cu fenolul neionizat, în unele reacții de substituție (pag. și I, pag. 390). Pe de altă parte, grupa NH_2 și derivații ei prezintă un efect $+E$ puternic numai sub formă de bază liberă; prin formarea unei sări de amoniu efectul $+E$ al grupei NH_2 este anihilat și în schimb apare efectul $-I$, datorit sarcinii ionice pozitive, așa cum s-a arătat mai sus.

c. Efecte $-I$ și $+E$ antagoniste. Grupele cu electroni neparticipanți la atomul legat de nucleul aromatic, de tipul discutat mai sus, sînt grupe atrăgătoare de electroni. Efectul lor $-I$ variază în ordinea următoare (v. pag. 21) (adică crește cu numărul atomic, în aceeași perioadă; v. I, pag. 38) :

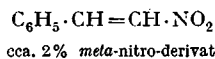
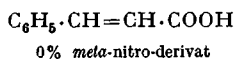


Cum însă aceste grupe orientează substituția predominant sau exclusiv în *orto-para*, ajungem la concluzia că, în cazul acestor grupe, orientarea substituției este determinată de efectul de conjugare și nu de cel inductiv. La primele două categorii de grupe de mai sus (NR_2 și OR) efectul inductiv este slab și efectul de conjugare este puternic; substituția are loc cu activarea nucleului. Halogenii au dimpotrivă un efect

inductiv puternic și un efect de conjugare slab; substituția are loc cu desactivarea nucleului (v. pag. 31), dar tot în pozițiile *orto-para*.

În grupa halogenilor (o grupă verticală a sistemului periodic) efectul inductiv, $-I$, scade în ordinea: $F > Cl > Br > J$, iar efectul donor de electroni, $+E$, scade în aceeași ordine. Din cauza compensării acestor efecte, puterea de orientare a celor patru halogeni este de aceeași ordine de mărime. Efectele de orientare observate variază cu condițiile experimentale. Nici din punct de vedere teoretic nu este încă posibil să se prevadă intensitatea efectului rezultat în cazul particular al unuia dintre halogeni.

d. Orientarea produsă de grupa vinil. Electronii π ai dublei legături din derivații stirenului se conjugă cu nucleul benzenic (efect $+E$) la fel ca electronii neparticipanți ai grupelor discutate mai sus. Din cauza aceasta, deși grupa vinil are un efect $-I$ (v. pag. 23) această grupă orientează, în reacția de nitrare, aproape exclusiv în *orto-para*, cu desactivarea nucleului:

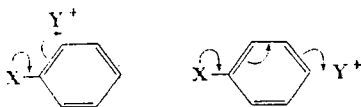


Efectul de orientare seamănă deci, în acest caz, mult cu acela din halogeno-benzeni.

e. Efecte de conjugare statice și dinamice. Se știe că efectele inductive sînt întotdeauna efecte de polarizație, statice, în timp ce efectele de conjugare sînt fie efecte de polarizație, statice, E_s , fie efecte de polarizabilitate, dinamice, E_d (I, pag. 39). În discuția de mai sus nu s-a precizat dacă efectele considerate sînt statice sau dinamice. Vom încerca acum să lămurim, în principiu, acest punct.

Efectul de conjugare dinamic se produce sub influența imediată a reactantului asupra sistemului conjugat, în cursul ciocnirii moleculare ce duce la reacție. Cum reacțanții considerați, în această discuție, sînt reactanți electrofilii, este evident că ei nu pot provoca un efect $-E_d$ (care presupune o respingere de electroni). De aceea, în cazul cînd mersul reacției indică un efect $-E$, acesta nu poate fi decît un efect $-E_s$.

În schimb efectul $+E_d$ joacă un mare rol în reacțiile de substituție *orto-para*, în care grupa orientantă, X, posedă electroni neparticipanți la atomul legat de nucleul aromatic:



! Efectul $+E_d$ la atacul unui reactant Y^+ în *orto* sau *para*

S-a arătat mai sus că efectele $\pm I$ provoacă apariția de sarcini parțiale, pozitive respectiv negative, în pozițiile *orto-para* (pag. 32). Aceste sarcini influențează inductiv pozițiile *meta* vecine, care capătă sarcini parțiale mai mici, tot pozitive respectiv negative. Aceasta este cauza activării, respectiv desactivării generale a nucleului, provocată de grupele care desvoltă asemenea efecte permanente (v. pag. 31). Dacă efectul $+E$ ar produce sarcini negative, libere, permanente, în pozițiile *orto-para*, acestea ar trebui să aibă un efect de activare general asupra nucleului, la fel ca în cazul efectului $+I$ (v. cazul toluenului, pag. 35). Faptul că, de ex. halogenii orientează substituția în pozițiile *orto-para* și nicidecum în pozițiile *meta*, este o dovadă că sarcinile create în *orto-para* nu sînt libere, ci ele iau naștere sub influența reactantului electrofil și se neutralizează îndată de apar.

Recapitulare. În următoarea tabelă sînt rezumate efectele de orientare ale substituenților nucleului benzenic (după Ingold).

Clasificarea substituenților după efectele lor

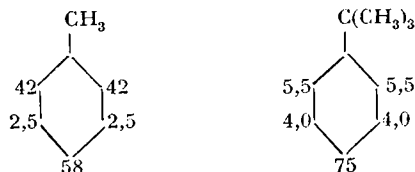
Efectul electronic	Mecanismul electronic	Exemple	Efectul asupra	
			orientării	reactivității
-I	$C_6H_5 \rightarrow X$	$C_6H_5 - N^+(CH_3)_3$	<i>meta</i>	desactivare
-I; -E _s	$C_6H_5 \rightarrow X$	$C_6H_5 - NO_3$ $C_6H_5 - COOR$	<i>meta</i>	desactivare
-I; +E	$C_6H_5 \leftarrow X$	$C_6H_5 - Cl$ $C_6H_5 - OCH_3$	<i>orto-para</i> <i>orto-para</i>	desactivare activare
+I	$C_6H_5 \leftarrow R$	$C_6H_5 - CH_3$	<i>orto-para</i>	activare
+I; +E	$C_6H_5 \leftarrow X$	$C_6H_5 - O^-$	<i>orto-para</i>	activare

Reactivitatea diferitelor poziții din nucleu. În cele de mai sus s-au comparat reactivitățile pozițiilor *meta*, cu ale pozițiilor *orto-para*, considerate la un loc. Pentru a face posibilă o prevedere (tot calitativă) a reactivității pozițiilor *orto* și *para*, precum și a proporției mari de izomeri *meta* ce iau naștere în unele reacții de substituție (sub influența unor grupe ce orientează predominant în *orto-para*), este necesar să se țină seama de influențe constituționale mai fine. De asemenea nu mai este posibil să se considere că natura substituentului ce intră în moleculă este lipsită de importanță (v. pag. 28). Ne mărginim aici la câteva cazuri reprezentative.

a. *Efecte sterice.* La nitrarea unei serii de hidrocarburi, cum sînt cele formulate mai jos, se observă o creștere a proporției de izomer *para* și o descreștere a proporției de izomer *orto*, pe măsură ce crește volumul substituentului preexistent în nucleu :

	$C_6H_5 \cdot CH_3$	$C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_3$	$C_6H_5 \cdot CH(CH_3)_2$	$C_6H_5 \cdot C(CH_3)_3$
<i>orto</i>	57	55	14	12
<i>meta</i>	3,2	—	—	9
<i>para</i>	40	45	86	79

Raportul dintre vitezele de nitrare totală, *r*, ale toluenului și *terț*-butil-benzenului, este 100 : 64. Din aceste date se calculează (în modul arătat la pag. 30) următoarele viteze relative ale reacției de nitrare pentru diferitele poziții substituibile în cele două hidrocarburi (în raport cu viteza unei poziții din benzen ca unitate) (Hughes) :



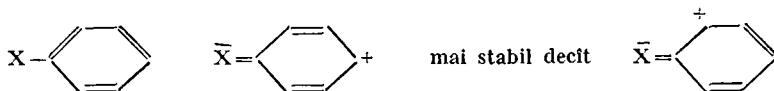
După cum se vede, grupa *terț*-butil are un efect activant puțin mai puternic decât grupa metil, pentru pozițiile *meta* și *para*, dar inhibă considerabil substituția în *orto*. O asemenea inhibiție are, fără îndoială, o cauză sterică. (Împiedicare sterică ; efect steric de ordinul 1 ; pag. 156).

Și volumul grupei care intră în moleculă are o însemnătate. S-a observat, de ex., că la introducerea, într-un derivat monosubstituit al benzenului, a unor substituenți cu volum din ce în ce mai mare, anume: Cl, NO₂, Br și SO₃H, proporția de izomer *orto* scade, în favoarea izomerului *para*, cu cât volumul substituentului este mai mare (Holleman).

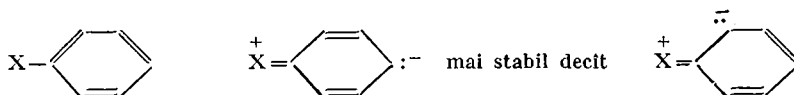
b. La compuși cu substituenți preexistenți de tipul $-I$ sau $-I-E$, care orientează predominant în *meta*, după cum s-a mai spus (pag. 38), cel de-al doilea izomer în importanță este izomerul *orto*, după cum se poate vedea din următoarele procente de nitro-derivați izomeri obținuți prin nitrare.

	C ₆ H ₅ CHO	C ₆ H ₅ COOEt	C ₆ H ₅ COOH	C ₆ H ₅ NO ₂
<i>orto</i>	~19	28	18	6,4
<i>meta</i>	72	68	80	93,3
<i>para</i>	9	3	1,8	0,3

Ținând seamă de mecanismul prin care substituenții de acest tip orientează intrarea unui nou substituent (pag. 33) este evident că se produce o desactivare mai intensă a poziției *para*, decît a poziției *orto*. Cauza probabilă a fenomenului este de natură mecanic-cuantică și s-ar putea formula astfel: sistemele conjugate sînt cu atît mai stabile cu cît sînt mai extinse:



c. Compușii cu substituenți de tipul $+I$ sau $-I+E$, care orientează predominant în *orto-para* (pag. 35), sînt mai reactivi în poziția *para* decît în *orto* (la aprecierea proporției izomer *para* față de izomer *orto* se va ține seama firește de faptul că, în reacția de substituție, concurează două poziții *orto* cu o poziție *para* deci, în asemenea comparații, procentul de izomer *orto* se va împărți la 2). Ca exemple, pentru cele de mai sus, vor servi reacțiile de nitrare ale toluenului, clor-benzenului și brom-benzenului (ale căror viteze relative pentru diferitele poziții sînt redată la pag. 31). În cazul de față pozițiile *para* sînt activate mai tare de substituentul preexistent decît pozițiile *orto*, iar cauza fenomenului rezidă în faptul că sistemul conjugat al activării *para* este mai extins, deci mai stabil, decît acela al activării *orto*:



Există un paralelism evident între stabilitatea acestor sisteme cu conjugare *para* și stabilitatea mai mare a *para*-chinonelor în comparație cu *orto*-chinonele (v. „Chinonele”).

d. Compușii aromatici conținînd o grupă cu efect $+E$ reacționează, în unele dintre reacțiile lor de substituție electrofilă, exclusiv sau aproape exclusiv în poziția *para*. Astfel, este bine cunoscut faptul că fenolii și aminele terțiare (din seria benzenului) cuplează cu diazo-derivații aromatici numai în *para* (I, pag. 492). De asemenea dîmetil-anilina dă, prin nitrozare directă, numai *p*-nitrozo-dîmetil-anilină, iar fenolul dă, în aceeași reacție, aproape numai *p*-nitrozo-fenol (și anume se formează numai 8% *o*-nitrozo-fenol și nu se formează izomerul *meta*; v. I, pag. 441).

Specificitatea poziției *para*, în reacțiile de substituție de acest fel, este dependentă în foarte mare măsură de natura reactantului folosit. Astfel, prin nitrarea fenolului se obține întotdeauna o proporție mare de *o*-nitro-fenol (care poate ajunge pînă la 40%). Reacții electrofilii propriu-zise, în reacțiile de nitrozare și de nitrare sînt, după cum s-a arătat în alt loc (I, pag. 431 și 441), ionul de nitrozoniu, NO⁺, și ionul de nitroniu, NO⁺. Este evident că acesta din urmă are activitate electrofilă mult mai mare decît primul, căci există mulți compuși aromatici care pot fi nitrați dar foarte puțini care pot fi nitrozați. Activitatea electrofilă a ionului de diazoniu, R·N≡N]⁺ este de aceeași ordine de mărime sau chiar mai mică decît a ionului de nitrozoniu. După cum s-a arătat mai sus, efectul $+E$ intră în joc numai sub influența directă, „la cererea” reactantului electrofil (efect E_d). Este deci natural ca reacții electrofilii slabi să atace molecula numai în poziția în care efectul $+E$ se poate dezvolta cu maximum de intensitate (și aceasta este poziția

para, după cum s-a mai spus) în timp ce un reactant puternic electrofil poate ataca și pozițiile *orto*, în care efectul +E se manifestă mai slab. Cu cât este mai puternic electrofilul, reactantul este deci mai puțin selectiv.

Substituirea poziției *para*, prin reactanți cu activitate electrofilă slabă, mai este ajutată și de faptul că *produșii* ce iau naștere în aceste reacții sînt stabiliizați printr-un efect de conjugare E_s , puternic. (Este de admis că și starea de tranziție este mai stabilă decît starea inițială, ceea ce favorizează mersul reacției în acest sens). Astfel, grupa nitrozo determină un efect de conjugare, E_s , puternic în *p*-nitrozo-fenol (v. „Tautomeria chinon-oximei”) în timp ce acest efect este mult mai slab în *p*-nitro-fenol, din cauză că grupa nitro este stabilizată printr-un efect de conjugare intern (I, pag. 429):



c. Un fenomen, încă imperfect explicat, este apariția izomerului *meta*, într-o proporție neașteptat de mare, în unele reacții de substituție ale unor compuși aromatici conținînd substituenți cu efect +I. Ca exemplu se menționează alchilarea toluenului, cu propenă (v. I, pag. 264, 275), în prezență de $AlCl_3$ (în nitro-metan ca dizolvant, la 65°); se formează: 38% *o*-cimen, 27% *m*-cimen și 35% *p*-cimen. S-a putut dovedi că, în condițiile în care a fost efectuată această reacție, nu are loc o izomerizare a *p*-cimenului, de tipul descris înainte (I, pag. 265). Formarea izomerului *meta*, în această reacție de alchilare, este deci o reacție primară.

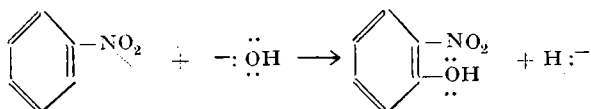
O explicație posibilă a acestui fenomen este următoarea: un reactant este cu atît mai puțin sensibil la efectul de orientare electronică, produs de grupa X în C_6H_5X , cu cît are o activitate electrofilă mai mare. Un reactant cu o putere electrofilă extrem de mare ar reacționa la fiecare ciocnire cu nucleul benzenic, indiferent de poziție și reacția ar fi deci insensibilă la efectul de orientare provocat de grupa X. Cei trei izomeri s-ar forma în proporție statistică (40% izomer *orto*, 40% izomer *meta* și 20% izomer *para*). Dimpotrivă, un reactant cu activitate electrofilă slabă nu ar reacționa decît cu pozițiile din nucleu în care densitatea de electroni este maximă.

Sînt unele indicații experimentale că ionii pozitivi, R^+ , ce intervin în reacția de alchilare a nucleului aromatic (I, pag. 269), sînt reactanți cu foarte mare activitate electrofilă. Ionii RCO^+ , ce apar ca intermediari în alchilarea nucleului aromatic (I, pag. 536) sînt mult mai puțin reactivi (fiînd stabiliizați prin conjugarea dintre electronii π ai grupei CO cu orbitalul vecin, neocupat). De aceea, în sintezele de hidrocarburi după Friedel-Crafts apar, iar în sintezele de cetone nu apar izomeri *meta* (H. C. Brown).

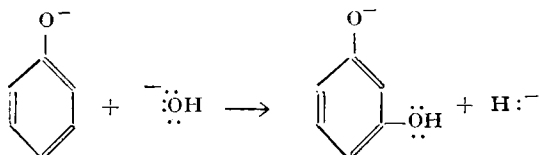
Substituția nucleofilă a nucleului aromatic. Se cunosc, întocmai ca în seria alifatică, substituții nucleofile aromatice cu mecanism unimolecular (SN_1 ; în două stadii) și cu mecanism bimolecular (SN_2 ; într-un singur stadiu). Vom începe cu cele din urmă:

1. *Substituția nucleofilă a hidrogenului aromatic.* Reactanții nucleofili posedă electroni neparticipanți (și sînt de multe ori anioni; v. I, pag. 150); grupa care se elimină posedă firește și ea electroni neparticipanți (și este de multe ori un anion). Cînd se elimină hidrogen, acesta părăsește molecula sub formă de ion de hidrură, H^- . Acest ion este nestabil și are deci o tendință redusă de a se forma. De aceea reacțiile de acest tip sînt rare (v. și cap. „Piridină”); ele sînt mult favorizate de prezența unui agent oxidant, care funcționează ca acceptor pentru ionul de hidrură, de ex. a oxigenului din aer, în topiturile alcaline descrise mai jos. (Cînd compusul aromatic conține grupe nitro, acestea funcționează ca acceptori, pierzîndu-se o parte din substanță.) Grupa nitro activează

nucleul aromatic în reacțiile de acest tip. Astfel, nitro-benzenul, încălzit cu hidroxid de potasiu, trece în *o*-nitro-fenol :



Pe de altă parte, fenolul trece prin topire cu hidroxid de sodiu în pirocatechină și resorcină, iar resorcina, tratată la fel, dă floroglucină :

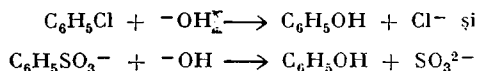


Asemenea oxidări se observă, ca reacții secundare, în cursul sintezei fenolilor prin topituri alcaline (v. I, pag. 386 ; un alt ex. : sinteza tehnică a alizarinei, prin topitura alcalină a acidului β -antrachinon-sulfonic ; v. acolo).

Nitro-benzenul reacționează cu combinația sodată a difenil-aminei, $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}^- \text{Na}^+$, dând *p*-nitro-trifenil-amina, $\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, și de asemenea cu combinația litică a piperidinei $(\text{CH}_2)_5\text{N}^- \text{Li}^+$, cu care dă *o*-piperidino-nitrobenzen, $\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N}(\text{CH}_2)_5$.

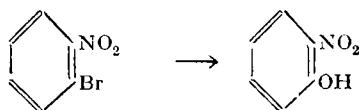
După cum se vede, grupa nitro orientează substituția nucleofilă în pozițiile *orto-para*, iar grupa hidroxil preferențial în *meta* (alături de *orto*). Această inversare a efectelor de orientare, față de cele observate la substituția electrofilă, se explică în mod natural prin însăși mecanismul substituției nucleofile, care prevede că reactantul intră în pozițiile cele mai sărace în electroni din moleculă.

2. *Substituția nucleofilă a halogenilor și a altor grupe.* Exemple de substituții nucleofile ale nucleului aromatic sînt :

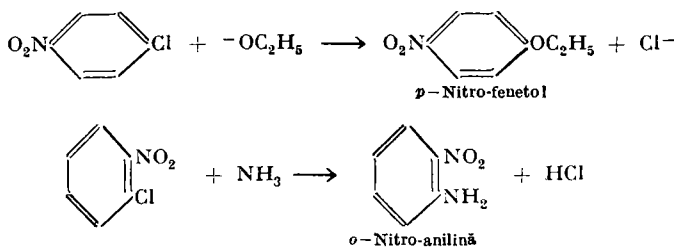


După cum se știe, reacțiile acestea cer condiții de reacție extrem de energice (300°), ceea ce se explică, în cazul halogenilor, printr-un efect de conjugare (I, pag. 339).

Grupele nitro în poziția *orto* sau *para* activează mult halogenul în aceste reacții. Astfel *o*- și *p*-halogen-nitro-benzenii se transformă în nitro-fenolii corespunzători, prin încălzire cu hidroxid de sodiu la 120° :

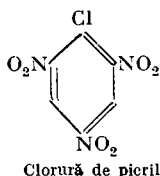


La fel reacționează alcoizii de sodiu, care dau nitro-eteri ai fenolilor, și amoniacul, care dă nitro-aniline :



Reacțiile de acest tip au și aplicații industriale.

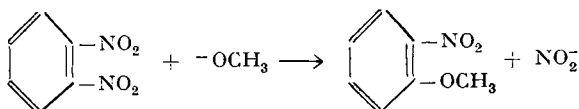
Două sau trei grupe nitro, situate în *orto* și *para* față de un atom de halogen, produc o activare și mai puternică. Un asemenea fenomen se observă de ex. în 2,4-dinitro-clor-benzen și în trinitro-clor-benzen sau clorura de picril, după cum s-a arătat înainte (pag. 14).



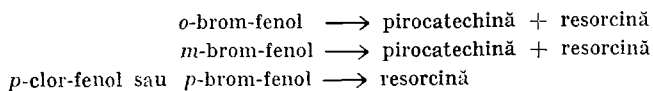
Prin măsurători cinetice s-a stabilit că mecanismul acestor reacții este bimolecular.

În afară de grupa NO_2 mai exercită o acțiune activantă asupra atomilor de halogen, din pozițiile *orto* sau *para*, și alți substituenți ca : grupa diazo $\text{N}\equiv\text{N}^+$ (v. I, pag. 486), grupa sulfonyl, SO_2 , grupa carbonil, CHO , COR , grupa carboxil, COOH , COO^- , COOR , CN etc. și halogenii. Toți acești substituenți dezvoltă, în nucleul aromatic, efecte $-I$ sau $-I$ și $-E$, după cum s-a arătat mai înainte, și provoacă deci o scădere a densității de electroni la centrul de reacție (la atomul de carbon nuclear, de care este legat atomul de halogen ce se desocuește). Grupele cu efect $+I$ și $+E$, dimpotrivă, desactivează.

Nu numai atomii de halogen, dar și alte grupe, de ex. grupa NO_2 , se elimină sub formă de anioni, în reacții cu reactanți nucleofili :

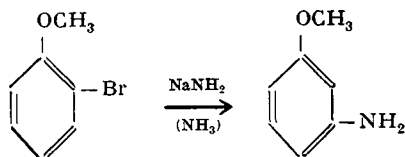


3. *Substituții însoțite de transpoziție. Dehidrobenzenul.* În multe substituții nucleofile, noul substituent intră într-o poziție vecină cu cea ocupată de substituentul ce se elimină. Asemenea transpoziții se produc mai ales în reacțiile efectuate în condiții energice, cum sînt topiturile alcaline, de ex. :



În mod asemănător, *o*-clor-toluenul și *p*-clor-toluenul dau, la hidroliză energetică cu hidroxizi alcalini, o proporție mare de *m*-cresol.

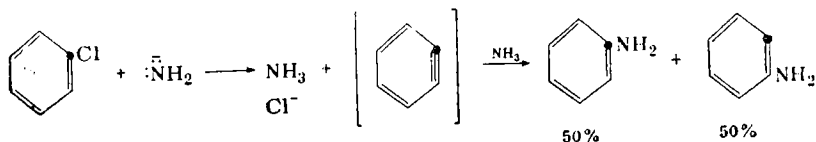
În reacțiile de substituție ale halogenului legat aromatic, prin acțiunea amidurii de sodiu sau de potasiu, în amoniac lichid, se produc adesea (dar nu întotdeauna) transpoziții de acest tip :



p-Brom-anisolul tratat în mod asemănător, dă ca produs principal tot *m*-amino-anisol, alături de puțin *p*-amino-anisol (R.A. Benkeser, 1952).

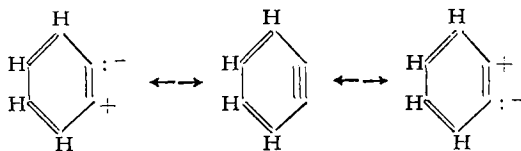
Din această cauză, reacțiile de substituție aromatică nucleofilă, mai ales cele efectuate în topituri alcaline, trebuie utilizate cu prudență la stabilirea de structuri.

Mecanismul acestor reacții de substituție însoțite de transpoziții (cel puțin al unora dintre ele) este cu totul neașteptat. S-a putut dovedi, mai întâi prin tehnica atomilor marcați, apariția unui intermediar, *dehidrobenzenul*, C_6H_4 , cu triplă legătură în moleculă. Astfel, la tratarea clorbenzenului marcat la carbon (^{14}C ; notat în formulă cu un punct), cu amidură de sodiu, în amoniac lichid, se obține anilină cu grupa NH_2 distribuită uniform între atomul marcat și cel vecin cu el (J.D. Roberts, 1953) :

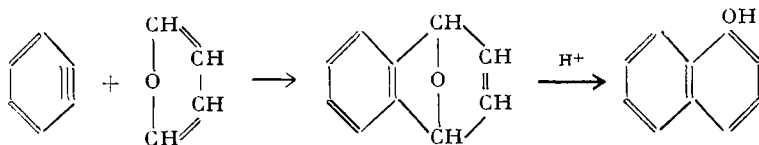


Dehidrobenzenul se mai numește și *benzin*.

Se știe că tripla legătură nu poate apărea în cicluri normale mai mici decât C_8 , din cauza tensiunii prea mari pe care ar provoca-o (I, pag. 233). S-a putut însă arăta, prin studii spectrale și calcule mecanic-cuantice, că molecula acetilenei, în prima stare de excitație, suferă o modificare a distanțelor interatomice și a unghiurilor de valență. Acestea din urmă sînt deviate, de la valoarea de 180° , din molecula acetilenei în starea fundamentală, la 120° ca în molecula benzenului (Ingold). Este plauzibil ca dehidrobenzenul să corespundă unei stări energetice comparabile cu prima stare de excitație a moleculei acetilenei. O reprezentare grafică adecuată a dehidrobenzenului este următoarea :

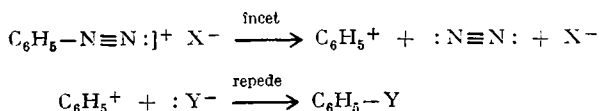


Deosebit de interesantă este dovada experimentală-preparativă a apariției dehidrobenzenului, în reacția dintre *o*-fluor-brom-benzen cu amalgam de litiu, în soluție de furan, un compus cu caracter de dienă. Furanul formează cu dehidrobenzenul, prin sinteză dien, un aduct cu punte oxidică (p.t. 56°; randament 76%) care se transformă ușor, prin tratare cu acizi, în α -naftol (G.Wittig, 1955):



În mod asemănător poate servi ca acceptor pentru captarea dehidrobenzenului antracenul, care formează, prin sinteză dien, *tripticenul*, un compus obținut înainte pe o cale mult mai complicată (v. formula brom-tripticenului, I, pag. 381).

4. *Substituția aromatică nucleofilă cu mecanism unimolecular* a fost observată la ionii de diazoniu aromatici (I, pag.489):



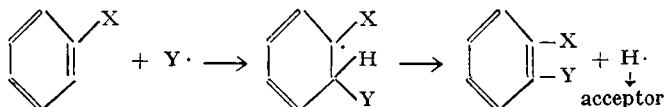
Forța motrice a reacției este energia liberă de formare mare, a moleculei de azot.

Reacția este accelerată de substituenții respingători sau donori de electroni (cu efecte $+I$ și $+E$) în pozițiile *orto* și *para* față de grupa diazo, căci eliminarea acestei grupe este favorizată de o densitate mare de electroni la centrul de reacție. Efectele de orientare produse de substituenți sînt deci inversate față de cele observate în substituția nucleofilă și identice cu acelea din substituția electrolilă.

Substituția homolitică a nucleului aromatic. Nucleul aromatic poate reacționa cu radicali liberi dotați cu reactivitate mare, dînd produși de substituție (I, pag.304). Au fost studiate cantitativ cîteva reacții ale radicalului fenil cu derivați monosubstituiți ai benzenului, cum sînt nitro-benzenul și clor-benzenul. Radicalii fenil au fost obținuți prin descompunerea peroxidului de benzoil (I, pag.299), a benzen-diazotatului de sodiu sau a nitrozo-acetanilidei (I, pag.491), în prezența compusului aromatic studiat. Măsurătorile au fost efectuate prin metoda reacțiilor concurente (pag. 30). S-a constatat că grupa fenil intră de preferință în *orto* (cca. 60% și 10%, respectiv 24%, în *meta*) (D.H.Hey).

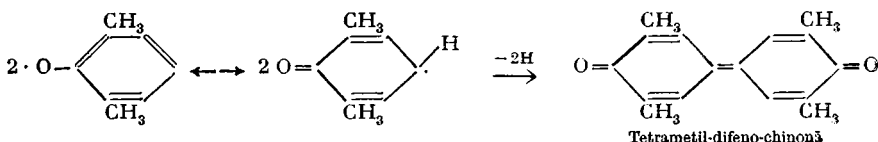
Rezultate puțin diferite s-au obținut la studiul (de asemenea cantitativ; J. Weiss) al reacției de hidroxilare, a clor-benzenului, nitro-benzenului și a acidului benzoic, cu radicali hidroxil obținuți din apă oxigenată și sulfat feros (reactivul Fenton) (I, pag. 223). Vitezele relative ale pozițiilor substituibile sînt mult mai uniforme, variînd puțin în ordinea *para*>*orto*>*meta*. Fenolul este atacat de radicalul hidroxil numai în *orto-para*.

Cu toate că materialul experimental este încă sărac, se poate conchide că substituția radicalică a nucleului aromatic nu este insensibilă la influențele electronice (efecte inductive sau deplasări de electroni) produse de substituenții din nucleu (căci, dacă acești substituenți ar fi fără influență, produșii de substituție izomeri s-ar forma în proporția statistică de : 40% *orto*, 40% *meta* și 20% *para*). Este evident că radicalii liberi, neavînd sarcină electrică, nu pot provoca efecte + E_s (ca cele descrise la pag. 37). Este probabil că substituția radicalică decurge prin formarea unui produs de adiție intermediar, în formarea cărui substituentul X nu este lipsit de influență :



Calcululele mecanic-cuantice duc la concluzia ca atît clorul cit și grupa nitro activează pozițiile *orto* și *para*, însă pe cea dintîi mai mult.

Reacția fenolului cu radicalul hidroxil are însă probabil un mecanism diferit. Reacția inițială este formarea unui radical aril-oxi, în care se produce o conjugare puternică. Acesta fie se dimerizează, fie se combină cu un nou radical OH :



Vom mai menționa mercurarea nitro-benzenului (v. I, pag. 528) care duce la rezultate diferite, după condițiile de reacție (Westheimer) :

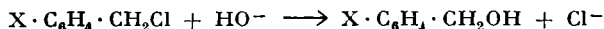
Reactant :	Condiții :	<i>orto-para</i>	<i>meta</i>
I. $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$	în HClO_4 de 60% (23°)	11%	89%
II. $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$	în HClO_4 de 40% (95°)	37%	60%
III. $\text{Hg}(\text{OOCCH}_3)_2$	în $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, exces (95°)	52%	48%
IV. $\text{Hg}(\text{OOCCH}_3)_2$	în $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, exces (150°)	57%	43%

Reacțiile I și II decurg după mecanismul electrofil normal, reactantul fiind Hg^{2+} sau $+\text{HgClO}_4$. Orientarea spre *meta* este cu atît mai pronunțată cu cît mediul este mai polar (acid mai tare) și temperatura mai joasă. Ultimele două reacții sînt substituții cu caracter radicalic, iar acesta este cu atît mai pronunțat cu cît temperatura este mai ridicată (se va observa că în reacția IV sînt aproape realizate randamentele unei reacții fără orientare, cu formarea izomerilor în proporție statistică).

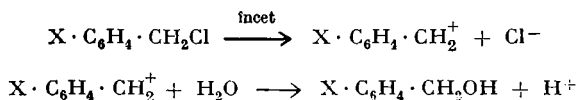
C. REACȚII ÎN CATENA LATERALĂ

După cum s-a arătat mai sus, grupa X, în compuși de tipul $\text{C}_6\text{H}_4\text{X}$, influențează atît reactivitatea generală a moleculei cît și orientarea substituției în anumite poziții. S-a constatat că grupa X influențează de asemenea reactivitatea grupelor funcționale din catenele laterale ale moleculei (S. C. J. Olivier, 1923). Sensul în care se exercită această influență variază cu mecanismul reacției (Ingold, 1928). Să considerăm drept exemplu reacția de hidroliză a unei halogenuri de benzil substituită în nucleu (și anume în poziția *meta* sau *para* față de catena laterală,

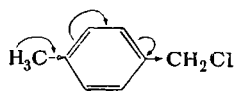
spre a exclude orice influențe sterice). Această reacție poate avea loc fie după un mecanism bimolecular, într-un singur stadiu (SN2):



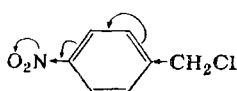
fie după un mecanism unimolecular, în două stadii (SN1):



În primul caz este de prevăzut, conform teoriei electronice, că viteza de reacție va fi cu atât mai mare, cu cât X este mai atrăgător de electroni (căci mecanismul SN2, bazat pe formarea unei legături noi cu un reactant nucleofil, este favorizat de o densitate de electroni mică la centrul de reacție); în cel de al doilea caz viteza de reacție va fi cu atât mai mare cu cât X este mai respingător de electroni (căci forța motoare în mecanismul SN1 fiind ruperea unei legături, acest mecanism este favorizat de o mărire a densității de electroni la centrul de reacție):

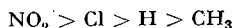


În mecanismul bimolecular :
întârziere
În mecanismul unimolecular :
accelerare



În mecanismul bimolecular :
accelerare
În mecanismul unimolecular :
întârziere.

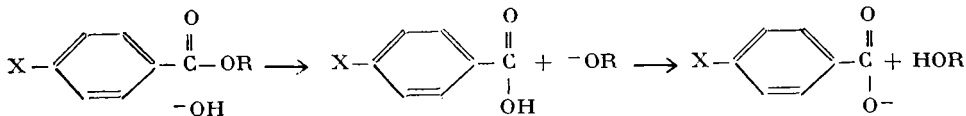
Reacțiile de tipul considerat mai sus, ale halogenurilor de benzil, pot fi efectuate în astfel de condiții încît să predomine fie mecanismul bimolecular fie cel unimolecular. În primul caz (de ex. în reacția cu etoxid de sodiu în etanol) vitezele de reacție scad cînd X variază în ordinea :



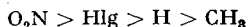
În cel de al doilea caz (de ex. în solvoliza în etanol de 80%, adică în mediu slab acid) viteza de reacție variază, cu natura substituentului, în ordinea :



O altă reacție în care se manifestă influența substituenților din nucleu este hidroliza, în mediu bazic (cu rupere acil-oxigen; v. I, pag. 657), a benzoaților de etil substituiți în nucleu ($R = C_2H_5$):



Vitezele acestor reacții scad cu natura substituentului X, în ordinea :



Este evident că în această reacție (cu mecanism bimolecular) reactantul nucleofil HO^- va avea o afinitate cu atât mai mare pentru carbonul grupei carboxil cu cât acesta este mai sărac în electroni. Se cunosc multe alte exemple de reacții care se încadrează în unul din aceste tipuri, dar există și tipuri intermediare mai complicate.

II. ACIZI ALDEHIDICI ȘI ACIZI CETONICI

Înșușirile combinațiilor conținând în molecula lor grupa carboxil, alături de o grupă aldehydică sau cetonică, variază mult cu poziția celor două grupe funcționale în moleculă. Se împart, de aceea, combinațiile din această clasă în acizi α -, β -, γ -aldehydici sau cetonici etc.

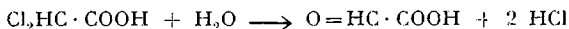
Unii acizi α -carbonilici sînt produși naturali importanți; acizii β -carbonilici sînt, mai toți, produși de sinteză, iar aplicațiile lor se întîlnesc, în cea mai mare parte, tot în domeniul sintetic.

1. ACIZI α -ALDEHIDICI ȘI α -CETONICI

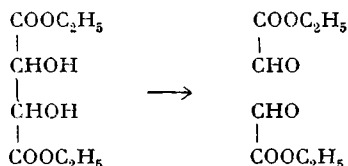
Nu poate exista decît un singur acid α -aldehydic, dar se cunosc numeroși acizi α -cetonici, $R \cdot CO \cdot COOH$, deosebindu-se prin radicalul R .

Acidul glioxilic, $HOOC \cdot CHO$, este o substanță mult rîspîdită în natură; se găsește în stare liberă în acrișe, mere, struguri și în alte fructe necoapte, din care apoi dispare după coacere.

Acidul glioxilic se prepară sintetic din acidul diclor- sau dibrom-acetic, prin hidroliză cu apă la 140° :



Se mai formează prin reducerea electrolitică a acidului oxalic, în soluție de acid sulfuric, cu o catodă de mercur (randament 87%). Esterul acidului glioxilic se obține prin oxidarea tartratului de etil, cu tetraacetat de plumb (Criegee, 1933; v. I, pag. 363):



Acidul glioxilic formează cu apa un hidrat, în care apa este legată la fel ca în hidratul de cloral, $HOOC \cdot CH(OH)_2$; cristale, ușor solubile în apă, greu în alcool și eter, cu p.t. 98° . Majoritatea reacțiilor acestui acid au fost efectuate cu acest hidrat sau cu soluțiile sale apoase. Apa se elimină greu, obținîndu-se acidul glioxilic anhidru, sub forma unui sirop cu miros sufocant.

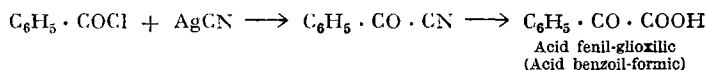
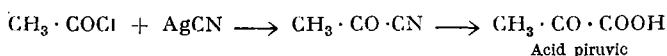
Esterul acidului glioxilic, $C_2H_5OOC \cdot CHO$, se obține mai ușor în formă anhidră și este un lichid (p.f. 130°) cu mare tendință de polimerizare.

Acidul glioxilic este o substanță reactivă. Atît grupa carboxil cît și grupa carbonil au reacții normale: ultima formează o combinație

bisulfitică, o cianhidrină, o oximă, o fenil-hidrazonă etc. Acidul glioxilic reduce soluția amoniacală de argint. Cu hidroxizi alcalini la rece, dar și cu apă, la cald, substanța aceasta se transformă, după schema reacției Cannizzaro, în acid glicolic și acid oxalic :

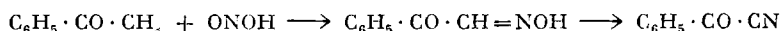


Acizi α -cetonici. 1. O metodă generală pentru prepararea combinațiilor din această clasă constă în condensarea clorurilor sau bromurilor acide cu cianură de argint sau de cupru. O altă metodă constă în condensarea clorurilor acide cu acid cianhidric în prezența piridinei (Claisen). Se obțin nitrili acizilor cetonici, care formează, prin hidroliză cu acid clorhidric, acizii cetonici liberi :

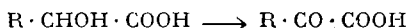


De asemenea se formează nitrili acizilor cetonici din anhidride de acizi și acid cianhidric la 240° sau din cetenă și acid cianhidric.

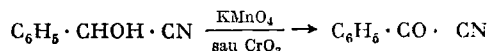
2. Nitrili acizilor α -cetonici se pot obține și din metil-cetone, prin nitrozare și deshidratarea izonitrozo-derivaților cu anhidridă acetică (I, pag. 577 și 595) :



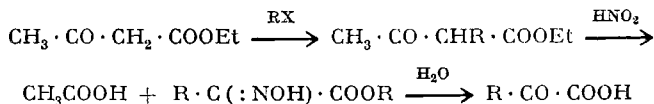
3. O metodă generală pentru obținerea acizilor α -cetonici constă în oxidarea α -hidroxi-acizilor :



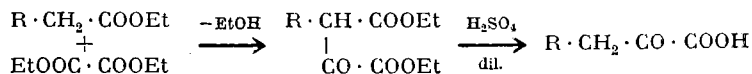
În mod asemănător se oxidează nitrili α -hidroxi-acizilor (cianhidrinele alchidelor), dând nitrili acizilor α -cetonici :



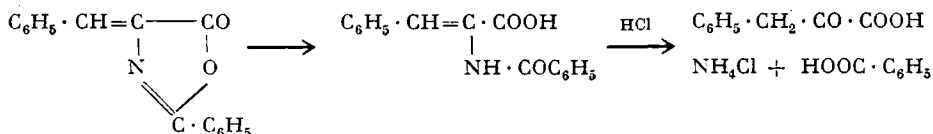
4. O altă metodă, tot generală, pornește de la esterul acetil-acetic, care întâi se alchilează (v. pag. 70), apoi se transformă, prin tratare cu acid azotos, într-un α -oximino-ester. Acesta dă prin hidroliză un acid α -cetonc :



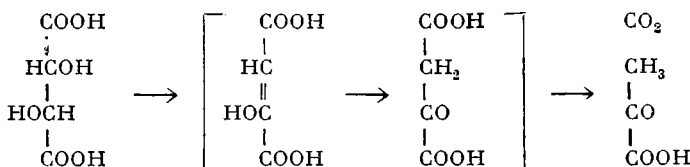
5. Prin condensarea esterului oxalic cu esteri de acizi monocarboxilici (pag. 54) se obțin derivați alchilați ai esterului oxalic-acetic. Prin hidroliza blândă a acestora se produce și decarboxilare :



6. Acizii α -cetonici aromatici se obțin ușor din azlactone (v. „Amino-acizi. Sinteze”), prin hidroliză cu acizi minerali diluați :

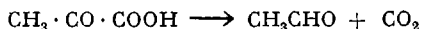


7. Primul termen al seriei, *acidul piruvic*, se prepară ușor prin distilarea acidului tartric cu sulfat acid de potasiu (Berzelius, 1835). Intermediar se formează probabil, prin eliminarea unei molecule de apă, acidul hidroxi-maleic, a cărui formă cetonică, acidul oxalil-acetic, se decarboxilează :



Însușiri. 1. Atît grupa carboxil cît și grupa carbon'il, din acizii α -cetonici, prezintă toate reacțiile caracteristice ale acestor grupe. Se cunosc esteri, oxime, hidrazone etc. ai acizilor α -cetonici. Grupa cetonică poate lua parte la reacții de condensare de tip aldolic și adăunează acid cianhidric și bisulfid de sodiu.

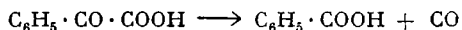
2. O reacție specifică a acizilor α -cetonici este decarboxilarea (care se produce însă mai greu decît la acizii β -cetonici ; v. mai departe). Acidul piruvic se descompune, la încălzire cu acid sulfuric diluat la 150°, în acetaldehidă și bioxid de carbon :



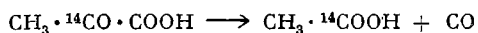
În mod similar se decarboxilează și acidul fenil-glioxilic, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$. Reacția aceasta este catalizată de aminele primare aromatice, de ex. de anilină.

Reacția de decarboxilare a acidului piruvic joacă un rol important în fermentația alcoolică (v. acolo), fiind catalizată de o enzimă, *carboxilaza*, produsă de drojdia de bere. Aceasta acționează la rece, în soluție apoasă practic neutră. Datorită acestei reacții acidul piruvic este fermentat de drojdia de bere, dînd etanol și bioxid de carbon.

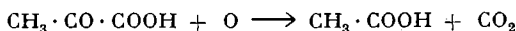
3. Prin încălzirea cu acid sulfuric concentrat, la 60—80°, se produce o reacție de decarbonilare :



Prin marcarea unuia dintre atomi s-a putut stabili că oxidul de carbon provine din grupa carboxil a acidului inițial



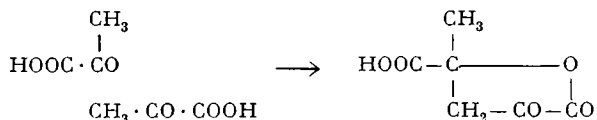
4. Acizii α -cetonici se oxidează ușor și sînt deci agenți reducători. Acidul piruvic reduce soluția amoniacală de argint formînd o oglindă. Apa oxigenată realizează deosebit de ușor această oxidație, dînd cu randament cantitativ acidul monocarboxilic imediat inferior și bioxid de carbon :



După aceeași schemă sînt oxidați acizii α -cetonici în unele procese biologice importante (v. „Transformări biochimice ale monozaharidelor”).

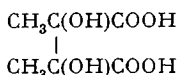
În cele ce urmează se descriu cîțiva reprezentanți ai clasei acizilor α -cetonici.

Acidul piruvic, acidul propanon-oic, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$, este un lichid cu p.f. $61^\circ/12$ mm și $165^\circ/760$ mm, cu ușoară descompunere. Proaspăt purificat formează cristale cu p.t. $13,6^\circ$, care însă se descompun la conservare. Totodată are loc o condensare de tip aldolic, lentă, care poate fi accelerată de prezența acidului clorhidric și care duce la o ceto-lactonă :

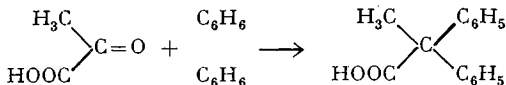


Prin fierberea acidului piruvic la presiunea atmosferică el se descompune în bioxid de carbon și acid metil-succinic (acid pirotartric). Acesta se obține mai ușor prin încălzire cu acid clorhidric la 100° . Intermediar apare probabil ceto-lactona menționată mai sus.

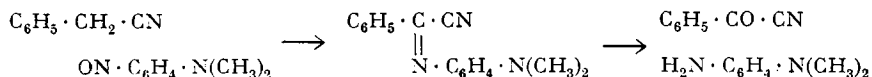
Prin reducere cu zinc și acid clorhidric, acidul piruvic trece în acid lactic, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, alături de puțin *acid dimetil-tartric*, care provine dintr-o condensare de tip pinacolic (I, pag. 361).



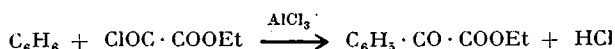
Reactivitatea grupei cetonice se manifestă și în unele condensări cu derivați aromatici, catalizate de acidul sulfuric concentrat :



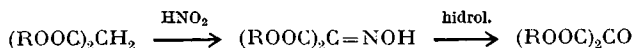
Acidul fenil-glioxilic, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$, formează cristale cu p.t. $65-66^\circ$. Se poate obține prin aplicarea metodelor generale descrise mai sus sau pornind de la cianura de benzil (I, pag. 693) :



O altă cale pentru obținerea acestui acid constă într-o condensare Friedel-Crafts a benzenului cu clorura-ester a acidului oxalic :

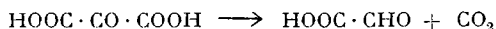


Acizi α -cetonici dicarboxilici. *Acidul mesoxalic*, $HOOC \cdot CO \cdot COOH + H_2O$, se prepară prin hidroliza ureidei sale, *aloxanul* (v. acolo). Esterul acidului mesoxalic se formează din esterul izonitrozo-malonic (I, pag. 627) :



Acidul mesoxalic nu se poate obține anhidru, ci numai combinat cu o moleculă de apă, $(HOOC)_2C(OH)_2$; cristale incolore cu p.t. 121° . Esterul său se poate izola și anhidru, și are o culoare galben-verzuie. Esterul atrage apă din atmosferă, cu care dă un hidrat incolor; la distilare în vid, pierde însă din nou apa.

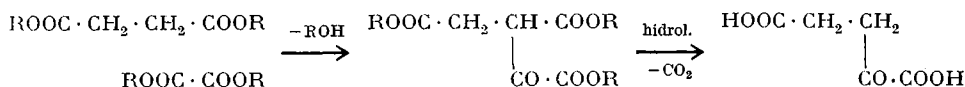
Acidul mesoxalic se descompune ușor, la încălzire în soluție apoasă, eliminând bioxid de carbon și dând acid glioxilic :



Acidul mesoxalic are însușiri reducătoare puternice; formează o oximă, o fenilhidrazonă etc.

Acidul oxalil-acetic, $HOOC \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$, este în același timp un α -și un β -ceto-acid și va fi descris în capitolul următor (pag. 79).

Acidul α -ceto-glutaric, $HOOC \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot COOH$, p.t. 113° , se obține sintetic prin hidroliza acidului α, α -dibrom-glutaric sau prin condensarea esterului succinic cu ester oxalic, urmată de hidroliză :

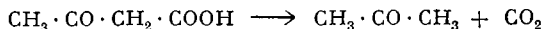


Acizii α -cetonici au o mare însemnătate biologică. După cum s-a mai spus, acidul piruvic este un intermediar în fermentația alcoolică și în alte procese similare (v. „Ciclul acidului citric”). De asemenea acidul α -ceto-glutaric joacă un rol esențial în procesul biologic numit „Ciclul acidului citric” (v. acolo). Pe de altă parte, acizii α -cetonici sînt intermediari importanți în procesele de sinteză și degradare ale amino-acizilor, după cum se va arăta în alt loc.

2. ACIZI β -ALDEHIDICI ȘI β -CETONICI

Acizii liberi din această clasă sînt nestabili. Cel mai simplu reprezentant și cel mai cunoscut, *acidul acetyl-acetic*, se obține prin hidroliza esterului său, sub forma unei mase cristaline, foarte higroscopice, cu p.t. $36-37^\circ$,

miscibilă cu apa în orice proporție. Acest acid se descompune extrem de ușor, spontan sau la o ușoară încălzire, în bioxid de carbon și acetona :

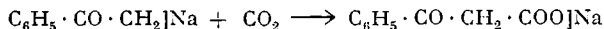


(Despre mecanismul unei reacții asemănătoare v. și I, pag. 623).

Acidul azotos transformă acidul acetil-acetic, imediat, în izonitroz-acetonă (oximino-acetonă), $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}=\text{NOH}$ și bioxid de carbon. Soluția apoasă a acidului acetil-acetic dă cu clorura ferică o colorație roșie-violetă intensă, datorită formei enolice (pag. 62).

Acidul acetil-acetic este un intermediar normal al oxidării acizilor din grăsimi în organismul animal; el apare, în concentrații mai mari, în urina bolnavilor de diabet (I, pag. 670)

Unii acizi β -cetonici, cu structură mai complicată, sînt mai stabili și se pot obține în stare cristalizată, dar și aceștia se decarboxilează la încălzire. Vom menționa *acidul benzoil-acetic*, a cărui sare de sodiu se formează fie din esterul său, prin saponificare, fie din combinația sodată a acetofenonei suspendată în eter uscat, prin tratare cu bioxid de carbon :

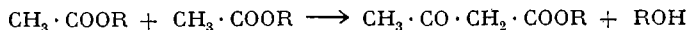


Acidul benzoil-acetic liber se poate recristaliza din benzen sau din eter de petrol și formează cristale care se topesc la $103-104^\circ$, decarboxilîndu-se. În soluție alcoolică, decarboxilarea se produce chiar la temperatura camerei.

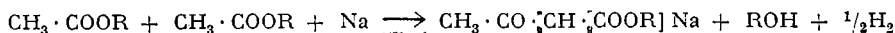
Stabilitatea mai mare a acidului benzoil-acetic se datorește structurii sale enolice. Aceasta determină și stabilitatea acidului oxalil-acetic (pag. 79).

Esterii acizilor β -cetonici, spre deosebire de acizii liberi, sînt combinații stabile. Reacțiile prin care se formează acești compuși și transformările lor fac parte din metodele sintetice cele mai importante ale chimiei organice.

Reacții de condensări de esteri. După cum a observat întîi A. Geuther (1863) *esterul acidului acetil-acetic sau acetil-acetatul de etil* se obține prin tratarea acetatului de etil, cu sodiu metalic (sub formă de bucăți sau sîrmă), la temperatura camerei. Ecuația stoechiometrică a reacției indică eliminarea unei molecule de alcool între două molecule de ester (R este o grupă alchil, de obicei C_2H_5) :



Sodiul ia parte la reacție și se obține de fapt combinația sodată a esterului acetil-acetic, în care sodiul înlocuiește un atom de hidrogen. Reacția completă este deci redată prin :

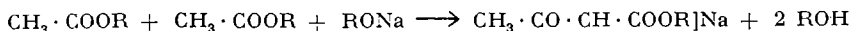


Din combinația sodată se pune apoi în libertate esterul β -cetonc, prin tratare cu un acid.

Încă de mult s-a observat (Claisen, 1887) și cercetări recente au confirmat că acetatul de etil, extrem de bine purificat de ultimele urme de alcool, nu reacționează cu sodiul metalic; reacția pornește însă

dacă mediul de reacție conține mici cantități de alcool. Rezultă de aici că agentul de condensare nu este sodiul metalic, ci alcoxidul de sodiu ce ia naștere în reacția dintre acest metal și alcool. Odată reacția pornită, alcoolul ce se formează se transformă în noi cantități de alcoxid. Din cauza aceasta, când se lucrează cu ester bine purificat, viteza de reacție este mică la început dar crește cu timpul.

Ecuația stoechiometrică exactă a formării esterului acetil-acetic sodat este deci :



Agentul de condensare cel mai des utilizat, în condensările de esteri, este etoxidul de sodiu, $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$. Acesta se obține, liber de alcool, lăsând să reacționeze pulbere de sodiu, suspendată într-un dizolvant inert (xilen, benzen sau eter), cu cantitatea calculată de etanol.

Unele condensări de esteri (în special cu ester oxalic) au loc chiar în prezență de alcool, fără ca randamentul să sufere.

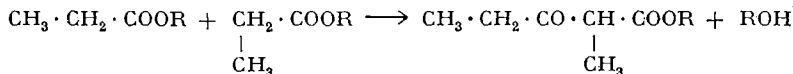
Se mai folosesc ca agenți de condensare amidura de sodiu și hidrura de sodiu. Alți agenți de condensare au fost utilizați mai mult pentru elucidarea mecanismului de reacție (v. pag. 60).

Amidura de sodiu este un agent de condensare mult mai puternic decât etoxidul de sodiu (fiindcă anionul NH_2^- este o bază mult mai tare decât $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$). În schimb, amoniacul format în reacție dă naștere uneori la reacții secundare (de ex. transformă grupa COOEt în CONH_2). Hidrura de sodiu a fost recomandată, în locul sodiului metalic, spre a evita o reacție secundară produsă de acesta : condensarea aciloinică între două molecule de ester (v. acolo).

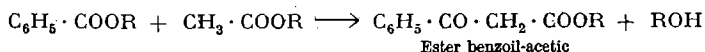
Prin condensări de esteri se pot sintetiza numeroase combinații. Explorarea acestui domeniu se datorește îndeosebi lucrărilor lui L. Claisen și ale lui W. Wislicenus (începute în 1887). Se disting în aceste reacții, la fel ca în condensările aldehydelor (I, pag. 544), o *componentă metilenică* (donoare de electroni) și o *componentă esterică* (acceptoare de electroni). Aceasta din urmă conține o grupă CH_3 sau CH_2 (vom vedea mai departe că în unele condiții poate reacționa chiar o grupă CH), activate prin vecinătatea unor grupe COOR , CO , CN etc. (Despre mecanismul acestei activări v. pag. 94; despre unele amănunte experimentale, v. pag. 59).

Vom enumera principalele categorii de condensări de esteri :

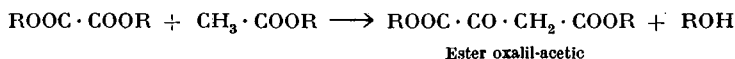
1. *Condensări între esteri*. S-a descris mai sus condensarea esterului acetic cu el însuși. La fel se condensează și esterii omologilor acidului acetic, avînd o grupă CH_2 lângă grupa COOR . La acești esteri superiori, randamentele sînt în general mai mici (v. și pag. 59) :



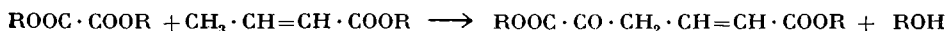
Se pot condensa și doi esteri deosebiți, de ex. esterul benzoic cu esterul acetic, primul avînd funcțiunea de componentă esterică, al doilea de componentă metilenică :



Esterul acidului oxalic reacționează deosebit de ușor, cu esteri alifatici :



Efectul de activare, produs de grupa carboxil asupra grupei CH_2 sau CH_3 , se transmite prin duble legături conjugate cu ea (efect de *vinilogie*; v. pag. 97). Astfel, prin condensarea esterului crotonic cu ester oxalic, se obține esterul oxalil-crotonic (Lapworth) :

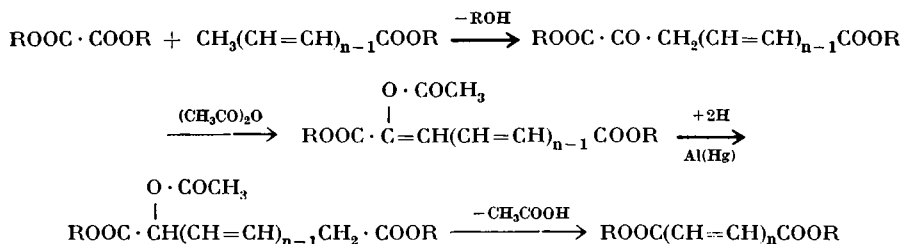


Esterul acidului sorbic (I, pag. 633) se condensează în mod asemănător :



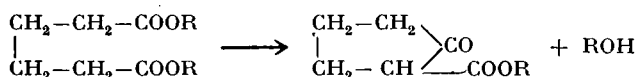
Prin oxidarea esterului oxalil-crotonic sau a acidului corespunzător, cu apă oxigenată, se obține *acidul glutamic*, $\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{COOH}$.

Reacția aceasta a fost extinsă la sinteza acizilor polienici dicarboxilici, pornind de la acizii polienici monocarboxilici (I, pag. 641). Fazele reacției sint următoarele ($n=3, 4, 5$ sau 7) (R. Kuhn) :



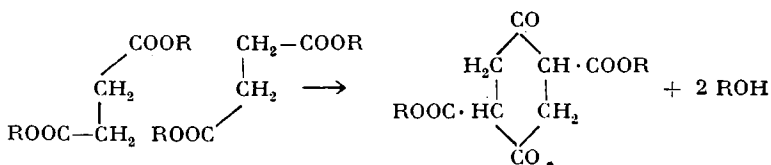
După cum se vede, esterul cetonc obținut se transformă, cu anhidridă acetică, într-un enol-acetat : acesta se hidrogenează cu amalgam de aluminiu la marginile sistemului polenic și apoi se elimină acid acetic, cu o bază, tot de la marginile sistemului de duble legături conjugate.

2. *Condensări de esteri dicarboxilici ducând la esteri β -cetonici ciclici.* Prin tratarea esterilor acizilor dicarboxilici, având șase sau șapte atomi de carbon în catena principală (cu agenții de condensare obișnuiți : sodiu, alcoxid sau amidură de sodiu) se produce o condensare intramoleculară. Din esterul acidului adipic se obține esterul *acidului 1,2-ciclopentanon-carboxilic* (Dieckmann) :

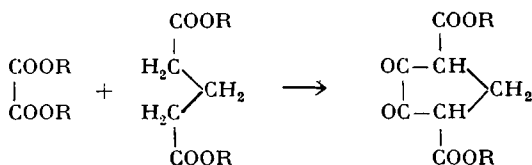


În mod asemănător, esterul acidului pimelic, ai cărui carboxili se află în poziția 1,7, dă esterul acidului ciclohexanon-carboxilic. Reacția nu se poate extinde, în forma aceasta, la esterii acizilor dicarboxilici mai înalți.

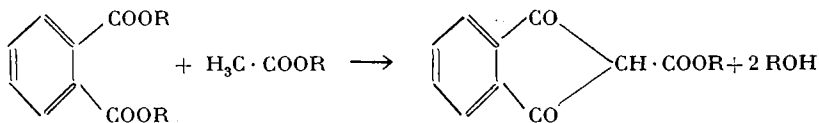
Esterul acidului succinic reacționează după un mecanism asemănător, însă condensarea are loc aici între două molecule; se obține *esterul succinil-succinic (esterul acidului 1,4-ciclohexan-dion-2,5-dicarboxilic)*:



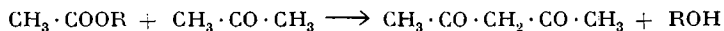
Esterul acidului glutaric se condensează cu ester oxalic dând esterul acidului ciclopentandion-dicarboxilic:



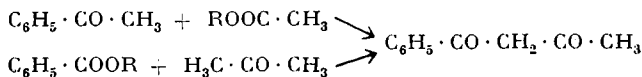
Deosebit de ușor se produce condensarea esterului ftalic cu esterul acetic, formînd *esterul acidului indan-dion-(1,3)-carboxilic-(2) (esterul acidului diceto-hidrinden-carboxilic)*:



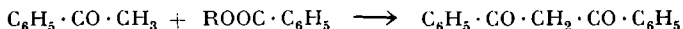
3. *Condensări între esteri și cetone, ducînd la β -dicetone și la derivații lor.* Grupele CH_2 și CH_3 sînt activate de o grupă carbonil vecină, în același mod ca de o grupă carbetoxil. Prin condensarea esterului acetic cu acetona, în prezența etoxidului de sodiu, se formează *acetil-acetona*:



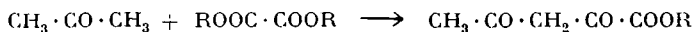
Benzoil-acetona se obține fie prin condensarea acetatului de etil cu acetofenonă, fie a benzoatului de etil cu acetona, în prezența etoxidului de sodiu:



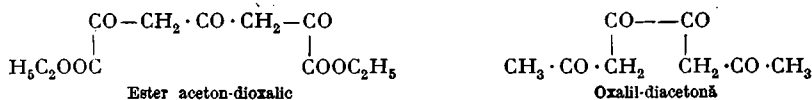
Prin condensarea acetofenonei cu benzoat de etil se obține *dibenzoil-metanul*:



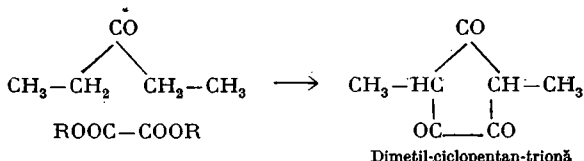
Acetona se condensează cu esterul acidului oxalic formînd *oxalil-acetona*, o combinație care este simultan ester α -cetonic și β -dicetonă:



Variind proporțiile de ester oxalic și de acetonă iau naștere produși de reacție deosebiți : dintr-un mol de acetonă și doi moli de ester oxalic se obține *esterul aceton-dioxalic* ; din doi moli de acetonă și unul de ester oxalic se formează o tetracetonă, *oxalil-diacetonă* :

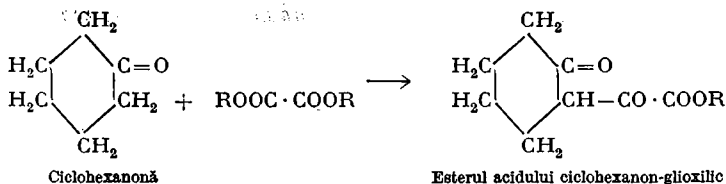


Se pot realiza și ciclizări prin condensarea esterului oxalic cu homologii ai acetonei, cum este dietil-cetona :

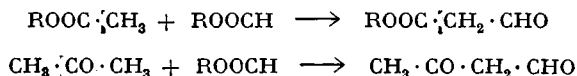


Esterul oxalic se condensează, în mod asemănător, cu acetofenona, sub acțiunea etoxidului de sodiu, și dă *esterul acidului benzoil-piruvic* (oxalil-acetofenona), $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOR}$, și *oxalil-diacetofenona*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$.

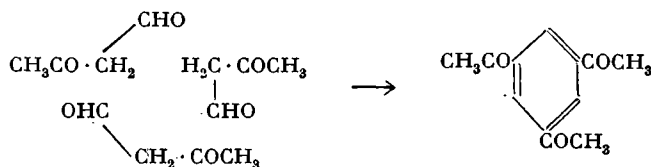
Cu cetone ciclice, esterul oxalic reacționează, după aceeași schemă :



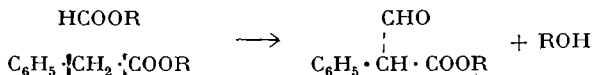
A. *Condensări cu ester formic*. Formiatul de etil reacționează în același mod ca homologii săi mai înalți ; cu acetatul de etil dă naștere *esterului formil-acetic*, cu acetona, *formil-acetonei*. Amândoi acești produși se izolează sub formă de combinație sodată :



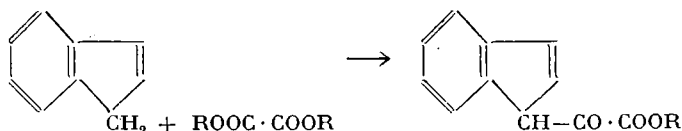
Esterul formil-acetic și formil-acetona nu se pot izola în stare liberă, prin acidularea combinațiilor sodate, fiindcă grupele CH_2 și CHO pe care le conțin sînt foarte reactive și se condensează între ele instantaneu. Din esterul formil-acetic se formează esterul acidului trimesic (I, pag. 616) ; din formil-acetona se formează o tricetonă aromatică, *triacetil-benzenul* :



Esterii omologilor superiori ai acidului acetic și cetonile mai înalte dau însă, cu ester formic, produși de condensare cu catenă ramificată, izolabili în stare liberă. Așa de ex., din esterul acidului fenil-acetic și ester formic se formează *esterul formil-fenil-acetic* (v. pag. 83):

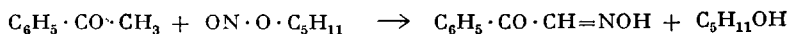


5. *Alte tipuri de condensări de esteri.* Pot îndeplini funcțiunea de componentă metilenică într-o condensare de esteri și cele trei hidrocarburi cu grupă CH_2 reactivă, ciclopentadiena, indenul și fluorenel (I, pag. 244 și 278). Din inden și ester oxalic se obține *esterul acidului indenil-glioilic*:

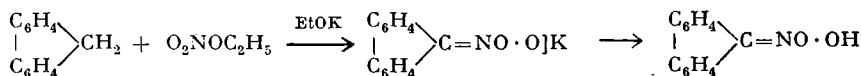


La fel, din fluoren și benzoat de etil, se formează *9-benzoil-fluorenel*.

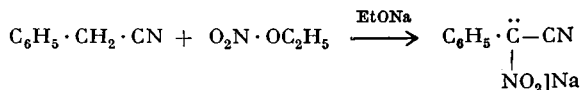
Interesant este faptul că și esterii unora dintre acizii anorganici, anume ai acidului azotos și azotic, se condensează în același mod ca esterii acizilor organici, în prezența aloxizilor alcalini. Aplicațiile acestei reacții sînt însă mai puțin generale. Nitriții de alchil se condensează cu cetonile (nu însă cu esterii acizilor organici simpli), în prezența etoxidului de sodiu, și dau izonitrozo-cetone (I, pag. 577). Din acetofenonă și nitrit de izoamil se formează izonitrozo-acetofenona (oxima fenil-glioalului):



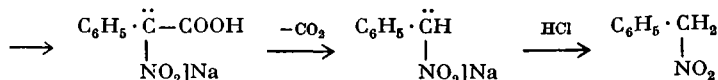
Fluorenel se condensează cu nitratul de etil, însă numai în prezența etoxidului de potasiu, și dă *9-nitro-fluorenel*, sub forma sării de potasiu. Prin acidularea acesteia se formează *aci-9-nitro-fluorenel* (forma normală a acestui nitro-derivat nefiind stabilă):



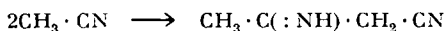
La fel reacționează și unii derivați funcționali ai acizilor conținând o grupă CH_2 reactivă. Astfel, fenil-acetonitrilul (I, pag. 693) se condensează cu nitratul de etil și dă sarea de sodiu a *aci-nitro-fenil-aceto-nitrilului*:



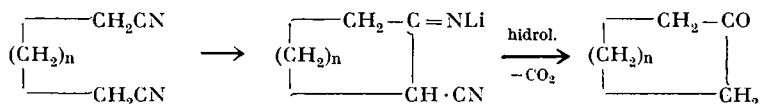
Hidroliza acestei combinații, prin fierbere cu hidroxid de sodiu, constituie o bună metodă de preparare a fenil-nitro-metanului (I, pag. 435):



6. *Condensări de nitrili.* Reacții mult asemănătoare cu condensările de esteri sînt condensările de nitrili, care se petrec sub acțiunea sodiului metalic sau a etoxidului de sodiu și duc la imino-nitrili de acizi β -cetonici, de ex. :

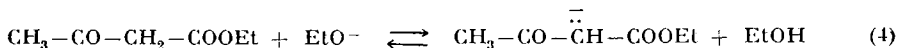
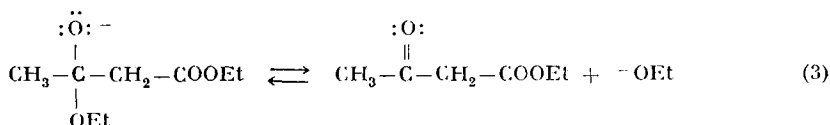
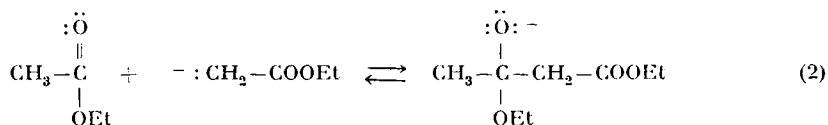
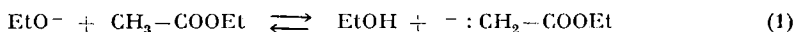


Reacția aceasta prezintă interes prin aplicarea ei la obținerea de cicluri mari (v. I, pag. 199). Sintezele de cicluri prin metoda Dieckmann (pag. 54) se aplică numai la esterii acizilor dicarboxilici cu șase și cu șapte atomi de carbon în moleculă. La esterii sau nitrili acizilor dicarboxilici superiori se produc reacții intermoleculare, ducînd la produși de condensare liniară macromoleculari. Aceste reacții nedorite pot fi supimate lucrîndu-se la diluții extrem de mari. Agentul de condensare utilizat este compusul cu litu al etil-anilinei, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{N}(\text{Li})\text{C}_2\text{H}_5$ (K. Ziegler, 1933) :



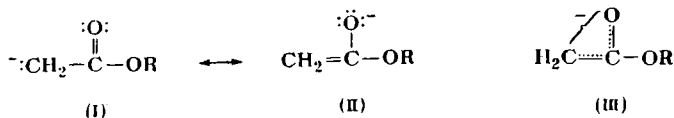
În practică soluția de dinitril, în eter, se picură extrem de încet peste soluția agentului de condensare în eter la fierbere, realizîndu-se astfel condițiile „ultradiluției” cerute de metodă, fără a recurge la volume prea mari de dizolvant. Prin metoda aceasta se obțin cetonele cu cicluri mari (15–30 atomi de carbon), cu randamente ajungînd pînă la 80%. La ciclurile medii (8–12 atomi de carbon) randamentele rămîn însă mici (sub 1%).

Mecanismul reacțiilor de condensări de esteri. Teoria mecanismului acestor reacții s-a dezvoltat încet, în curs de peste 40 ani. Contribuții esențiale au adus A. Michael și A. Lapworth (1900–1901), apoi F. Arndt și B. Eistert și Ch. R. Hauser (1936–37). Interpretarea modernă a condensărilor de esteri se bazează pe teoria echilibrilor protolitici în reacțiile compușilor organici (I, pag. 174) și pe principiul modificării minime a aranjării electronilor (I, pag. 143). Potrivit noii teorii, condensarea a două molecule de acetat de etil, cu etoxid de sodiu ca agent de condensare, este o succesiune de patru reacții elementare reversibile :



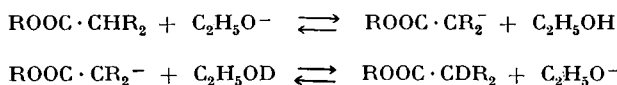
1. Caracterul de baze tari al agenților de condensare utilizați în condensările de esteri sugerează o reacție protolitică în primul stadiu al procesului. Formarea unui anion dintr-un ester, prin acțiunea unei baze tari (ecuația 1), este analogă cu formarea combinației sodate a esterului malonic (I, pag. 624). Un asemenea anion este stabilizat prin conjugarea perechii de

electroni neparticipanți ce apare la carbon cu dubla legătură CO vecină. Repartiția electronilor în acest anion nu este deci reprezentată corect prin formula (I); ea tinde către (II) și este cel mai bine redată prin (III):

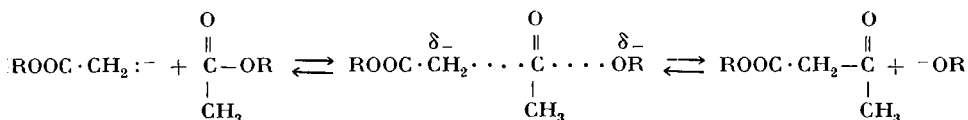


Totuși, stabilizarea prin conjugare a anionilor proveniți din acizi monocarboxilici este mai slabă decât aceea din anionul esterului malonic (la care participă două grupe COOR). Din cauza aceasta, esterii acizilor monocarboxilici sînt acizi mai slabi decât esterul malonic; echilibrul reprezentat prin ecuația (1) de mai sus este deplasat mult spre stînga. Pentru a obține o concentrație apreciabilă de anion de ester este necesar să se utilizeze (ca agenți de condensare) baze foarte tari. Se înțelege, de aceea, pentru ce reacția de condensare de esteri nu poate avea loc în prezența apei și de obicei nici chiar în prezența etanolului, care fiind niște dizolvanți prea acizi plafonează tăria bazei, la aceea a bazelor HO^- , respectiv EtO^- , după un principiu cunoscut (I, pag. 168).

Există dovezi experimentale în favoarea formării de anioni de esteri, sub acțiunea bazelor tari. Astfel esterii optic activi de tipul $\text{RR}'\text{CH}\cdot\text{COOR}$, se racemizează sub influența etoxidului de sodiu, în soluție de alcool absolut, ceea ce se explică cel mai bine prin apariția intermediară a unui anion, $\text{RR}'\text{C}^-\cdot\text{COOR}$, cu structură plană (Kenyon). În același sens pledează înlocuirea cu deuteriu a hidrogenului din acetatul de etil și din alți esteri posedînd hidrogen în poziția α , la tratare cu deuterio-alcool, în prezența catalitică a etoxidului de sodiu:



2. Reacția (2) de mai sus este întru totul asemănătoare cu hidroliza unui ester (I, pag. 657); ea și în această reacție un anion se adăunează la grupa COOR. În locul apariției unui produs de adăune cu caracter de intermediar stabil, așa cum s-a formulat în (2), se poate admite un mecanism prin stare de tranziție. În cazul acesta, reacțiile (2) și (3) ar trebui înlocuite prin formularea:

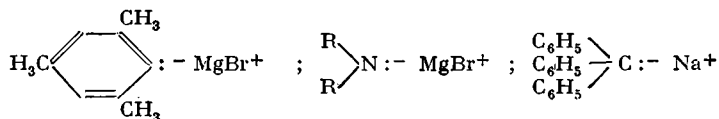


Deosebirea între aceste două concepții rezidă numai în lungimea vieții intermediarului. Faptele experimentale astăzi cunoscute nu permit încă o alegere între aceste două posibilități.

3. Unul din produșii reacției (1) este etanolul. Reacția fiind reversibilă, prezența etanolului va deplasa echilibrul spre stînga. Aceasta influențează în mod nefavorabil mersul reacțiilor (2) (3) și (4); de aceea, randamentul în ester acetil-acetic este mic (cca. 30%, în procedeul obișnuit). Neajunsul acesta poate fi într-o mare măsură înlăturat dacă se lucrează în așa numite „condiții forțate”. Acestea se realizează folosind un exces de ester și îndepărtînd alcoolul format (de obicei împreună cu o parte din ester) prin distilare. În modul acesta, randamentul la autocondensarea acetatului de etil poate fi urcat la 75–80% (de asemenea și la condensările esterilor omologilor acidului acetic; pag. 53).

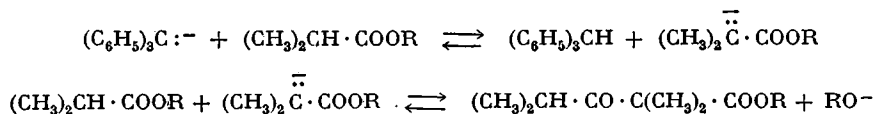
4. Există și un alt mijloc pentru a deplasa echilibrul (1) spre dreapta, anume: folosirea unei baze mai tari drept agent de condensare. Încă de mult s-a observat (Claisen) că amidura de sodiu este un agent de condensare mai tare decât etoxidul de sodiu. Rezultate bune s-au obținut cu compuși organo-magnezieni, în special cu bromura de mesitil-magneziu, al cărui anion, din

cauza împiedicării sterice a grupelor metil, nu se adăunează la grupa COOR în modul cunoscut (I, pag. 350), ci funcționează ca o bază extrăgând un proton din componenta metilenică :



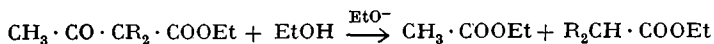
La fel se comportă compușii magnezieni obținuți din amine secundare, cum sînt dietil-amina sau diizopropil-amina și bromură de etil-magneziu (I, pag. 456). Cele mai bune rezultate s-au obținut însă cu trifenil-metilul sodat, al cărui anion este cea mai puternică bază dintre toate cele încercate (Hauser). Trifenil-metilul sodat, un compus intens colorat (I, pag. 522), se obține agitînd trifenil-clor-metan, în soluție eterică, cu amalgam de sodiu.

Cu ajutorul acestor agenți de condensare s-au realizat condensări de esteri care nu pot fi efectuate cu agenții de condensare clasici. Astfel esterul acidului izobutiric nu se poate condensa cu ajutorul etoxidului de sodiu. Pe baza acestei încercări nereușite s-a emis, mai de mult, o teorie potrivit căreia reacția de condensare de esteri reușește numai în cazul cînd componenta metilenică conține o grupă CH_2 lîngă grupa activantă (și nu reușește cînd conține grupa CH). Anionul de trifenil-metil este o bază destul de tare pentru a deplasa echilibrul din reacția (1) complet spre dreapta, după cum reiese din efectuarea condensării esterului izobutiric cu randament mare :



După cum se vede, esterul izobutiril-izobutiric astfel obținut nu conține hidrogen în poziția α și, din cauza aceasta, nu poate forma o combinație sodată. Reacția reprezentată prin ecuația (4) (de la pag. 58) nu mai este deci posibilă. Rezultă de aici că ecuația (4) nu este indispensabilă pentru formarea esterului β -cetonic și că ea intervine ca o reacție secundară, posterioră stadiului esențial al sintezei. Totuși reacția aceasta (4) nu este fără influență asupra mersului reacției, căci trecerea esterului acetil-acetic în anionul său are drept urmare o deplasare a echilibrelor (1) (2) și (3) spre dreapta și deci mărește sau chiar determină randamentul final (Arndt și Elstert).

Nereușita condensării esterului izobutiric, cu ajutorul etoxidului de sodiu, se explică prin imposibilitatea de a se produce reacția (4) în acest caz. După cum s-a observat mai demult (Dieckmann), esterii β -cetonici dialchilați în poziția α se scindează prin alcooliză (v. pag. 72) mult mai ușor decît esterii monoalchilați și aceștia decît esterii nealchilați în această poziție :

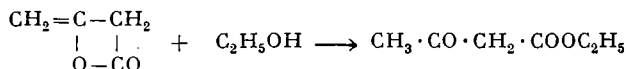


Lipsa de reversibilitate a acestei reacții (neproducerea sintezei de esteri în acest caz) se datorește imposibilității formării unei combinații sodate a esterului β -cetonic dialchilat. Numai o bază suficient de tare, cum este $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^-$ poate elimina practic complet protonul în reacția (1) și deplasa astfel complet echilibrul acestei reacții (și deci și al celor următoare) spre dreapta.

Din cele de mai sus rezultă că : randamentul de ester β -cetonic, în reacțiile de condensări de esteri, depinde, în stadiul (1), de tăria bazei folosite ca agent de condensare (și de tăria acidă a esterului monocarboxilic, adică de tendința sa de a forma un anion, tendință determinată de structura sa), iar în stadiile (3) respectiv (4) de tăria bazelor formate (RO^- , respectiv anionul esterului β -cetonic). În ansamblu : formarea de ester β -cetonic este cu atît mai favorizată cu cît baza rezultată din reacție este mai slabă, iar baza folosită ca agent de condensare este mai tare. Într-adevăr, anionul esterului acetil-acetic, ce ia naștere în reacția (4), este o bază mai slabă decît ionul de etoxid folosit în (1) (sau, altfel spus, esterul acetil-acetic este un acid mai tare decît etanolul) ; în condensarea esterului izobutiric, care se oprește la reacția (3), baza formată $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$, este mai slabă decît anionul trifenil-metil, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}^-$, utilizat ca agent de condensare.

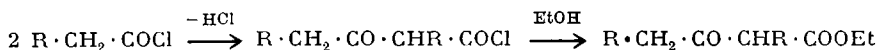
Alte reacții de formare ale esterilor β -cetonici și ale β -dicetonelor. Mai puțin importante și generale sînt și următoarele metode pentru obținerea de compuși β -carbonilici.

1. Esterul acetil-acetic se formează prin tratarea dicetenei (I, pag. 587) cu etanol :

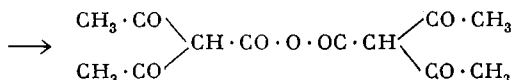
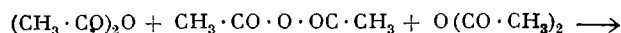
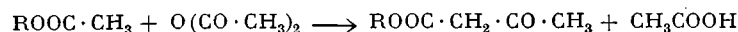
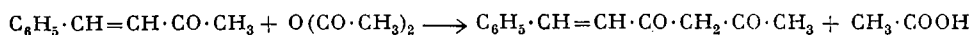
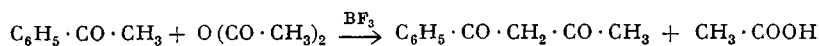


Cu anilină se obține, în mod similar, anilida acidului acetil-acetic.

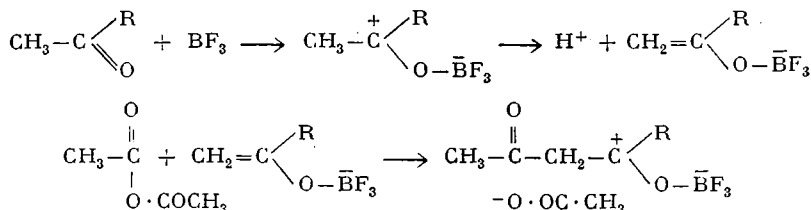
2. Prin încălzirea clorurilor acide cu clorură ferică anhidră se obțin clorurile acizilor β -cetonici :



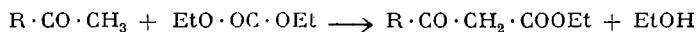
3. Deosebit de ușor și cu randamente mari decurg condensările anhidridei acetice, catalizate de fluorură de bor (H. Meerwein); cu cetone se obțin β -dicetone, cu esteri se formează esteri β -cetonici, iar autocondensarea duce la anhidride de acizi β -cetonici :



Mecanismul acestor condensări catalizate de acizi Lewis (I, pag. 176) este probabil (Dewar) :



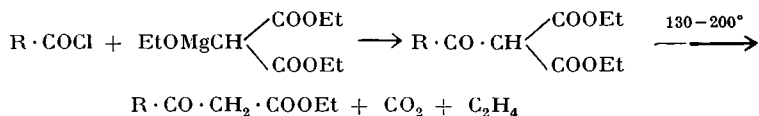
4. Omologi superiori ai esterului acetil-acetic se obțin prin condensarea metil-cetonelor, cu esteri ai acidului carbonic, în prezență de amidură de litiu, de hidrură de sodiu sau de etoxid de sodiu :



Alcoolul format în reacție se îndepărtează continuu prin distilare.

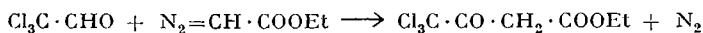
5. Producții de condensare ai clorurilor acide cu ester malonic sodat (sau mai bine cu compuși magnezieni obținuți din ester malonic, magneziu

și etanol) suferă o descompunere termică la încălzire cu un acid sulfonic aromatic, cum este acidul β -naftalin-sulfonic :

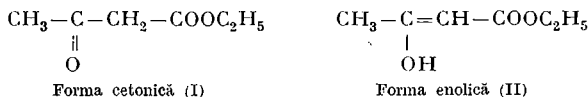


O aplicație a acestei metode va fi descrisă la pag. 73.

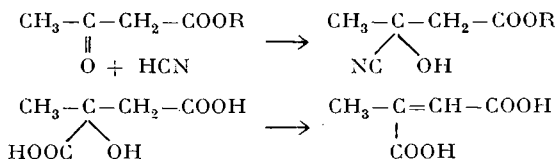
6. Unele aldehide reacționează cu ester diazo-acetic (v. și I, pag. 500), dând esteri β -cetonici :



Tautomeria esterilor β -cetonici și a β -dicetonelor. Se știe de mult că esterul acetil-acetic se comportă în unele dintre reacțiile sale ca și cum ar avea structura (I), în altele ca și cum ar avea structura (II) :



1. Așa de ex. esterul acetil-acetic formează cu bisulfitul de sodiu, care este un reactiv caracteristic al grupei carbonil, o combinație bisulfitică, derivînd fără îndoială de la forma cetonică. Cu acidul cianhidric formează o cianhidrină, care prin saponificare și deshidratare trece în acidul metil-maleic :



Hidroxilamina și hidrazina reacționează, de asemenea, normal, cu grupa carbonil, după cum vom arăta mai departe.

2. O altă categorie de reacții ale esterului acetil-acetic se reprezintă mai bine prin formula enolică, II. În primul rînd esterul acetil-acetic are un caracter de acid slab ; el se dizolvă în hidroxid de potasiu diluat (cca. 2%), formînd o sare de potasiu, din care poate fi regenerat esterul inițial, prin acidulare. Înșușirea aceasta acidă a esterului acetil-acetic este mult mai bine redată de formulă II, care seamănă, prin grupa ei hidroxil legată de o dublă legătură, cu formula fenolilor.

Esterul acetil-acetic descompune iodura de metil-magneziu punînd în libertate metan (reacție Zerevitinov, I, pag. 354); el conține deci hidrogen activ, întocmai ca alcoolii și fenolii.

Asemănarea cu fenolii merge mai departe : cu clorură ferică, esterul acetil-acetic dă o colorație roșie intensă, (I, pag. 391). La fel reacționează *aci*-nitro-derivații (I, pag. 436).

3. Prin tratare cu clorură de acetil, în prezența piridinei, esterul acetil-acetic formează un derivat acetilat la oxigen (ester), nestabil, al formei enolice (III):



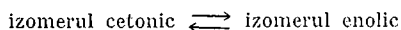
Prin tratarea esterului acetil-acetic sodat cu clorură de acetil se obține compusul acetilat la carbon (IV) și numai puțin (III). Tratarea similară a esterului acetil-acetic sodat, cu cloroformiat de etil (I, pag. 700), duce însă aproape numai la compusul O-acilat. Tot un compus substituit la oxigen se obține și prin tratarea esterului acetil-acetic sodat cu eter clor-metilic, $\text{ClCH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_3$ (I, pag. 543).

4. În reacția cu diazo-metan (un reactiv specific al grupei HO acide, v. I, pag. 498) se formează un eter metilic al formei enolice (V); un eter etilic similar se obține prin tratarea esterului acetil-acetic sodat cu orto-formiat de etil (I, pag. 681). Tratarea esterului acetil-acetic sodat cu iodură de metil (v. și pag. 70), duce la un derivat alchilat la carbon (VI):



(Despre mecanismul reacțiilor de formare ale acestor compuși v. pag. 68).

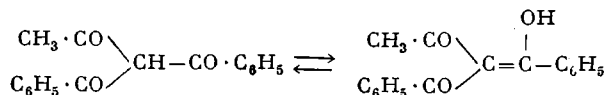
5. La esterul acetil-acetic și la numeroși compuși cu structură similară, s-a putut dovedi că fiecare din cele două „forme” izomere corespunde unei specii chimice cu existență reală. Acești izomeri sînt însă nestabili, transformîndu-se ușor unul în altul. În substanța lichidă și în soluție se stabilește un echilibru:



Atunci cînd unul dintre izomeri, de ex. cel enolic, reacționează cu un reactiv cu care izomerul cetonc nu se poate combina, pe măsură ce izomerul enolic se consumă în reacție, echilibrul se deplasează de la stînga la dreapta, așa că, la sfîrșit, toată substanța este transformată în produsul de reacție al formei enolice. Un amestec de acesta în echilibru, compus din doi izomeri, poate reacționa deci cantitativ cu un reactiv specific al unuia dintre izomeri, deși acest izomer poate fi conținut, în amestecul inițial, numai într-o proporție mică (dar v. și o posibilitate deosebită, pag. 93).

6. Izomerii ceto-enolici au putut fi separați și izolați în stare pură, în multe cazuri. Operația aceasta este relativ ușoară cînd acești izomeri sînt solizi, dar mult mai grea cînd sînt lichizi. În primul caz ei pot fi conservați de multe ori timp îndelungat fără ca puritatea lor să scadă; în cel de-al doilea ei se transformă de obicei cu viteză mare, unul într-altul, dînd amestecul de echilibru obișnuit. Din cauza acestor dificultăți experimentale, studiul separării izomerilor ceto-enolici s-a întins pe un număr mare de ani.

a. Pentru prima oară a fost observată existența a două forme izomere separabile (prin metode bazate, în general, pe cristalizare fracționată) la *acetil-dibenzoil-metan* :



Cei doi izomeri, cu punctele de topire 85° și 107–110°, izolați întâi (Claisen, 1906), s-au dovedit a fi forma enolică și amestecul de echilibru. O a treia formă, cu p.t. 147–149° (Michael, 1906), a fost apoi recunoscută ca forma cetonică. Dificultățile întâmpinate la identificarea și izolarea acestei forme din urmă se datorau mării ei sensibilități față de catalizatorii bazici; alcalinitatea sticlei obișnuite, a tubușoarelor pentru determinat punctul de topire, este suficientă pentru a cataliza transformarea rapidă a izomerului cu p.t. 147–149°, în amestecul de echilibru cu p.t. 107–110°. Folosirea unor capilare de sticlă neutră, a permis apoi izolarea formei cetonice pure cu p.t. 151° (Dieckmann, 1920). Aceeași transformare rapidă a formei cetonice în amestecul de echilibru poate fi realizată și cu alți catalizatori bazici, de ex. cu acetat de sodiu 1/200 N.

Izomerul enolic al acetil-dibenzoil-metanului se dizolvă imediat într-o soluție de carbonat sau de hidroxid de sodiu; izomerul cetonic nu se dizolvă în carbonat și se dizolvă numai încet în hidroxid de sodiu. Acest izomer din urmă are deci caracterul unui *pseudo-acid* (v. și pag. 92).

Despre alte separări de izomeri ceto-enolici, v. pag. 82.

b. La esterul acetil-acetic, izolarea izomerilor ceto-enolici a fost mai grea, din cauza vitezei mari de transformare reciprocă. Pentru încetinirea acestei izomerizări, a fost necesar să se lucreze la temperatura joasă. Izomerul cetonic a fost obținut în stare cristalizată, prin răcirea unei soluții a amestecului de echilibru în eter de petrol, la –78°. Forma enolică a fost obținută prin tratarea sării de sodiu, suspendată în eter de petrol, la –78°, cu acid clorhidric gazos; după filtrarea clorurii de sodiu formate, soluția obținută a fost evaporată sub presiune redusă (L. Knorr, 1911).

c. Însușirile celor doi izomeri ai esterului acetil-acetic sînt redată în următoarea tabelă.

$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ <i>Ester ceto-acetil-acetic</i> :	$\text{CH}_3 \cdot \text{C}(\text{OH})=\text{CH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ <i>Ester hidroxi-crotonic</i> ¹⁾ (<i>Ester enol-acetil-acetic</i>) :	<i>Ester de echilibru</i> :
Cristale : p.t. – 39°	Lichid	Lichid
	Nu se solidifică pînă la –78°;	La –78° depune cristalele <i>ceto-esterului</i> .
	În aer lichid se solidifică sub forma unei sticle, care apoi cristalizează.	
p.f. 40–41°/2 mm	—	39–40°
$n_D^{10} = 1,4217$	1,4480	1,4235 ¹⁾
Reacționează la –40° după cîtva timp cu FeCl_3 (FeCl_3 este catalizator de enlizare).	Reacționează la –78° imediat cu FeCl_3 . ¹⁾	Reacționează la –40° imediat cu FeCl_3 .
Nu reacționează imediat cu brom.	Reacționează imediat cu brom.	

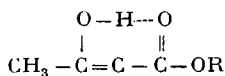
¹⁾ Din aceste valori ale indicelui de refracție se calculează, prin interpolare, că esterul acetil-acetic de echilibru conține cca. 7% formă enolică.

d. În stare solidă izomerii ceto-enolici sînt stabili, după cum s-a mai spus. Viteza cu care se produce izomerizarea, în stare lichidă sau în soluție, pînă la atingerea echilibrului, depinde mult de puritatea produsului. Esterul *ceto-acetil-acetic* foarte pur poate fi conservat, la temperatura camerei, mai multă vreme (săptămîni și chiar luni) dacă se evită contactul cu catalizatorii de izomerizare. Urme de baze și, într-o măsură mult mai mică, de acizi, de ex. de vapori de trietil-amină sau de acid clorhidric, fumul de tutun (bazic), uneori chiar simpla trecere dintr-un vas în altul în aerul impur din laborator, sînt suficiente pentru a accelera enorm trecerea *enol-esterului* în izomerul cetonc și transformarea inversă. Dacă într-un preparat de ester *enol-acetil-acetic* deosebit de pur, avînd timpul de înjumătățire de cca. 500 ore, se adaugă piperidină (catalizator bazic), în concentrație de numai $4 \cdot 10^{-5}$, iușeala de transformare este mărită de 11 400 ori (Rice și Sullivan) (v. și pag. 93).

e. O separare a izomerilor ceto-enolici, ai esterului acetil-acetic este posibilă și prin simpla distilare fracționată sub presiune redusă a amestecului de echilibru (7,5% enol și 92,5% ceto-ester). Distilă întîi enol-esterul mai volatil, iar reziduu este compus din ceto-ester aproape pur (K.H. Meyer, 1912). Într-o variantă a acestei metode se distilă întîi amestecul de echilibru într-un balon de sticlă de sodiu, bazică. Echilibrul ceto-enol se deplasează repede, sub influența catalitică a peretelui cald al vasului, în favoarea formei enolice, așa că distilă o fracțiune bogată în enol-ester. Se obține astfel un distilat cu un conținut de 72–78% enol-ester. Prin fracționare într-un vas de cuarț, în care izomerizarea nu mai este posibilă, se obține enol-ester de puritate 99,8%.

După cum se vede, prezența catalizatorilor este decisivă pentru viteza izomerizării ceto-enolice.

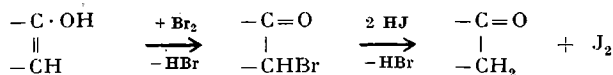
7. Un fapt, surprinzător la prima vedere, este volatilitatea mai mare a *enol-esterului* față de *ceto-ester* (știut fiind că alcoolii secundari au, în general, puncte de fierbere mai înalte decît cetonele corespunzătoare; alcoolul izopropilic, p. f. 81°; acetona, p. f. 56°). Volatilitatea mai mică a esterului *enol-acetil-acetic* se datorește formării unei legături de hidrogen intramoleculare (legătură chelatică), ceea ce împiedică formarea de legături de hidrogen intermoleculare și micșorează polaritatea moleculei:



Dacă esterul *enol-acetil-acetic* ar avea un hidroxil liber ar fi de așteptat să se dizolve ușor în apă și greu în hidrocarburi. În realitate, forma enolică se dizolvă în apă de cca. 20 de ori mai greu și în eter de petrol de cca. 10 ori mai ușor decît forma cetonc. O comportare asemănătoare s-a observat și la acetil-acetonă.

8. Deosebit de importantă s-a dovedit metoda determinării volumetrică a conținutului de enol, într-un amestec ceto-enolic după K. H.

Meyer (1911). Metoda se bazează pe observația că numai enolii, nu și formele cetonice, reacționează cu brom, dând brom-cetone (v. și pag. 89) :

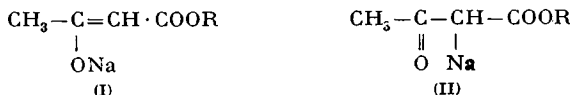


Pentru a evita transformarea formei cetonice în forma enolică, în timpul titrării, se lucrează repede și la temperatură joasă. Peste amestecul ceto-enolic, la 0°, se toarnă soluția de brom în exces. Se adaugă apoi o soluție de β-naftol sau de diizobutenă, care se combină imediat cu bromul neintrat în reacție. Toate aceste operații durează mai puțin de 15 secunde. Brom-cetona astfel formată conține brom foarte reactiv. Acesta se dozează cu o soluție acidulată de iodură de potasiu; iodul pus în libertate se titrează în mod obișnuit (v. rezultatele acestor determinări, pag.100)

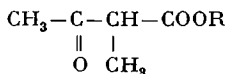
Combi-națiile cu metale ale esterilor β-cetonici și ale compuşilor ase-mănători. 1. S-a arătat mai sus că esterul acetil-acetic formează o combinație sodată. El se dizolvă ușor într-o soluție diluată de hidroxid de sodiu și poate fi precipitat neschimbat, din această soluție, prin aci-dulare.

Pentru sinteze se utilizează o soluție a esterului acetil-acetic sodat în etanol absolut, obținută prin adăugarea esterului acetil-acetic peste o soluție de etoxid de sodiu. Esterul acetil-acetic sodat se poate obține și în absența alcoolului, prin tratarea esterului acetil-acetic, dizolvat în dizolvanți inerti (eter, benzen), cu sodiu metalic pulverizat. Se formează esterul sodat sub forma unei mase amorphe insolubile și se degajă totodată hidrogen.

În epoca dinaintea teoriei ionilor, se atribuia esterului acetil-acetic sodat o structură cu atomul de sodiu legat de oxigen („enolat de sodiu”, formula I de mai jos). Această formulă se sprijinea pe probabilitatea mai mare ca metalul, pozitiv, să se lege de oxigenul negativ, decît de carbonul neutru, după cum în alcoxizi, CH₃ONa, și în fenoxizi C₆H₅ONa, se ad-mitea că metalul este legat de oxigen și nu de vreunul din atomii de car-bon ai moleculei :



Pe de altă parte, numeroase și importante reacții ale esterului acetil-acetic sodat sînt substituții la atomul de carbon din poziția α, ceea ce s-a interpretat ca o indicație în favoarea formulei II. Astfel, prin tratarea esterului acetil-acetic sodat cu derivați halogenați reactivi, cum este iodura de metil, se elimină iodură de sodiu și se formează esterul *metil-acetil-acetic*, cu următoarea structură :

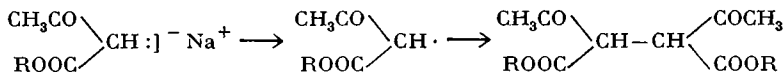


Mai tîrziu, cînd s-a stabilit existența reală a celor doi izomeri ceto-enolici ai esterului acetil-acetic, s-a emis ipoteza că și esterul sodat ar

apărea în două forme tautomere, corespunzând formulelor I și II de mai sus. Nu s-a putut dovedi însă niciodată existența acestor forme și experiența arată că nu există decât un singur ester acetil-acetic sodat.

Cu timpul s-a recunoscut că esterii β -cetonici sodați sînt ionizați în soluție și au deci caracter de săruri.

Ionizarea combinațiilor sodate ale esterilor cetonici și ale β -dicetonelor se recunoaște deosebit de clar din faptul că aceste combinații pot fi electrolizate, în soluție de alcool diluat. Anionul se descarcă la anodă, transformîndu-se într-un radical liber, care se dimerizează. Din esterul acetil-acetic sodat se obține astfel *esterul diacetil-succinic* (v. și I, pag. 624):



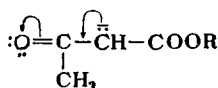
Din acetil-acetona sodată se formează, în mod asemănător, tetraacetil-etanol.

2. Din cele de mai sus rezultă că anionul unui ester β -cetonic provine din acest ester prin eliminarea unui proton (cedat unei baze). Cum esterul β -cetonic există în două forme izomere, se pune întrebarea dacă anionul nu există și el în două forme (III) și (IV):

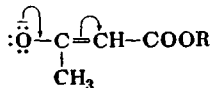


Apariția unor asemenea forme tautomere ale anionului ar explica reactivitatea dublă (formarea a două serii de derivați substituiți la oxigen sau la carbon) a esterilor β -cetonici sodați.

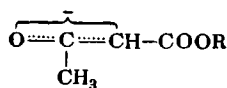
Existența unei izomerii de acest tip nu a putut fi constatată experimental. Teoria structurii (I, pag. 9) definește structura chimică prin „relațiile chimice” dintre atomi, adică prin pozițiile relative ale diferiților atomi ce alcătuiesc molecula. Cei doi izomeri ceto-enolici (formulele I și II de la pag. 62) au structuri diferite, fiindcă atomii din moleculele lor ocupă poziții diferite. În formulele (III) și (IV), de mai sus, toți atomii ocupă aceleași poziții. Aceste două formule nu reprezintă două substanțe diferite, ci una și aceeași substanță. Formulele (III) și (IV) se deosebesc numai prin pozițiile unor perechi de electroni. Repartiția electronilor în molecula reală nu corespunde exact nici uneia din formulele (III) și (IV), ci este intermediară între aceste stări extreme. Anionul unui ester β -cetonc conține un sistem conjugat, la care contribuie perechea de electroni neparticipanți de la carbon sau de la oxigen și dubla legătură vecină (conjugare p - π ; v. I, pag. 58). O asemenea structură se reprezintă prin formule cu săgeți curbe ca (V) și (VI) sau mai bine prin (VII). Această formulă exprimă distribuția sarcinii ionice negative la marginile sistemului conjugat de trei atomi:



(V)



(VI)



(VII)

Din toate acestea rezultă concluzia importantă că *cele două forme tautomere ceto-enolice dau naștere unui singur anion conjugat comun* (anion mezomer).

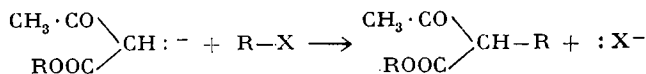
3. Spectrele infra-roșii dau indicații interesante cu privire la repartiția electronilor π în esterii β -cetonici, respectiv în β -dicetone și în anionii lor. Astfel spectrul esterului acetil-acetic (amestec de echilibru) prezintă frecvența legăturii C=O cetonice (1715 cm^{-1}), a legăturii C=O esterice (1740 cm^{-1}), a legăturii C=O chelatrice (1650 cm^{-1}) și a legăturii C=C conjugate (1630 cm^{-1}). La transformarea în anion (prin tratare cu etoxid de sodiu în etanol) toate aceste frecvențe dispar și apare o frecvență (la 1662 cm^{-1}) a sistemului conjugat al anionului.

4. *Mecanismul reacțiilor de alchilare și acilare.* După cum s-a arătat mai sus (pag. 66), prin tratarea esterului acetil-acetic sodat (și a altor compuși metalici similari) cu halogenuri de alchil se produce o alchilare la carbon; prin tratare cu cloroformiat de etil sau cu eterul clor-metilic, substituția are loc la oxigen. Alți compuși halogenați, de ex. clorura de acetil, produc, în unele condiții de reacție, acilare la carbon, în altele la oxigen.

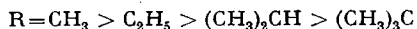
Prin urmare anionul conjugat poate reacționa fie la una fie la cealaltă din marginile sale („anion ambident” sau „anion cu dublă reactivitate”). Din cauza aceasta, reacțiile de substituție ale anionilor conjugați nu pot fi folosite pentru a stabili dacă esterul β -cetonc din care provin are structură cetonică sau enolică. Nerecunoașterea clară a acestui fapt a dus la multe interpretări eronate în trecut.

S-au putut stabili calitativ, în anumite cazuri, condițiile care determină substituția la carbon respectiv la oxigen, în reacțiile derivaților metalici ai β -ceto-esterilor și ai β -dicetonelor (A. N. Nesmeianov și M. D. Kabacinic, 1954; N. Kornblum, 1955). Acestea depind, într-un mod complicat, de tipul reacției (SN1 sau SN2) deci de natura reactantului și a condițiilor și de natura metalului sau mai exact de tipul legăturii dintre metal și anion. Vom examina aici numai cazul compușilor cu metale alcaline, care sînt practic complet ionizați, așa că reacționează de fapt anionul conjugat (despre reacțiile compușilor tautomeri cu metale tranzitionale, v. pag. 69).

Reacția esterului acetil-acetic sodat cu halogenuri de alchil, în etanol anhidru, ducînd la derivați C-alchilați, are cinetică de ordinul II (M. Conrad, 1891). Mecanismul reacției este acela al unei substituții nucleofille bimoleculare (SN2) la compusul halogenat, comparabilă cu reacțiile de hidroliză, alcooliză etc. ale acestor compuși (I, pag. 150):

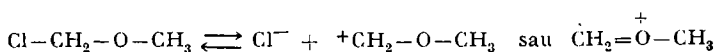


Viteza de reacție scade cu natura alchilului în ordinea:



și este extrem de mică pentru halogenurile de terțiar butil (W. Wislicenus, 1882) așa cum s-a observat și în cazul altor reacții cu mecanism SN2 ale halogenurilor de alchil (I, pag. 337).

Reactanții care se fixează la oxigen, cum sînt ClCOOR și ClCH₂OCH₃ sînt cunoscuți pentru tendința lor de a reacționa cu mecanism unimolecular (SN1) în reacțiile lor de hidroliză și alcooliză. Intermediar se formează deci cationi, stabilizați prin conjugare, de ex.:



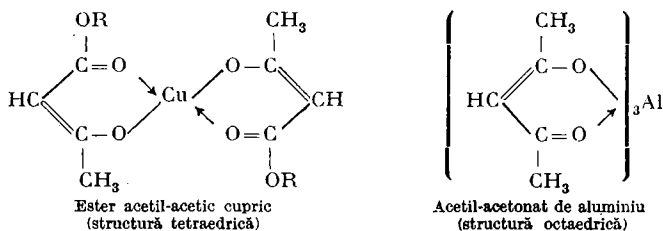
Repartiția electronilor în ionul conjugat al esterului acetil-acetic este fără îndoială mai apropiată de aceea reprezentată prin formula IV (pag. 67), căci oxigenul este un element mai electronegativ, deci mai atrăgător de electroni decât carbonul. În acest anion densitatea maximă de electroni se află deci la oxigen. Este deci natural ca intermediarii cationici să se fixeze la oxigen. Dimpotrivă, în reacțiile cu mecanism SN2, în care forța motoare în starea de tranziție este formarea unei legături (I, pag. 150), alchilarea se produce în poziția anionului cu densitate minimă de electroni. Situația aceasta este determinată probabil de tendința anionului conjugat de a se orienta, în starea de tranziție, cu polul negativ cât mai depărtat de ionul X⁻ care se elimină.

5. *Combinatiile esterilor β -cetonici și ale β -dicetonelor cu metale bi- și trivalente se deosebesc de combinațiile acestor compuși cu metalele alcaline prin faptul că nu sînt ionizate (nici în soluție).*

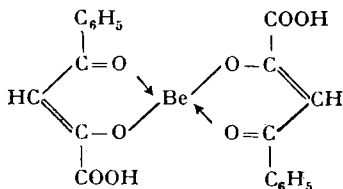
Esterul acetil-acetic cupric se obține prin agitarea unei soluții apoasă de acetat cupric cu o soluție alcoolică de ester acetil-acetic. Formează cristale aciculare verzi, insolubile în apă, ușor solubile în eter, alcool și benzen. Remarcabil este punctul de topire scăzut, 193°. Compusul poate fi sublimat (cu descompunere parțială). *Sarea de aluminiu* a esterului acetil-acetic are p. t. 80°; p. f. 194°/8 mm.

Acetil-acetona formează combinații cu beriliul (p. t. 108°; p. f. 270°), cu aluminiul (p. t. 193°; p. f. 314°), cu cromul (p. f. 340°) și cu alte metale polivalente. Acestea au caracter de neelectroliți, fiind volatile și practic insolubile în apă dar solubile în dizolvanți organici.

Aceste însușiri se explică prin structura de săruri complexe interne, în care metalul este legat covalent de atomul de oxigen hidroxilic al formei enolice și coordonativ de atomul de oxigen al carbonilului sau carboxilului din poziția β (*compuși chelatici*, cu inele fără tensiune):

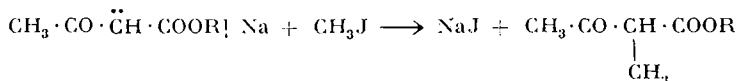


Asemenea complexi au structuri spiranice (I, pag. 26). O dovadă decisivă pentru exactitatea acestor structuri (și totodată pentru caracterul covalent al legăturilor dintre metal și restul moleculei) este faptul că unii dintre acești complexi, de ex. complexul chelatic al acidului benzoil-piruvic cu beriliu, au putut fi scindați în antipozii optici (Mills):

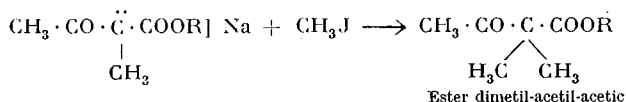


Esterii β -cetonici și β -dicetonele dau, cu ionul feric, combinații colorate, caracteristice, care servesc ca reactivi pentru formele enolice. Este probabil că aceste combinații nu au o structură de complex ciclic, în felul celor de mai sus, căci reacția cu clorură ferică este dată și de unele dicetone ciclice, cum este dihidro-resorcina (v. pag. 82), unde formarea unui complex ciclic nu mai este posibilă.

Reacțiile esterilor β -cetonici și ale β -dicetoneilor. 1. *Condensarea derivaților sodați cu combinații halogenate.* După cum s-a arătat și mai sus, prin tratarea esterilor β -cetonici sodați cu combinații halogenate, se formează derivații C-alchilați ai lor. Din ester acetil-acetic sodat și iodură de metil se obține *esterul metil-acetil-acetic* :



Acest compus conține încă un atom de hidrogen la atomul de carbon situat între grupele carbonil și carboxil. De aceea el formează o combinație sodată întocmai ca esterul acetil-acetic, iar aceasta se poate condensa, în același mod, cu un derivat halogenat :

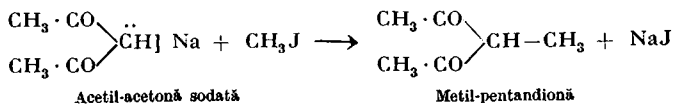
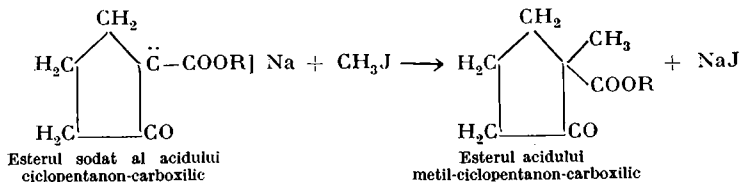


Prin reacții asemănătoare se pot introduce și doi alchili deosebiți în molecula unui ester β -cetonici. Reacționează în acest mod derivații halogenați reactivi, cum sînt halogeno-parafinele și cicloparafinele, apoi derivații halogenați nesaturați și aromatici de felul clorurii de alil și de benzil, nu însă derivații aromatici cu atomul de halogen direct legat de nucleu, cum este clor-benzenul.

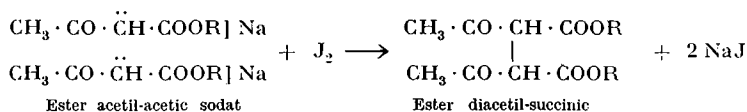
Esterii acizilor halogenați se condensează în mod asemănător :



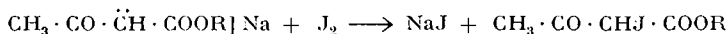
Alte exemple de condensări cu combinații halogenate :



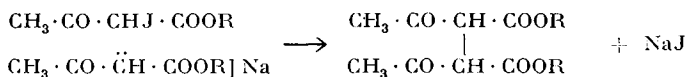
Înrudită cu aceste reacții este condensarea pe care o suferă combinațiile sodate sub acțiunea iodului :



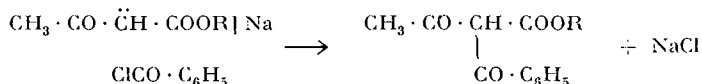
În această reacție se formează intermediar esterul iod-acetil-acetic :



care fiind foarte reactiv, se combină repede cu o a doua moleculă de ester sodat :

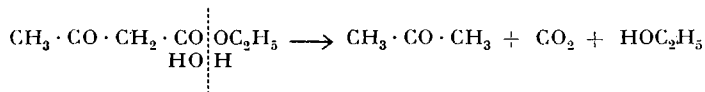


2. *Condensarea derivaților sodați cu cloruri acide* se efectuează într-un dizolvant inert, de obicei eter absolut, căci alcoolul reacționează, după cum se știe, cu clorura acidă. Din ester acetil-acetic sodat și clorură de benzoil se formează *esterul benzoil-acetil-acetic* :

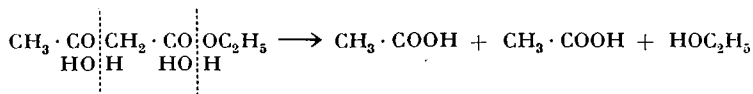


Acilarea esterului acetil-acetic poate fi efectuată și prin tratare cu clorură acidă și magneziu metalic, în soluție benzenică (A. Spasov).

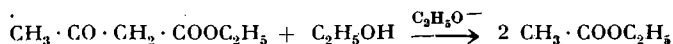
3. *Scindările esterilor β -cetonici*. Prin încălzirea esterului acetil-acetic cu acizi sau cu alcalii diluate, se produce o hidroliză a grupei ester. Acidul cetonc format suferă totodată decarboxilare și se formează o cetonă :



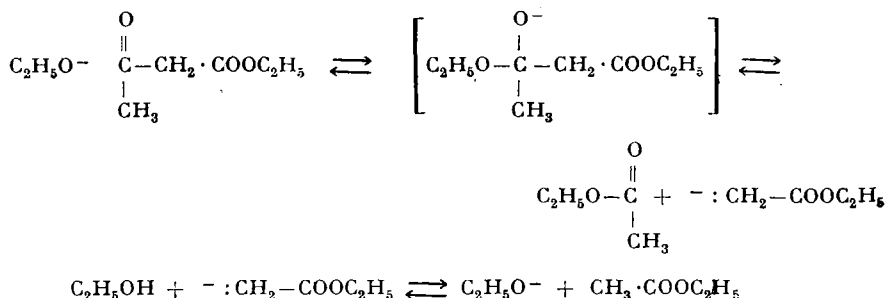
Acestei reacții i s-a dat numele de *scindare cetonică*. Sub acțiunea hidroxidului de potasiu alcoolic concentrat la cald, se produce o *scindare acidă*, care duce la două molecule de acid acetic :



O reacție similară de rupere a moleculei se produce în soluție de etanol anhidru, sub acțiunea catalitică a etoxidului de sodiu :

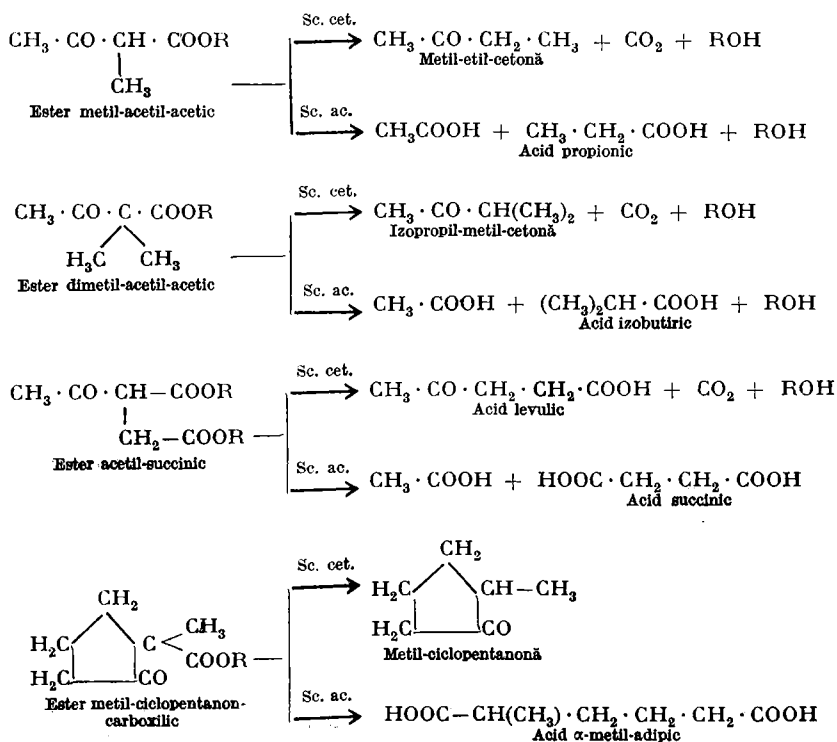


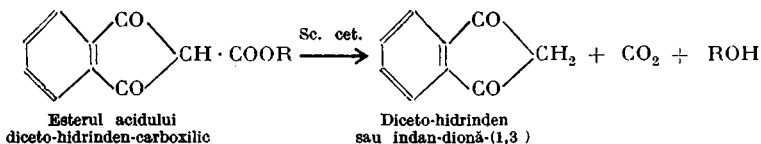
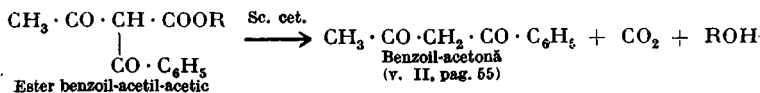
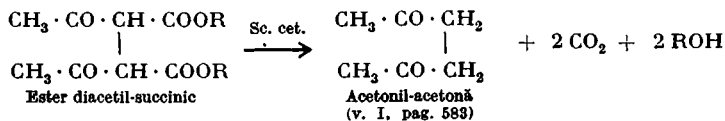
Scindarea acidă este inversarea reacției de condensare de esteri (pag.58) :



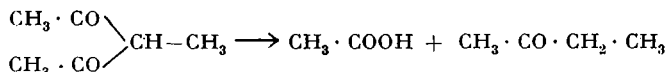
În mod similar se poate formula și scindarea acidă obișnuită, sub influența ionului HO⁻ ; reacția aceasta este însă, firește, ireversibilă.

Reacțiile de scindare se pot aplica și la omologii și derivații acidului acetil-acetic, cum sînt cei obținuți prin condensările cu combinațiile halogenate, descrise mai sus. Se obțin astfel, ușor, cetone sau acizi cu moleculă mai mare. Reacțiile acestea se pot realiza în variante nesfîrșite și au fost întrebuintate în nenumărate sinteze. Vom menționa aici cîteva exemple :

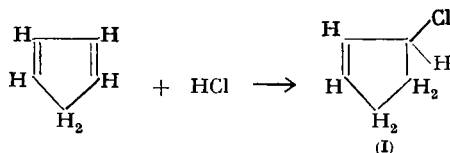




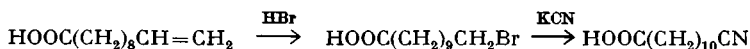
β-Dicetonele nu pot suferi, se înțelege, decât scindarea acidă :



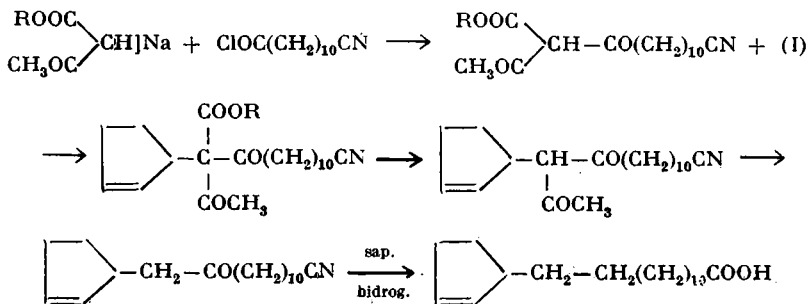
Vom menționa, pentru a ilustra posibilitățile sintetice ale metodei, *sinteza acidului de chaulmoogra* (I, pag. 643). Una dintre materiile prime, clor-ciclopentena, se obține prin adăugarea acidului clorhidric la ciclopentadienă :



Cealaltă materie primă, mono-nitrilul acidului dodecandioic, se obține pornindu-se de la acidul ricinoleic, care, prin distilare distructivă, dă acid undecenoic și oenantul (I, pag. 574). Acidul undecenoic adăunează acid bromhidric, iar produsul se condensează cu cianură de potasiu, obținându-se mono-nitrilul acidului dodecandioic :

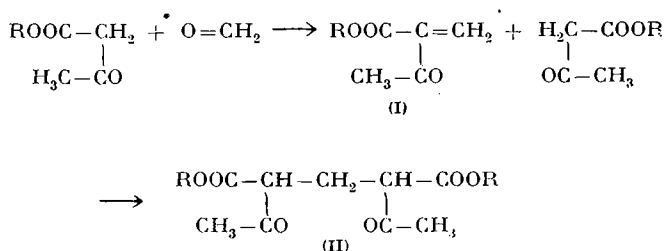


Clorura acidă a acestui acid se condensează întâi cu ester acetil-acetic sodat. Produsul obținut se transformă în combinația sodată și se condensează cu clor-ciclopentena (I). Urmează apoi o scindare cetonică și una acidă, care duc, după hidroliza grupei nitril, la un acid cetonic, cu grupa CO în poziția 11 față de carboxil. Prin hidrogenarea acestuia, după metoda Kijner-Wolff (I, pag. 562), s-a obținut acidul de chaulmoogra (Perkins și Cruz, 1927) :

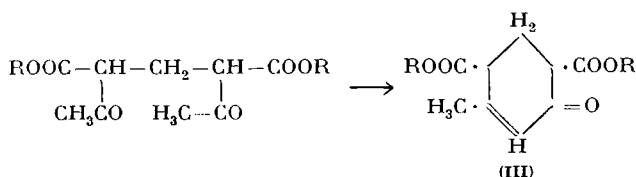


4. *Reacții de condensare cu derivați carbonilici.* Grupa CH_2 din esterul acetil-acetic și din combinațiile similare este capabilă să funcționeze ca o componentă metilenică în condensări de tip crotonic și trimolecular cu aldehide și cetone (I, pag. 545).

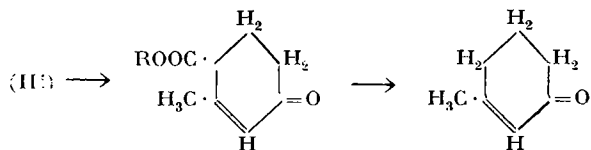
Cu formaldehidă, în prezență de catalizatori bazici (dietil-amină, piperidină), ia naștere esterul metilen-bis-acetil-acetic. Intermediar se formează, fără îndoială, esterul metilen-acetil-acetic, care adăunează o a doua moleculă de ester acetil-acetic :



În cazul derivaților carbonilici mai înalți, cum sînt acetaldehida, benzaldehida și acetona, se pot izola și produșii de condensare de tipul I, dacă se întrebuițează drept catalizator acidul clorhidric gazos, la rece. Acești produși, foarte reactivi, adăunează ușor încă o moleculă de componentă metilenică (în cataliză bazică) spre a trece în produsul condensării trimoleculare de tipul II. Acest produs nu poate fi izolat decît cu greu în stare pură fiindcă suferă, sub influența catalizatorului, o condensare crotonică intramoleculară, dînd, în cazul condensării esterului acetil-acetic cu formaldehida, *esterul acidului metil-ciclohexenon-dicarboxilic* :



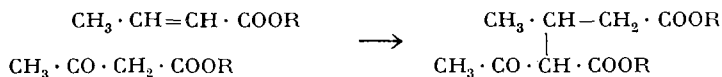
Acest compus trece prin scindare cetonică (hidroliză bazică) în *esterul acidului metil-ciclohexenon-carboxilic*. Printr-o nouă scindare cetonică (transmisă prin dubla legătură, v. pag. 97), se obține *metil-ciclohexenona* :



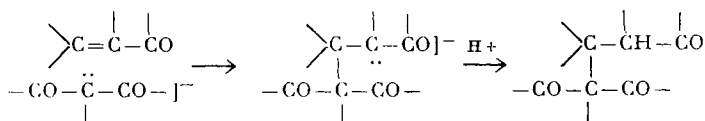
β -Dicetonele se condensează în mod asemănător, cu aldehidele și cetonele.

5. *Reacția Michael.* Combinațiile sodate ale esterilor β -cetonici se adăunează la esterii și la nitrili acizilor α, β -nesaturați, cum sînt acizii

crotonic, cinamic și benziliden-malonic (I, pag. 553). Reacția se poate formula schematic ca o adădire a grupei metilenice la dubla legătură :

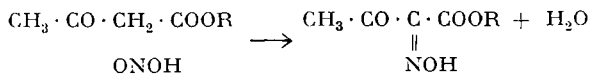


Mecanismul reacției este următorul :



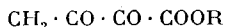
Cetonele α, β -nesaturate reacționează în mod asemănător, adăugând la dubla legătură anionul esterilor cetonici sodați.

6. *Condensări ale grupei CH_2 cu derivați azotați.* Cu acidul azotos, esterul acetil-acetic se condensează în același mod ca și cetonele (v. I, pag. 577) și dă *esterul izonitrozo-acetil-acetic* :

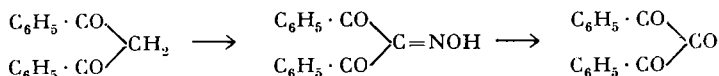


β -Dicetonele reacționează analog, cu acidul azotos.

Din derivații izonitrozați, obținuți astfel, se poate elimina grupa NOH prin hidroliză sau prin tratare cu trioxid de azot (din As_2O_3 și HNO_3) în soluție eterică, la rece. Se obține astfel esterul unui diceto-acid :



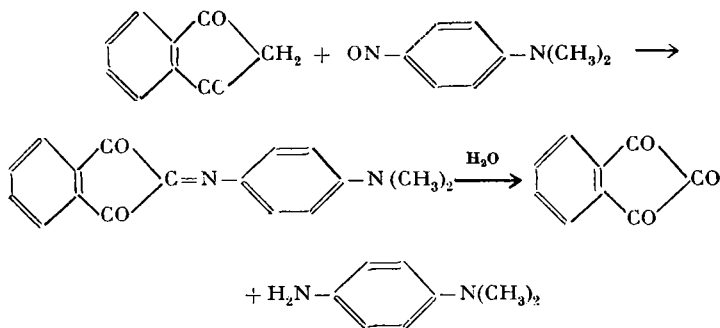
Tratați în mod asemănător, izonitrozo-derivații β -dicetonele se transformă în tricetone. Din izonitrozo-dibenzoil-metan se formează *difenil-tricetona* :



Substanța aceasta formează cristale galbene aurii (p. t. 67°). Cu o moleculă de apă dă un hidrat incolor (p. t. 90°), cu formula probabilă $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO})_2\text{C}(\text{OH})_2$, analogă cu a esterului mesoxalic (v. pag. 51).

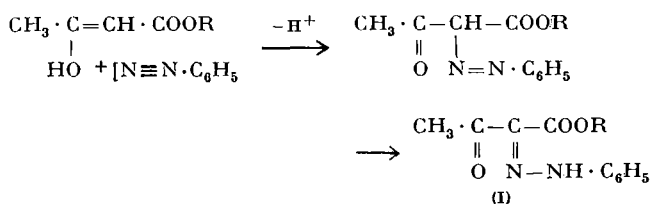
Nitrozo-dimetil-anilina se condensează, sub influența catalizatorilor bazici, cu grupa CH_2 reactivă din esterii β -cetonici și din β -dicetone. Vom menționa aici condensarea diceto-

hidrindenei (v. pag. 73), cu nitrozo-dimetil-anilina, ducînd la o bază Schiff. Prin hidroliza ei, cu acid sulfuric diluat, se formează *triceto-hidrindena*¹⁾:

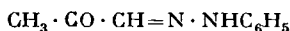


Această tricetonă se obține sub forma unui hidrat, *triceto-hidrinden-hidratul*, rezultat din adîția unei molecule de apă, probabil la grupa CO mijlocie. Sub numele de *ninhidrină*, substanța aceasta servește ca reactiv pentru amino-acizi (v. acolo).

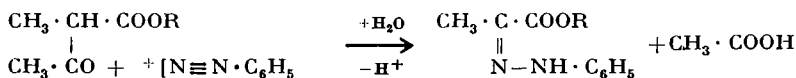
O reacție interesantă a esterilor β -cetonici și a β -dicetonelor este *cuplarea* cu derivații diazoici aromatici, în mediu alcalic. Produsul obținut nu este un azo-derivat, ci o fenil-hidrazonă, rezultată din migrarea unui atom de hidrogen, în azo-derivatul format mai întîi. Din ester acetil-acetic se obține, în modul acesta, monofenil-hidrazona esterului acidului diceto-butiric :



Combinăția aceasta dă prin hidroliză (scindare cetonică) fenil-hidrazona aldehidei piruvice (metil-glioxalul) :

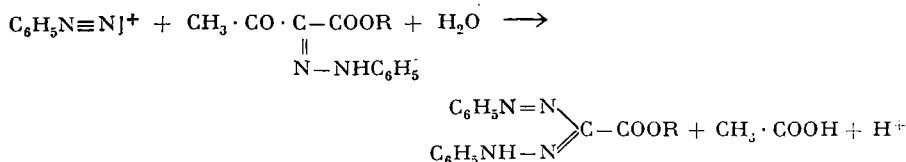


Tendința de formare a fenil-hidrazoniei este atît de mare, încît în reacția de cuplare a esterului α -metil-acetil-acetic cu clorură de benzen-diazoniu se elimină restul acetyl (Japp-Klingemann, 1887 ; Feofilaktov) :

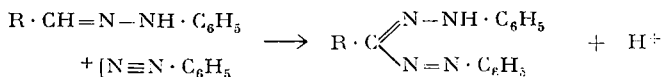


¹⁾ O metodă mai nouă pentru prepararea triceto-hidrindenei constă în oxidarea indandionei, cu bioxid de seleniu.

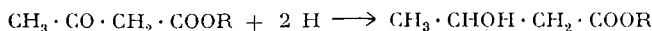
Combi-nația(I) de mai sus reacționează, în soluție puternic alcalină, cu încă un mol de diazo-derivat, care elimină restul acetyl; se obține un compus din clasa *formazanilor*:



Formazanii sînt substanțe cristalizate, intens colorate în roșu, cu structura unor derivați funcționali ai acizilor, înrudiți cu amidinele. Formazanii se obțin ușor și prin cuplarea diazo-derivaților cu fenil-hidrazonile aldehidelor:



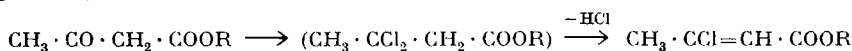
7. *Reacțiile grupei carbonil*. Prin reducerea esterului acetyl-acetic cu amalgam de sodiu sau catalitic, se obține esterul acidului β -hidroxi-butiric:



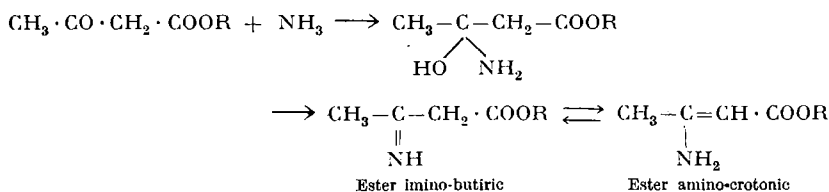
Prin hidrogenare mai energetică, se formează acid butiric.

Acizii β -cetonici și β -dicetonele alifatiche adăuionează în mod normal, la grupa carbonil, acid cianhidric și bisulfid de sodiu, după cum s-a arătat (pag. 62).

Prin tratare cu pentaclorură de fosfor, esterul acetyl-acetic trece în acidul β -clor-crotonic. Intermediar se formează probabil un derivat diclorurat, potrivit schemei generale de reacție a grupei carbonil (I, pag. 544):

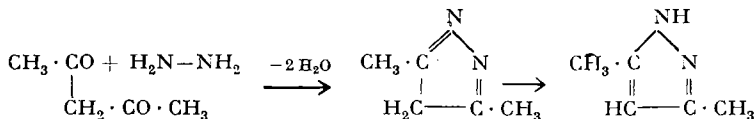


Cu amoniac, esterul acetyl-acetic formează o combinație de adăuție (sare de amoniu sau produs de tipul aldehyd-amoniacului, I, pag. 558), care încălzită peste 0° elimină apă și dă *esterul imino-butiric*:

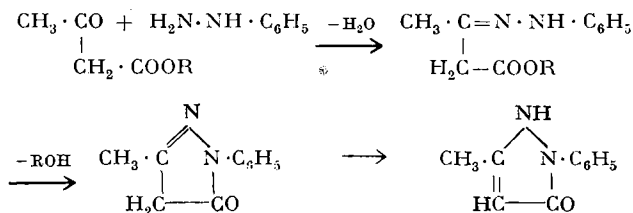


Compusul acesta este tautomer cu *esterul acidului β -amino-crotonic* (tautomerie cetimino-enaminică). Prin metoda refracției moleculare, s-a stabilit că echilibrul este, în acest caz, aproape complet deplasat spre dreapta, adică spre forma enaminică (K. von Auwers).

Esterii β -cetonici se folosesc în sintezele multor combinații heterociclice. Cu hidrazina, β -dicetonele alifatice dau derivați ai *pirazolului*. Din acetyl-acetonă, se obține *3,5-dimetil-pirazolul* :

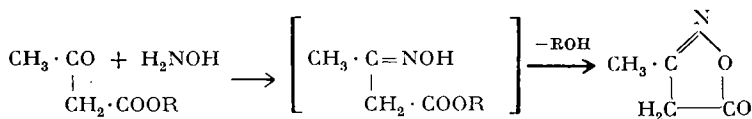


Esterii β -cetonici formează, în mod asemănător, *pirazolone*. Din ester acetyl-acetic și fenil-hidrazină se formează *metil-fenil-pirazolona* :

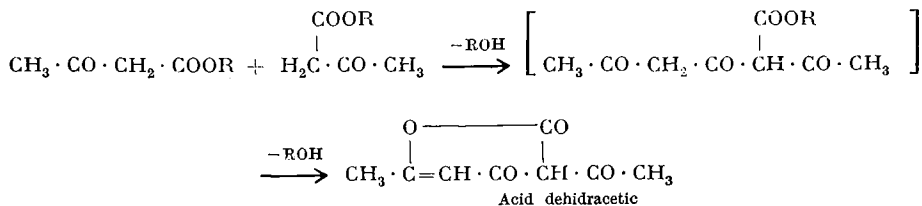


Intermediar se formează o hidrazonă neizolabilă, care elimină apoi alcool reacționând cu grupa carboxil.

Condensarea esterului acetyl-acetic cu hidroxilamina, duce la *metil-izoxazonă* :



Reprezentanți mai importanți ai clasei. *Acidul acetyl-acetic*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, ale cărui însușiri au fost descrise mai înainte (pag 51.) este un compus nestabil. Esterul său etilic, *acetyl-acetatul de etil*, „*esterul acetyl-acetic*”, se obține prin reacția de condensare a acetatului de etil cu sodiu (pag. 52) sau din dicetenă și etanol (pag. 61). Esterul acetyl-acetic este un lichid cu miros plăcut de flori (p. f. $71^\circ/12$ mm). Distilat la presiune normală (p. f. 181°) el suferă, sub acțiunea urmelor de alcalii, o auto-condensare ducând la un compus heterociclic, *acidul dehidracetic* :

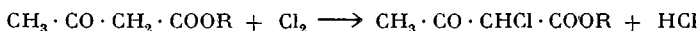


Comportarea chimică a esterului acetyl-acetic a fost descrisă în paginile precedente. Esterul acetyl-acetic servește pentru nenumărate

sinteze cu interes științific și, în industrie, pentru fabricarea coloranților din clasa pirazolonei (v. acolo) și a unor medicamente cum sînt antipirina și piramidonul.

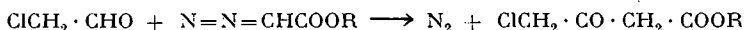
Anilida acidului acetil-acetic, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NHC}_6\text{H}_5$, se obține prin încălzirea esterului acetil-acetic cu anilină, la 130° , sau prin reacția dintre dicetenă și anilină. Servește ca materie primă pentru coloranți azoici.

Derivații halogenați ai esterului acetil-acetic se obțin ușor prin tratarea acestei combinații cu halogeni, la rece. Cu clor se formează *esterul α -clor-acetil-acetic* :

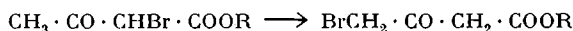


Cu o cantitate mai mare de clor, se înlocuiește și al doilea atom de hidrogen din poziția α .

Esterul γ -clor-acetil-acetic se obține prin reacția dintre clor-acetaldehidă și ester-diazo-acetic (v. și pag. 62) :

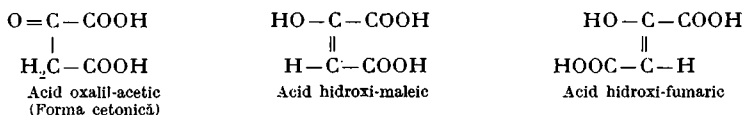


Prin bromurarea directă a esterului acetil-acetic, în soluție apoasă, se obține *esterul α -brom-acetil-acetic* (v. și pag. 65). Această substanță suferă o curioasă izomerizare sub acțiunea acidului bromhidric, trecînd în *esterul γ -brom-acetil-acetic* :



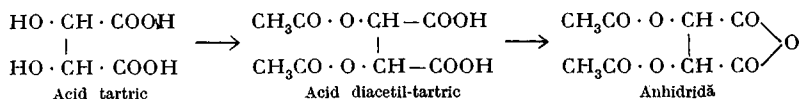
Combinațiile acestea sînt lichide distilabile în vid, reactive și nestabile.

Acidul oxalil-acetic poate exista într-o formă cetonică și una enolică. Cea din urmă apare (ca și alți enoli) în doi izomeri geometrici *cis-trans*, *acizii hidroxi-maleic* și *hidroxi-fumaric* :

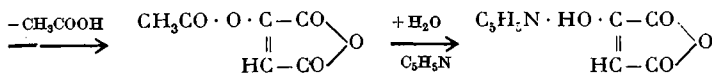


În stare pură, nu se pot obține decît cei doi acizi cu structură enolică; în soluție se stabilește un echilibru între acești enoli și izomerul cetonic. Prin metoda titrării cu brom, s-a găsit că forma cetonică apare, în acest echilibru, în proporție de aproximativ 20%.

Acidul oxalil-acetic se prepară din esterul său, prin saponificare în condiții blinde, cu acid clorhidric la rece: se mai obține din acidul malic, prin oxidare cu permanganat de potasiu, sau din anhidrida acidului diacetil-tartric :



Prin tratarea acesteia cu piridină se elimină o moleculă de acid acetic și se saponifică a doua grupă acetil, obținîndu-se sarea de piridină a anhidridei hidroxi-maleice (A. Wohl) :

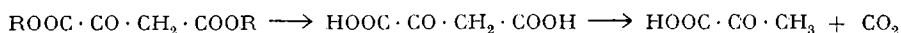


Prin descompunerea acestei sări cu acid clorhidric, se obține un amestec al acizilor hidroxi-maleic și hidroxi-fumaric, care se separă prin

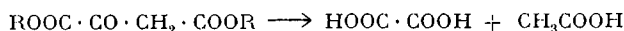
crystalizare din acetonă-clorofom. Acidul hidroxi-maleic (p. t. 157°) se transformă în acid hidroxi-fumaric (p.t. 184°) sub acțiunea acidului sulfuric diluat. Invers, sub acțiunea piridinei, acidul hidroxi-fumaric (forma stabilă) trece în anhidrida hidroxi-maleică.

Acidul oxalil-acetic joacă un mare rol în transformările biochimice ale hidraților de carbon (v. acolo).

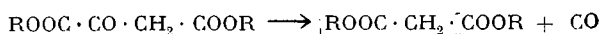
Esterul acidului oxalil-acetic se obține, sub forma combinației sodate, în modul arătat mai sus (pag. 54), prin condensarea esterilor oxalic și acetic cu etoxid de sodiu. Este un lichid incolor, cu p.f. 131°/24 mm. Prin fierbere cu acizi diluați, el suferă o scindare cetonică, cu formare de acid piruvic (v. și pag. 49):



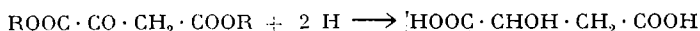
Cu baze are loc scindarea acidă :



Esterul oxalil-acetic mai suferă o altă descompunere, *scindarea de oxid de carbon*; când este distilat încet, trece în ester malonic :

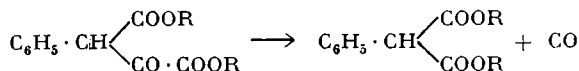


Prin reducere cu amalgam de sodiu și hidroliză, esterul oxalil-acetic dă *acid malic* :

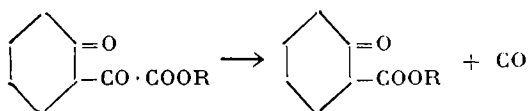


Grupa CH_2 în esterul oxalil-acetic este deosebit de reactivă și se condensează ușor, de ex. cu aldehide. Introducerea de grupe alchil la carbon, prin tratarea combinației sodate cu derivați halogenați, reușește în același mod ca la esterul malonic dar, din cauza reacțiilor secundare, randamentele sînt mici.

Scindarea de oxid de carbon este o reacție utilă în unele sinteze. Astfel esterul acidului oxalil-fenil-acetic (obținut din esterul acidului fenil-acetic și ester oxalic) trece în *ester fenil-malonic* :

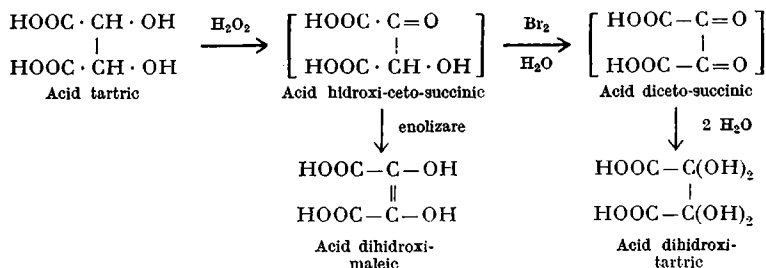


De asemenea, esterul acidului ciclohexanon-glioxilic (pag. 56) se transformă în esterul acidului ciclohexanon-carboxilic :

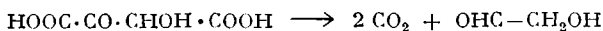


Acidul hidroxi-ceto-succinic, ce ia naștere prin oxidarea acidului tartric, cu apă oxigenată, în prezența unei sări feroase la lumina soarelui,

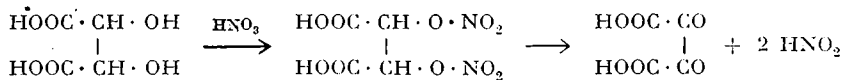
este cunoscut numai în forma sa enolică, *acidul dihidroxi-maleic*. Oxidarea acestui compus, precum și oxidarea directă a acidului tartric cu apă de brom, duce la *acidul diceto-succinic*, care nu poate fi obținut decât sub forma unei combinații cu două molecule de apă, cunoscută sub numele de *acid dihidroxi-tartric* :



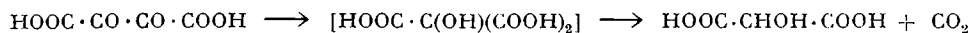
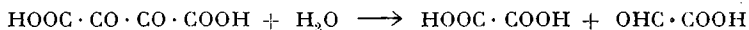
Acidul dihidroxi-maleic cristalizează cu o moleculă de apă; în stare anhidră se descompune la cca. 155°. Soluția apoasă, încălzită la 50–60°, suferă o dublă decarboxilare și trece în aldehydă glicolică :



Acidul dihidroxi-tartric, se formează prin metoda arătată mai sus, sau din dinitratul acidului tartric, la încălzire în soluție apoasă :



Acidul dihidroxi-tartric formează cristale incolore, care nu pot fi deshidratate prin încălzire, ci se descompun la cca. 115°. Prin tratare cu alcalii diluate, *acidul dihidroxi-tartric* trece, prin hidroliză, în acid oxalic și acid glioxilic; cu alcalii concentrate dă acid tartronic, în urma unei transpoziții benzilice (I, pag. 579) și a unei decarboxilări :



Sub acțiunea bisulfidului de sodiu, *acidul dihidroxi-tartric* suferă decarboxilare și dă combinația bisulfitică a glioxalului :

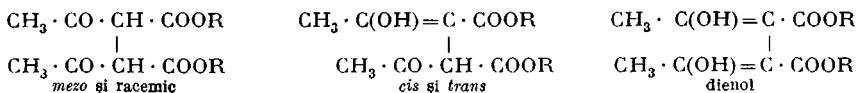


Esterul acidului diceto-succinic, poate fi obținut anhidru și se prezintă ca un lichid galben-portocaliu. El suferă, la încălzire îndelungată, scindare de oxid de carbon (pag. 80), trecând în esterul acidului mesoxalic, care la rîndul său suferă o scindare similară dînd ester oxalic :

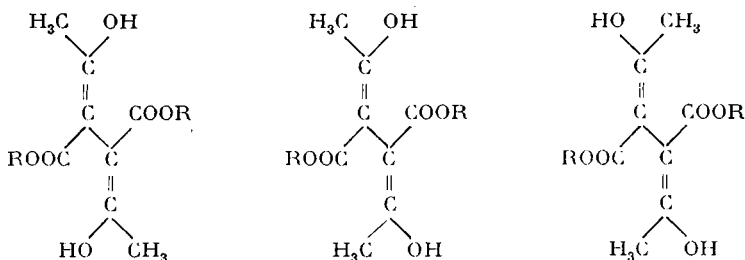


De la acidul dihidroxi-tartric derivă un important colorant azoic, *tartrazina* (v. acolo).

Esterul acidului diacetil-succinic, obținut din esterul acetil-acetic sodat, sub acțiunea iodului sau prin electroliză (pag. 71 și 67), este interesant prin marele număr de izomeri de structură și sterici posibili. Teoria prevede o formă cetonică, una mono-enolică și una di-enolică :



Dienolul poate exista sub forma a trei izomeri geometrici :



Au fost izolați cinci izomeri ai esterului diacetil-succinic, dintre care doi au fost identificați ca cei doi izomeri (*mezo* și *racemic*) ai fermei dicetonice, alți doi ca monoenolii *cis-trans*, iar al cincilea ca unul din cei trei dienoli posibili (L. Knorr, H. P. Kaufmann, 1896—1922). Izomerii sînt stabili în stare solidă; la dizolvare, ei se transformă într-un amestec de echilibru complex.

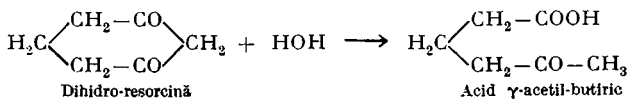
Prin scindarea cetonică esterul diacetil-succinic trece, după cum s-a arătat (pag. 73), în acetoni-acetonă. Esterul diacetil-succinic arată unele reacții ale 1,4-dicetonelor, de ex. se transformă, cînd este tratat cu amoniac, în derivați ai pirolului.

β-Dicetone. *Acetil-acetona*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, este un lichid incolor, care se obține prin condensarea acetonei cu acetat de etil (pag. 55) sau cu anhidridă acetică și BF_3 (pag. 61); p. t. -23° ; p. f. $139^\circ/746$ mm. Forma enolică are p. t. -9° și se transformă repede în amestecul de echilibru (pag. 100).

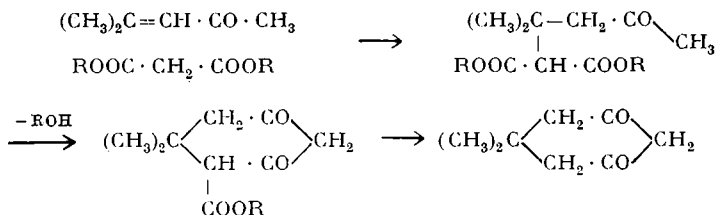
Aciditatea acestei substanțe ($K = 1,5 \cdot 10^{-6}$ la 25°) este destul de mare pentru a permite titrarea cu anumiți indicatori (albastru Poirrier). Se comportă, în această titrare, ca un acid monobazic.

Cîteva dintre reacțiile acetil-acetonei, care se aseamănă cu ale esterului acetil-acetic, au fost menționate în paginile precedente.

O β-dicetonă ciclică este *dihidro-resorcina*, care se obține prin hidrogenarea resorcinei cu amalgam de sodiu sau catalitic (I, pag. 394). Această substanță arată reacțiile normale ale clasei, în special în ce privește reactivitatea grupei CH_2 , care ia parte, deosebit de ușor, la reacții de condensare. Cu hidroxizi alcalini concentrați, la cald, dihidro-resorcina suferă o scindare acidă :



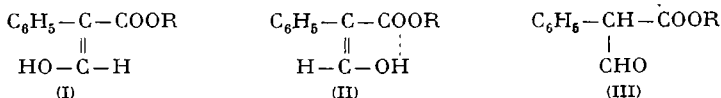
Dimetil-dihidro-resorcina sau *1,1-dimetil-3,5-ciclohexandiona* se obține prin tratarea oxidului de mesitil (I, pag. 548), cu ester malonic sodat, în soluție alcoolică. Întâi are loc o reacție Michael între aceste două substanțe (v. pag. 74), urmată de o condensare de esteri intramoleculară. Produsul astfel obținut se supune apoi unei scindări cetonice, prin fierbere cu hidroxid de sodiu diluat, și dă dimetil-dihidro-resorcina (Vorländer) :



Substanța aceasta servește, sub numele de *dimedonă* sau *methonă*, ca reactiv pentru aldehide (I, pag. 573).

Esterii acizilor β-aldehidici și β-aldo-cetone. Prepararea prin condensarea esterului formic cu esteri sau cu cetone a fost descrisă mai sus (pag. 56). Primii termeni ai celor două serii, *esterul formil-acetic*, $\text{OHC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOR}$ și *formil-cetonele* de tipul $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$, se cunosc numai sub forma combinației sodate; cetonele libere, datorită grupei CH_2 prea reactivă, din moleculă, suferă condensări ducând la derivați aromatici (pag. 56); esterii aldehidici cu formula generală $\text{OHC} \cdot \text{CHR} \cdot \text{COOR}$ și aldo-cetonele analoge, sînt însă stabile și în stare liberă.

Din această categorie de substanțe face parte *esterul acidului formil-fenil-acetic*, menționat mai sus (pag. 57). Atît esterul metilic, cît și esterul etilic al acestei combinații apar în două forme izomere. Una dintre formele esterului metilic are p.t. 41°, iar cealaltă 105°; la esterul etilic, una dintre forme este lichidă, cealaltă are p.t. 110°.



Cercetarea deosebit de grea, a acestor tautomeri (W. Wislicenus, K. H. Meyer, W. Dieckmann, 1896—1916) a arătat că izomerii cu punctul de topire ridicat sînt forme enolice *trans* (I): acestea sînt mai acide și dau o sare ferică. Forma cu punctul de topire scăzut al esterului metilic și forma lichidă a esterului etilic sînt amestecuri ale formelor aldehidice (III), cu formele enolice *cis* (II) respective. Acestea din urmă conțin o legătură de hidrogen internă și sînt, din cauza aceasta, mai puțin acide și formează cu ionul feric un complex chelatic. Formele aldehidice (III) nu au fost obținute pure, ci numai în soluție, în echilibru cu celelalte.

Despre tautomerie și fenomene înrudite

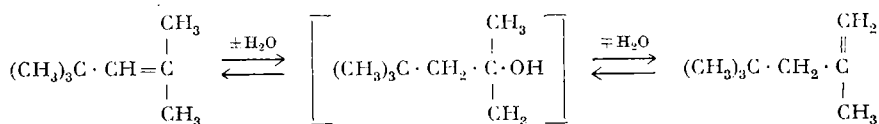
Definiții. Istoric. Se cunosc numeroase substanțe care se comportă, în diferite reacții ale lor, ca și cum ar avea două sau mai multe structuri, ca și cum atomii lor ar fi aranjați în două sau mai multe moduri diferite

în moleculă. Multe dintre substanțele de acest fel dau naștere, prin reacții de alchilare, acilar etc., la două serii de derivați izomeri. Asemenea substanțe sînt : acidul cianhidric, care formează, prin alchilare, nitrili și izonitrili (I, pag. 725), acizii cianic și tiocianic, care formează fiecare câte două serii de esteri (I, pag. 714 și 717), β -dicetonele, esterii β -cetonici și multe altele. Un fenomen înrudit este lipsa de izomerie observată la unele substanțe la care teoria structurii prevede existența de izomeri. Din categoria aceasta fac parte unii diazo-amino-derivați, obținuți pe două căi diferite (I, pag. 503) sau alcoolul vinilic, $\text{CH}_2=\text{CHOH}$, care ar trebui să se formeze la hidroliza bromurii de vinil, $\text{CH}_2=\text{CHBr}$, dar în locul căruia ia naștere acetaldehida, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHO}$.

Chestiunea aceasta mult desbătută își are originea în dificultățile întâmpinate la stabilirea structurii esterului acetil-acetic. Descoperitorul acestui ceto-ester, A. Geuther (1863), l-a formulat ca *enol* (formula II, pag. 62), din cauza comportării sale chimice asemănătoare cu a unui fenol. Scurtă vreme după aceea E. Frankland (1865) a propus formula *cetonică* (I), fiindcă reda mai bine alte reacții ale acestei substanțe. Această formulă a fost acceptată apoi de W. Wislicenus (1877), care a cercetat reacția de alchilare la carbon a esterului acetil-acetic și a observat formarea derivatului sodat. Zece ani mai târziu s-a constatat că același derivat metallic al esterului acetil-acetic poate da naștere atît la derivații O-acilați cît și C-acilați (A. Michael, 1887; v. pag. 63).

Lipsa de izomerie a diazo-amino-derivaților a fost observată de P. Griess (1874), iar facultatea isatinei de a forma derivați O- și N-alchilați, de A. Baeyer (1882) (v. „Isatina”). Mai trebuie menționate fenomenele cunoscute sub numele de tautomeria *p*-nitrozo-fenolului (H. Goldschmidt, 1884) (v. „Tautomeria benzoido-chinoidă”) și tautomeria azolilor (E. Buchner; L. Knorr, 1893) (v. „Pirazolul”). Forma *aci* a fenil-nitro-metanului, a fost izolată prima oară de A. Hantzsch și O. Schulze (1896).

S-au dezvoltat, în cursul timpului, două concepții în aparență opuse, pentru interpretarea fenomenelor observate. În 1877, A. N. Butlerov a interpretat formarea celor două diizobutene izomere (I, pag. 215), în reacția alcoolului butilic terțiar cu acid sulfuric, ca rezultatul unui *echilibru* (în care apare ca intermediar un alcool ipotetic) :

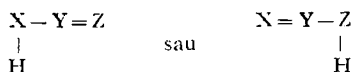


Generalizînd, Butlerov atribuie proprietatea anumitor substanțe de a forma două serii de derivați faptului că substanțele acestea există în formă de izomeri de echilibru. După natura reactantului reacționează unul sau celălalt din acești izomeri, pînă la consumarea completă a substanței inițiale, prin deplasarea continuă a echilibrului.

Teoria aceasta a înregistrat o confirmare strălucită prin izolarea, în stare pură, a izomerilor ceto-enolici ai unor β -dicetone și esteri β -cetonici (L. Claisen, 1896) (v. pag. 64). Datorită acestui fapt s-a admis mai târziu, prin extindere, existența izomerilor de echilibru (în stare lichidă sau în soluție) la toți compuşii prezentînd fenomenul formării a două serii de derivați izomeri, așa cum a fost descris mai sus. În acele cazuri în care izomerii de echilibru nu puteau fi izolați sau nu puteau fi puși în evidență prin nici o metodă, se admitea fie că echilibrul este deplasat mult în

spre unul din izomeri, fie că viteza de transformare reciprocă a izomerilor este prea mare, fie că metodele folosite pentru decelarea izomerilor nu sînt destul de eficiente. Printre compușii la care nu s-a putut observa existența de izomeri de echilibru se numără majoritatea compușilor tautomeri azotați de tip amidic.

O teorie diferită a fost formulată de C. Laar în 1885. Acest autor semnalează faptul că toate substanțele, putînd reacționa ca și cînd ar poseda două structuri diferite, conțin un sistem de trei atomi, cu o dublă legătură și un atom de hidrogen la una din margini :



După Laar, un asemenea sistem triadic nu reprezintă două specii chimice distincte, izolabile, ci una singură. Într-un asemenea sistem, locurile ocupate de atomul de hidrogen și de dubla legătură sînt nedeterminate, fiindcă atomul de hidrogen oscilează între cele două margini ale sistemului de trei atomi XYZ și totodată se deplasează și dubla legătură. Asemenea sisteme reacționează fie după una, fie după cealaltă, din cele două formule. Laar numește acest fenomen *tautomerie* (de la ταῦτό același, și μέρος, parte). Teoria oscilației a fost curînd infirmată de experiență, după cum s-a arătat mai sus, și ea nu poate fi pusă de acord nici cu rezultatele cercetării moderne a structurii materiei.

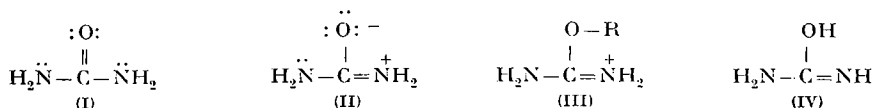
Totuși, termenul *tautomerie* s-a încetățenit definitiv în chimie ¹⁾, fiind folosit de obicei fără vreo implicare a mecanismului de reacție (de ex. a unei oscilații a atomului de hidrogen sau a apariției unei izomerii de echilibru). Astfel, după o cunoscută definiție (K. H. Meyer, 1913) : „sînt tautomere substanțele putînd forma două serii de derivați, care se deduc din două formule izomere ; aceste formule se deosebesc între ele prin poziția unui atom de hidrogen și a uneia sau a mai multor duble legături” ²⁾.

După cum se vede din teoria lui Laar s-a păstrat numai concepția că unele substanțe pot reacționa după două formule diferite, adică au o *dublă reactivitate*. Aceasta este însă atribuită, în general, existenței unor izomeri de echilibru. După cum remarcă însă A. N. Nesmeianov, dacă, precum se constată curent, substanțele care prezintă izomerie de echilibru au necesarmente și dublă reactivitate, contrariul nu este nicidecum adevărat. Așa de exemplu, ureea (I) trece prin tratare cu agenți de alchilare în derivați O-alchilați (III). După vechea concepție ar trebui să se admită existența unei izouree cu formula (IV). Aceasta însă nu a putut fi pusă în evidență prin nici o metodă fizică sau chimică. În realitate,

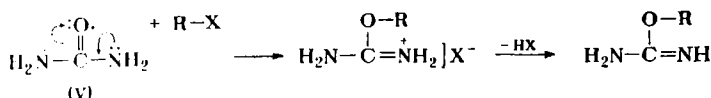
¹⁾ Alte numiri ca *pseudomerie*, *desmotropie*, *alelotropie* etc., deosebindu-se între ele prin unele nuanțe, nu s-au bucurat de o acceptare generală.

²⁾ Definiția aceasta a fost lărgită mai tirziu prin înglobarea unor forme de izomerii de echilibru ce nu comportă deplasarea unei duble legături, cum este de ex. „tautomeria de încatenă” (v. „γ și δ-Hidroxi-aldehidele și cetonenele” și „Monozaharidele”).

un efect puternic de conjugare produce, în molecula ureei, o deplasare de electroni în sensul indicat prin formula (II) :



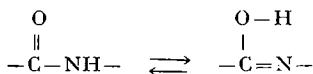
Alchilarea la oxigen se explică în mod simplu prin densitatea mare de electroni la acest atom (v. și I, pag. 706) :



Alchilarea la oxigen nu dovedește, prin urmare, existența unei forme iminice (IV).

Dublă reactivitate. Vom examina câteva clase de compuși care prezintă fenomenul de dublă reactivitate, dar în care nu a fost posibilă izolarea de forme tautomere.

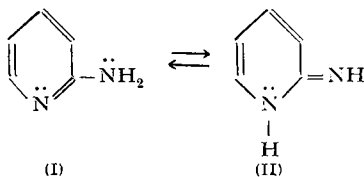
1. *Tautomeria lactam-lactimă.* Numeroase substanțe conținând o grupă amidică într-un ciclu se formulează curent ca și cum ar putea exista în două forme tautomere :



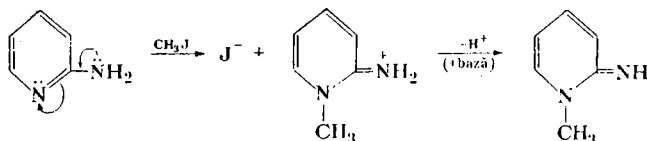
Din categoria aceasta fac parte mulți compuși heterociclici, cu caracter aromatic (de ex. acidul cianuric, isatina, piridonele, carbostirilul, acidul barbituric și alți derivați oxigenați ai pirimidinei, purinele etc.). La nici unul din acești compuși nu a fost posibil să se izoleze forme amidice sau iminice, analoge formelor cetonice și enolice la esterii β -cetonici și la β -dione. Aceasta se datorește vitezei foarte mari cu care se desface și se reface legătura dintre proton și atomul de oxigen sau de azot. (Izolarea de forme cetonice și enolice la esterii β -cetonici și la β -dione este posibilă grație marelui inerții a legăturii C-H).

Mai mult decât atât, în majoritatea cazurilor nici metodele fizice cunoscute pînă azi nu permit să se determine, într-un anumit caz particular, dacă hidrogenul este fixat de carbon sau de azot. Spectrele de absorbție în ultraviolet, nu pot fi utilizate în cazul de față. Aceste spectre indică numai repartiția electronilor în sistemul conjugat ; în compușii cu structură amidică electronii π pot fi distribuiți într-un mod mult apropiat de cel reprezentat prin formula (II) de mai sus, fără ca să se producă totodată și o migrare a protonului de la azot la oxigen. În general, la compușii din această clasă nu se cunoaște încă poziția hidrogenului. La acidul cianuric este dovedită prin metoda razelor X structura lactimică (v. I, pag. 721).

2. La α -amino-piridină, alchilarea cu iodură de metil și baze duce la derivați substituiți la atomul de azot din nucleu, ceea ce s-a interpretat, după concepția clasică, prin tautomerie de echilibru :

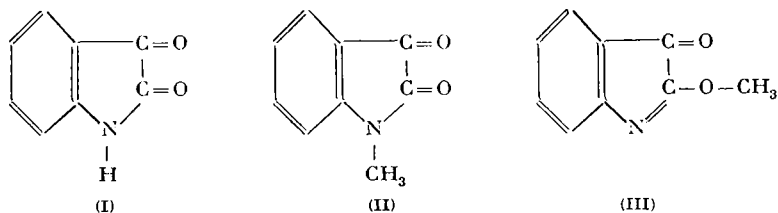


Cercetarea spectrului infra-roșu dovedește însă că α -amino-piridina are structura aminică (I). Pe de altă parte, prin compararea constantei de bazicitate a α -amino-piridinei, cu aceea a unor derivați metilați în care tautomeria nu este posibilă, se dovedește că forma iminică (II), practic nu există, în echilibru cu forma (I) (S. J. Angyal, 1952). În consecință, pentru a explica legarea metilului de atomul de azot din ciclu nu este necesar să se admită un echilibru tautomer ca mai sus, ci reacția se formulează, în mod neforțat, astfel :



La fel se comportă și γ -amino-piridinele (dubla reactivitate a acestor compuși va mai fi discutată în capitolul „Grupa piridinei”). Ca și în alte cazuri de dublă reactivitate, nu se pot trage concluzii privitoare la structura unor substanțe cu tautomerie potențială, din comportarea lor în reacții chimice.

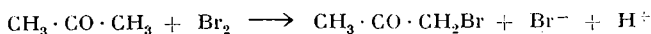
3. Situația se prezintă mai complicat la acei compuși la care dubla reactivitate se bazează pe reacții ale unor derivați metalici ai lor. Ca ex. vom menționa *isatina*, amida ciclică a acidului *o*-amino-fenil-glioxilic (v. *Isatina*). Acest compus există într-o singură formă și nu prezintă simptomele unei izomerii de echilibru. Prin tratarea *isatinei* (I) cu iodură sau cu sulfat de metil în prezența hidroxidului de sodiu (sau de potasiu) se obține un N-metil-derivat (II); sarea de argint dă însă cu iodură de metil un O-metil-derivat (III) (A. Baeyer, 1882) :



Ca și în cazul esterilor β -cetonici (pag. 66) s-a discutat existența a două săruri, de Na și de Ag, tautomere. Mai plauzibilă pare însă ipoteza existenței unui anion conjugat unic, capabil să reacționeze la ambele margini ale sistemului conjugat. Sarea de argint ar favoriza formarea unui cation al alchilului (I, pag. 154), care, întocmai ca și la esterii β -cetonici, s-ar fixa de preferință la oxigen.

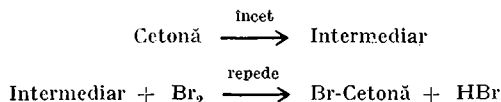
S-a arătat mai sus că multe combinații cu dublă reactivitate, de obicei compuși ai azotului, nu prezintă nici un semn de tautomerie de echilibru. Sînt dimpotrivă alte combinații, în special compuși carbonilici, la care fie s-au putut izola izomerii ceto-enolici, fie s-a putut dovedi apariția unor asemenea izomeri, în unele dintre reacțiile lor. Despre asemenea cazuri de tautomerie va fi vorba în cele ce urmează.

Enoli și anioni ca intermediari în reacțiile cetonelor simple. Primele observații privind apariția de enoli ca intermediari în unele reacții ale cetonelor simple au fost făcute la reacția de bromurare a acetonei (A. Lapworth, 1902). Acest studiu a deschis o cale nouă în metodele de cunoaștere ale reacțiilor organice. Reacția are loc după următoarea ecuație stoichiometrică :



Măsurătorile cinetice au arătat că viteza de reacție este proporțională cu concentrația acetonei și independentă de concentrația bromului. Cu alte cuvinte, o creștere a concentrației bromului nu duce la o creștere a vitezei de reacție. Reacția nu este deci de ordinul II, cum indică ecuația stoechiometrică de mai sus, care deci nu reprezintă mersul real al reacției.

Rezultatul măsurătorilor cinetice poate fi însă înțeles dacă se admite că cetona se transformă întâi într-un intermediar, printr-o reacție de ordinul I, și că acesta reacționează apoi cu bromul :

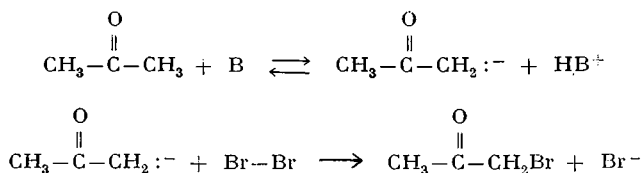


Prima reacție fiind lentă, ea este aceea a cărei viteză se măsoară efectiv. Reacția a doua, rapidă, nu poate fi pusă în evidență prin măsurători cinetice.

S-a admis la început că intermediarul este enolul acetonei, care ar reacționa apoi repede cu bromul. Ceea ce se măsoară efectiv ar fi deci viteza de enolizare a acetonei. S-a constatat o cinetică similară în reacțiile de bromurare și iodurare ale unui mare număr de alte cetone și ale esterilor acizilor acetil-acetic, piruvic, levulic și malonic; mecanismul acesta este deci general.

O a doua observație importantă, făcută în aceste cercetări, este că reacțiile de halogenare ale cetonelor sînt catalizate de baze și de acizi. Viteza de reacție crește proporțional cu concentrația bazei sau a acidului (bazele sînt catalizatori mai puternici decît acizii). Catalizatorii aceștia iau deci parte la primul stadiu lent, determinant de viteză, al reacției.

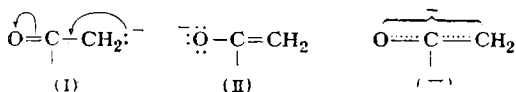
Mecanismul acțiunii catalizatorilor acizi și bazici a fost interpretat mai târziu, pe baza teoriei lui Brønsted, a transferului de protoni (I, pag. 174). Acizii și bazele acționează prin mecanisme diferite. Potrivit acestei teorii, în *cataliza bazică* cetona cedează un proton bazei și se transformă într-un anion. Acesta (și nu enolul) este intermediarul în reacția cu halogenii (K. Pedersen; Ingold, 1933—34) :



(Se va observa că reacția aceasta nu este propriu-zis o cataliză, fiindcă baza nu se regenerează din acidul ei conjugat format în reacție. Deosebirea între această reacție și o adevărată cataliză este însă numai formală).

Anionul ce ia naștere din cetonă, prin acțiunea bazei, este stabilizat prin conjugarea dintre perechea de electroni neparticipanți și grupa CO

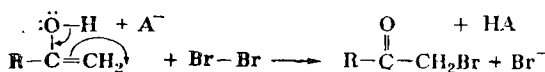
vecină (I). Electronii tind să se repartizeze în sensul indicat de formula (II), fără a atinge însă starea extremă reprezentată prin această formulă. O reprezentare adecvată a structurii anionului este aceea din formula (III) :



Se va observa că repartitia electronilor în formula (II) este aceeași ca în enol. De aceea anionii de acest tip sînt adesea numiți „ioni de enolat”, ceea ce firește nu este corect fiindcă electronii au în realitate repartitia din formula (III).

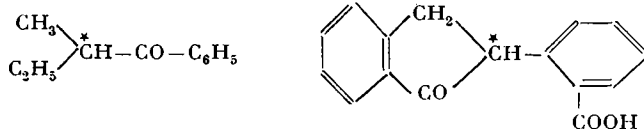
Această repartitie mai uniformă a electronilor stabilizează anionul, și contribuie astfel la formarea sa. Concentrația anionului în cursul reacției rămîne totuși foarte mică. Cinetica reacției este bine redată prin „metoda stării staționare” (cazul întîi ; I, pag. 550).

În *cataliza acidă* se formează intermediar, cu mare probabilitate, un enol, prin două reacții consecutive : aditia unui proton, cedat de catalizator, la oxigenul grupei carbonil și eliminarea unui proton de la o grupă CH_2 vecină. Această eliminare devine posibilă din cauza respingerii electrostatice provocată de sarcina pozitivă introdusă în moleculă de primul proton :



Cetona funcționează deci, în prima reacție, ca o bază, fixînd un proton la oxigen (v. I, pag. 551). Cum cetona este o bază slabă, echilibrul primei reacții de mai sus este mult deplasat spre stînga ; concentrația de enol rămîne mică, dar reacția sa cu bromul este instantanee. Reacția lentă, determinantă de viteză, este deci, cu mare probabilitate, cea de a doua reacție din succesiunea de mai sus.

Aceste mecanisme de reacție au fost verificate experimental pe diferite căi. Una din ele constă în măsurarea vitezei de racemizare a unor cetone optic-actieve, avînd centrul de asimetrie la atomul de carbon vecin cu grupa CO, ca de ex. :



La eliminarea unui proton, de la atomul de carbon asimetric, sub acțiunea unei baze, se formează un anion cu configurație plană (din cauza conjugării menționate mai sus). Reacția aceasta este reversibilă, fiind o reacție protolitică. (Cetonele fiind acizi slabi concentrația anionului este mică). Cînd anionul se recombina cu un proton, se formează, cu egală probabilitate, ambii antipozii optici ai cetonei inițiale; compusul se racemizează. În reacția de racemizare și în reacția de halogenare apare deci același intermediar, iar formarea acestuia este reacția lentă, determinantă de viteză. Cele două reacții trebuie să aibă deci viteze egale. Considerații similare sînt valabile și pentru enolul ce apare ca intermediar în cataliza acidă, căci și acesta are configurație plană. Și în acest caz, viteza reacției de racemizare trebuie să fie egală cu a reacției de bromurare (firește dacă aceste reacții sînt efectuate în condiții identice). Experiența a confirmat întru totul această prevedere a teoriei (s-au făcut determinări atît în cataliză acidă cît și bazică; Ingold, Bartlett, 1934).

Pe de altă parte, s-a stabilit că într-o soluție a cetonei în apă grea, se înlocuiește hidrogenul din poziția α față de grupa CO cu deuteriu. Schimbul acesta izotopic are loc atît sub influența unui acid (D_2O^+) cît și a unei baze (HO^-). Măsurătorile au arătat că viteza reacției de schimb izotopic este egală cu aceea a reacției de bromurare (în condiții identice). În ambele cazuri, reacția lentă, determinantă de viteză, este deci aceeași, anume formarea unui anion sau unui enol, care se combină apoi repede cu D^+ sau cu Br^+ .

Produșii de reacție. La bromurarea acetonei, în cataliză bazică, primul produs izolabil este tribrom-acetona nesimetrică, $CH_3 \cdot CO \cdot CBr_3$. Deși se formează intermediar compușii mono- și dibromurați, aceștia nu se pot izola. Urmează de aici că monobrom-acetona se bromurează cu viteză mai mare decît acetona și dibrom-acetona cu viteză mai mare decît monobrom-acetona. Explicația rezidă în efectul atrăgător de electroni ($-I$) al atomului de brom. Din cauza acestui efect, monobrom-acetona formează mult mai ușor un anion, prin cedarea unui proton unui catalizator bazic, decît acetona, iar efectul acesta este și mai pronunțat la dibrom-acetonă (monobrom-acetona este un acid mai tare decît acetona etc.).

La bromurarea acetonei în cataliză acidă se pot izola monobrom- și dibrom-acetona (v. pag. 5). Monobrom-acetona se bromurează deci mai încet decît acetona și dibrom-acetona încă și mai încet. Aceasta se explică prin faptul că monobrom-acetona este o bază mai slabă decît acetona și deci fixează mai greu un proton decît acetona, în reacția de formare a enolatului.

Studiul catalizei. Cataliza observată în reacțiile de halogenare ale cetonei este de tipul *catalizei generale prin acizi și baze*, cu alte cuvinte au activitate catalitică toate speciile acide și bazice din soluție (v. I, pag. 172). Lucrîndu-se, în reacția de iodurare a acetonei, cu tamponare de acid acetic-acetat de sodiu, respectiv de acid monoclor-acetic-monoclor-acetat de sodiu, s-au putut determina următoarele constante catalitice (I, pag. 171) ale diferitelor specii cu activitate catalitică prezentă (Dawson):

Catalizator	H_3O^+	CH_3COOH	CH_3COO^-	$ClCH_2COOH$	$ClCH_2COO^-$	HO^-
$k \times 10^6$	442	1,5	4,5	24	0,12	cca. 10 000 000

Catalizatorul cel mai puternic (în soluție apoasă) este deci ionul de hidroxil, după care urmează ionul de hidroniu. Acidul acetic este un acid mai slab și totodată un catalizator mai slab decît acidul monoclor-acetic. La anionii lor (bazele lor conjugate) activitatea catalitică este de asemenea proporțională cu tăriile bazice respective.

În tabela 8 sînt redate, după Brönsted, constantele catalitice ale citorva catalizatori acizi, k_A , și ale bazelor corespunzătoare, k_B , precum și constanta de ionizare, K_A , a acizilor respectivi. (Constantele catalitice au fost determinate în reacția de mutarotație a glucozei. Valori apropiate și aceeași ordine a catalizatorilor s-au observat și la iodurarea acetonei, la hidroliza acetatului de etil și la descompunerea nitramidei.

Tabela 8.

Relațiile dintre tăria și efectul catalitic al acizilor și bazelor

Acid	Baza corespunzătoare	K_A	k_A	k_B
H_3O^+	H_2O	$5,6 \cdot 10$	$1,4 \cdot 10^{-1}$	$9,5 \cdot 10^{-5}$
HSO_4^-	SO_4^{2-}	$1,2 \cdot 10^{-2}$	—	$4 \cdot 10^{-3}$
$C_6H_5 \cdot CHO \cdot COOH$	$C_6H_5 \cdot CHO \cdot COO^-$	$4,3 \cdot 10^{-4}$	$6 \cdot 10^{-3}$	$1,1 \cdot 10^{-2}$
$CH_3 \cdot COOH$	$CH_3 \cdot COO^-$	$1,8 \cdot 10^{-5}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$2,7 \cdot 10^{-2}$
$C_5H_5NH^+$	C_5H_5N	$3,6 \cdot 10^{-6}$	—	$8,3 \cdot 10^{-2}$
$[Co(NH_3)_5OH_2]^{3+}$	$[Co(NH_3)_5OH]^{2+}$	$1,6 \cdot 10^{-6}$	—	$7,8 \cdot 10^{-2}$
NH_4^+	NH_3	$3,2 \cdot 10^{-10}$	—	3,2
OH_2	HO^-	$1,0 \cdot 10^{-16}$	$9,5 \cdot 10^{-5}$	$6 \cdot 10^3$

În rîndul acizilor, tăria scade de sus în jos, în rîndul bazelor tăria crește în aceeași ordine. Celui mai puternic acid îi corespunde, după cum se vede, baza cea mai slabă. În diagrama de mai jos s-au trecut, pe abscisă, constantele de ionizare ale acizilor, respectiv ale bazelor, și, pe ordonată, constantele de viteză ale reacțiilor produse de diferiții

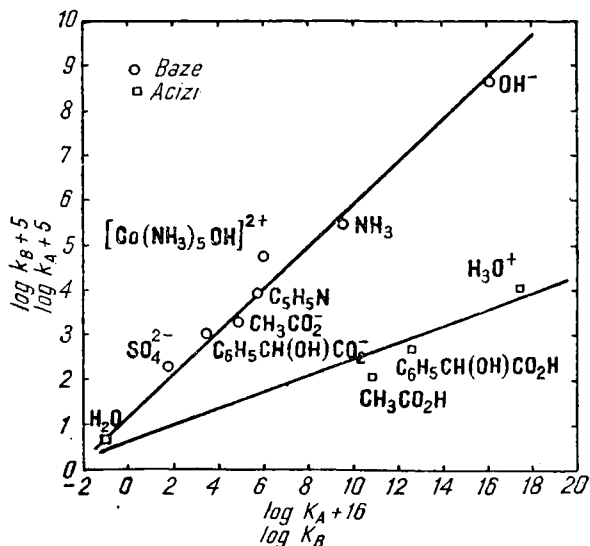


Fig. 1. Diagramă reprezentînd acțiunea catalitică a acizilor și a bazelor în funcție de tăria lor.

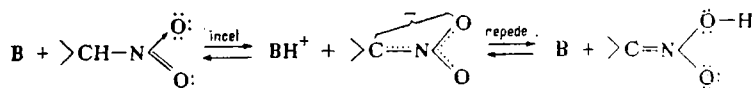
catalizatori acizi, respectiv bazi. Din faptul că punctele corespunzînd activității catalitice a acizilor de diverse tării se așază pe o dreaptă, se deduce că toți catalizatorii acizi folosiți acționează prin același mecanism. Aceeași concluzie se trage și pentru catalizatorii bazi.

Acțiunea catalitică a acizilor fiind redată printr-o dreaptă cu altă înclinație decât a bazelor, rezultă că acizii și bazele acționează după mecanisme deosebite, așa cum cere, de altfel, și teoria chimică.

Pseudo-acizi. Un aspect al catalizei în reacțiile de halogenare ale cetonelor, discutate mai sus, merită să fie analizat în mod special, anume: proprietatea acestor substanțe de a ceda un proton unei baze. Reacția aceasta a cetonelor este, după cum se vede, o reacție protolitică (I, pag. 164) în care cetonile se comportă ca niște acizi (foarte slabi). Această reacție se deosebește de reacțiile protolitice ale acizilor obișnuiți (chiar foarte slabi) prin faptul că ea decurge încet (după cum s-a arătat, ea este reacția lentă, determinantă de viteză, în reacțiile cetonelor catalizate de baze), în timp ce reacțiile de neutralizare ale acizilor obișnuiți se petrec într-un timp practic infinit scurt.

Substanțele care reacționează cu bazele încet, și nu instantaneu, au fost numite *pseudo-acizi* (A. Hantzsch).

Sărurile pseudo-acizilor au proprietatea caracteristică de a se transforma, prin acidulare cu acizi tari, într-o formă *enolică* sau formă *aci*, care este un acid adevărat (căci se neutralizează cu viteză mare). Acesta se transformă apoi *încet* în pseudo-acidul inițial, izomer cu el. Un exemplu bine cunoscut este acela al nitro-derivaților primari și secundari (I, pag. 436). Forma *nitro* normală cedează (direct, fără a trece întâi în forma *aci*, cum se admitea înainte) un proton bazei și dă naștere anionului sării. Acesta acceptă, la acidulare, un proton, în altă poziție decât aceea din care a avut loc eliminarea inițială, și dă forma *aci*:



Pseudo-acidul și acidul adevărat (forma *aci*) dau naștere unui anion conjugat comun (v. și pag. 68). Când acest anion se recombina cu un proton, ia naștere, dintre cei doi acizi posibili acela care se formează cu viteza cea mai mare; în cazul de mai sus acesta este forma *aci*.

În general, când un anion conjugat acceptă un proton cedat de un acid, se formează cu viteză mai mare tautomerul termodinamic cel mai puțin stabil. Acesta este totodată tautomerul care cedează cel mai repede un proton unei baze.

Un exemplu pentru valabilitatea acestei reguli a fost menționat înainte (pag. 64): s-a arătat că, prin acidularea esterului acetil-acetic sodat (la temperatură joasă, pentru a întârzia tautomerizarea) se obține enolul pur, adică tautomerul mai puțin stabil. Până și esterul malonic, care nu conține în soluție o formă enolică în cantități apreciabile, dă la acidularea combinației sale sodate un enol foarte nestabil, dar titrabil cu brom (K. H. Meyer).

Viteza de reacție, la neutralizarea unui acid cu o bază, depinde de natura atomului de la care se desprinde protonul. Legăturile O—H și N—H cedează un proton cu viteză mare, dimpotrivă legătura C—H protolizează de obicei încet. Majoritatea pseudo-acizilor conțin o legătură C—H.

Comportarea acestora a tautomerilor poate fi reprezentată schematic printr-o diagramă de nivele de energie, ca aceea din fig. 2 (după Ingold) (v. și I, pag. 134). Stabilitatea termodinamică a celor doi tautomeri este determinată de cele două nivele inferioare; vitezele de reacție ale transformărilor reciproce sînt hotărîte de cele două nivele superioare (indicative

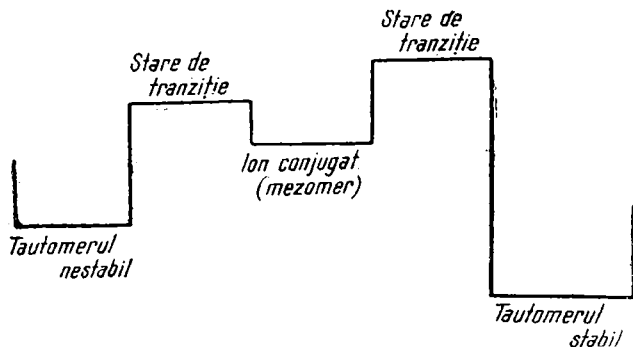
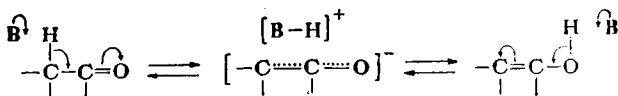


Fig. 2. Reprezentare schematică, prin nivele de energie, a stabilității celor două forme tautomere și a ionului conjugat corespunzător.

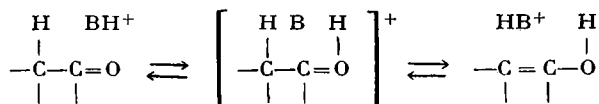
pentru energia de activare respectivă). Anionul conjugat este forma cea mai nestabilă a moleculei. Când anionul conjugat acceptă un proton, el va da tautomerul nestabil, căci această trecere necesită o energie de activare mai mică. Cu timpul însă acest tautomer va ioniza din nou și se va transforma încet (fiindcă energia de activare este mai mare) în tautomerul stabil.

Din diagramă mai rezultă că tautomerul mai puțin stabil este ionizat în proporție mai mare, este deci un acid mai tare decât tautomerul stabil, fiindcă energia consumată în ionizarea sa este mai mică. (Afară de aceasta tautomerul nestabil se ionizează mai repede.) În cazurile discutate mai sus, cum sînt esterul acetil-acetic și nitro-metanul, izomerul nestabil este enolul, respectiv aci-derivatul; acești izomeri nestabili sînt totodată acizi mai tari decât formele cetonice sau nitro normale, corespunzătoare (v. un exemplu, I, pag. 437). Concluzia aceasta nu este însă nicidecum generală. Astfel, triacetil-metanul, $(\text{CH}_3\text{CO})_3\text{CH}$, este conținut în soluție alcoolică, la echilibru, aproape în întregime (89 %) ca enol. Enolul este deci, în acest caz, izomerul stabil, iar forma cetonică este un acid mai tare, deși aceasta reacționează mai încet cu bazele.

Prototropie. Izomeria de echilibru *cetonă* \rightleftharpoons *enol* a fost considerată multă vreme ca o transpoziție intramoleculară adevărată, adică o reacție în care un atom de hidrogen migrează de la o poziție a moleculei la alta, fără să-și desfășoare legătura covalentă cu atomii moleculei. Faptul că izomerizarea ceto-enolică este catalizată de acizi și de baze (și probabil nu are loc în absența acestora decât în măsura în care substratul însuși funcționează ca acid sau bază), indică un mecanism în care catalizatorul și substratul joacă succesiv rolul de donori sau acceptori de protoni, la fel ca în reacțiile cetonelor descrise mai sus. În cataliza bazică se formează deci intermediar anionul conjugat al substratului :

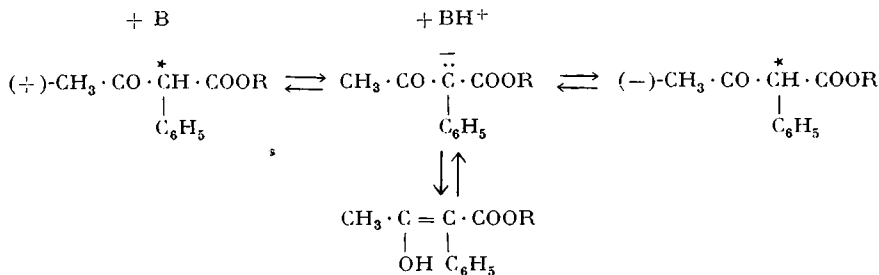


iar, în cataliza acidă substratul, funcționînd ca o bază, acceptă un proton de la catalizator și elimină apoi un proton din alt punct al moleculei :



Consecvent cu această teorie, forma de tautomerie bazată pe reacții de transfer de protoni a fost numită *prototropie* (de la „proton” și $\tau\rho\epsilon\pi\upsilon\varsigma$ a întoarce) (T. M. Lowry, 1923); formulele de mai sus sînt reprezentări schematice ale unor *echilibre prototropice*. (Se va observa că prototropia este o formă de *cationotropie*; v. I, pag. 369). S-a propus termenul de *reacții prototropice*, pentru reacțiile în care stadiul determinant de viteză este transferul unui proton.

S-a adus o dovadă elegantă pentru apariția intermediară a unui anion, în studiul reacției de enolizare a α -fenil-acetilacetatului de (-)-mentil optic activ. Tratat cu o bază (piperidină) în soluție de hexan, izomerul dextrogir al formei cetonice al acestui ester se enolizează dar se racemizează simultan cu viteză mult mai mare. (Viteza enolizării se măsoară prin titrarea enolului cu brom, iar a racemizării polarimetric; amestecul la echilibru conține 71 % enol) (R. M. Kimball, 1936). În timp ce se racemizează două treimi, se enolizează numai o treime din izomerul cetonice ce se transformă. Urmează de aici că enolul nu poate fi intermediarul în reacția de racemizare și trebuie să se admită existența unui intermediar comun, în care se pierde asimetria moleculară. Acest intermediar nu poate fi decît anionul ($\text{R} = (-)\text{-C}_{10}\text{H}_{19}$) :



Conform teoriei prototropiei, anionul trece prin acceptarea unui proton, în parte în forma cetonice inițială (dar în antiipozii (+) și (-), în cantități egale), în parte în enol, viteza primei reacții fiind de două ori mai mare decît a celei de a doua. Acest mers al reacției este surprinzător la prima vedere (fiindcă enolii se formează de obicei, la acidularea sărurilor, cu viteză mai mare decît formele cetonice); în cazul acesta particular, fenomenul se explică însă în mod simplu pe baza unor considerații energetice, analoge celor expuse mai sus, în cazul triacetil-metanului.

Grupe activante în reacții prototropice. 1. Se știe de mult, că unele grupe de atomi, cum sînt grupele NO_2 , COR , CHO , CN , SO_3H etc., exercită asupra grupelor CH_3 , CH_2 sau CH *vecine* (și numai asupra acestora) o influență activantă, care le face apte să ia parte, în calitate de „componente metilenice”, la reacții cum sînt : condensarea aldolică, condensarea Perkin și reacțiile înrudite (I, pag. 545), condensările de esteri carboxilici (II, pag. 52), halogenările directe (II, pag. 5), condensările cu acidul azotos

(I, pag. 577), cu esterii săi (II, pag. 57) sau cu săruri de diazoniu (II, pag. 76) etc.

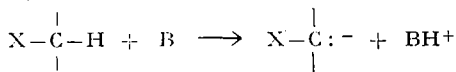
Asemenea grupe au fost numite (de Victor Meyer, 1887) „grupe negative”, un termen care s-a menținut multă vreme în chimia organică.

Grupele C=C și C₆H₅ exercită și ele o acțiune activantă asupra grupelor metilen vecine, mai ales atunci când de acestea mai sînt legate și alte „grupe negative”, ca de ex. în cazul C₆H₅·CH₂·CN (v. I, pag. 692 și II, pag. 57).

Trebuie menționată în mod deosebit activarea puternică a grupei CH₂, din ciclopentadienă, inden și fluoren, sub influența grupelor C=C, respectiv C₆H₅, ce alcătuiesc inelul de cinci atomi. În acest caz efectul activant al grupelor C=C este ajutat puternic de stabilizarea de tip aromatic a anionului ciclopentadienic (I, pag. 257, II, pag. 57), un intermediar esențial în reacție.

2. Reacțiile enumerate mai sus comportă toate substituția unui atom de hidrogen legat de carbon, prin intervenția unor reactanți electrofili. Componenta metilenică participă la aceste reacții sub formă de anion (în cataliza bazică), sau de enol (în cataliza acidă), după cum s-a arătat. Vom examina întii reacțiile catalizate de baze.

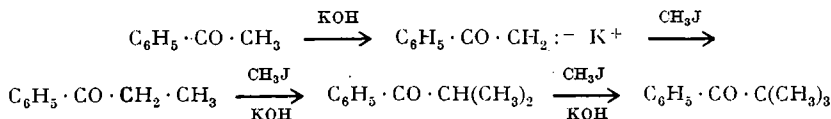
Formarea anionului intermediar (presupunind că baza B are întotdeauna aceeași tărie):



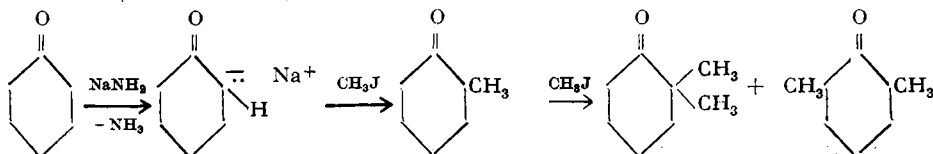
depinde de efectul inductiv atrăgător de electroni ($-I$) și de efectul de conjugare ($-E$) al grupei activante X. Cel dintîi mărește tendința protonului de a se desprinde de atomul de carbon, adică mărește aciditatea componentei metilenice, iar cel de al doilea stabilizează, prin conjugare, anionul provenit din componenta metilenică și ușurează astfel formarea acestui anion (pag. 88).

3. Înainte de a discuta aceste efecte vom observa că formarea anionului componentei metilenice depinde firește și de tăria bazei B și va fi cu atît mai favorizată cu cît B este o bază mai tare.

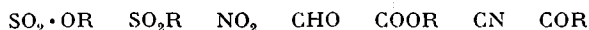
Ca exemplu vom menționa reacția de alchilare a cetonelor, cu halogenuri de alchil, în prezență de baze tari. Astfel, acetofenona încălzită cu iodură de metil și hidroxid de potasiu *solid*, dă amestecul celor trei derivați metilați (J.U.Nef, 1900):



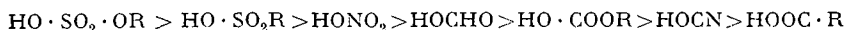
Un agent de condensare mai eficace în această reacție este amidura de sodiu, care este o bază mai tare decît hidroxidul de potasiu. În acest caz se poate izola compusul sodat al cetonei (A. Haller, 1904), de ex.:



4. Efectul acidifiant produs de diferitele grupe activante uzuale poate fi evaluat aproximativ, prin comparație, în modul următor. Dacă grupele activante de mai jos (în care R = alchil sau H) :



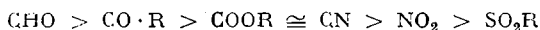
se leagă de câte o grupă HO, se obțin următorii acizi, a căror tărie descrește de la stînga la dreapta :



Se poate admite, prin analogie, că aciditatea compușilor ce rezultă din introducerea acestor grupe în CH₄ sau în alte molecule organice descrește în aceeași ordine. Aceasta este tocmai ordinea în care descrește efectul inductiv -I al acestor grupe.

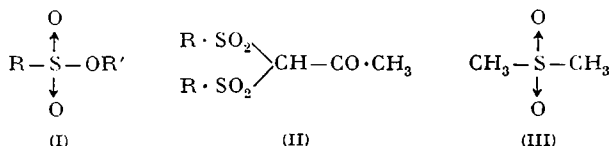
Seria de mai sus a substituenților nu coincide nicidecum cu influența lor activantă asupra grupelor CH, CH₂ sau CH₃ adiacente, în reacții prototropice. Așa de ex. grupa SO₂·OR, care are efectul acidifiant cel mai puternic, are efectul activant cel mai slab în reacțiile prototropice. Dimpotrivă, grupele CHO și COR, care au un efect acidifiant slab, sînt grupe puternic activante, în asemenea reacții (v. de ex. reacțiile de condensare aldolică sau de bromurare, în care aldehydele și cetonele reacționează deosebit de ușor). De aici urmează că efectul acidifiant (deși necesar) nu contribuie singur la promovarea reacțiilor prototropice; hotărîtor pentru acestea este efectul de conjugare al grupei activante.

Principalele grupe activante se clasează în ordinea următoare prioritar la efectul lor de conjugare :



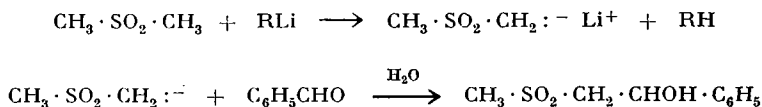
După cum se vede, efectul de conjugare cel mai slab îl produc grupele care posedă o conjugare internă puternică (cum sînt carboxilul și grupa nitro); grupa sulfonică este practic inactivă. Efectul de conjugare produs de aceste grupe se evaluează din influența lor asupra echilibrului ceto-enolic (v. pag. 99) și din efectul lor de activare în diferite reacții prototropice, după cum se arată în cele ce urmează.

5. Grupa sulfonică reprezintă un caz limită interesant prin aceea că legăturile S—O sînt legături dipolare, care nu posedă aproape nici o tendință spre formare de legături duble (acestea nu ar putea lua naștere decît prin participare de orbitali d; v. și I, pag. 421). De aceea grupa sulfonică, de ex. dintr-un ester de acid sulfonic (I), nu provoacă nici un efect de conjugare (F. Arndt și B. Eistert) :

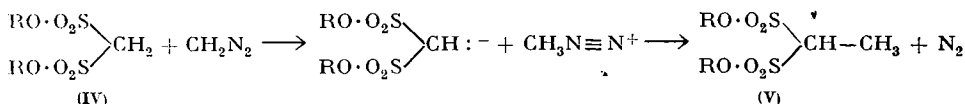


De asemenea disulfona (II) nu arată nici un semn de enolizare (la titrare cu brom sau față de clorura ferică) deși este puternic acidă. Și mai puțin se observă formarea unei forme

enolice la dimetil-sulfona (III), care are însă un caracter suficient de acid pentru a ceda un proton unor baze foarte tari cum este anionul unui compus organo-litic. Anionul sulfonei, astfel format, se condensează cu aldehidele, după schema aldolică :



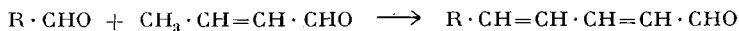
Două grupe SO_3R , legate de acelaș atom de carbon, produc o acidifiere mult mai puternică decît o singură asemenea grupă. Esterii acidului metan-disulfonic (IV) sînt destul de acizi spre a forma cu hidroxidul de sodiu apos o combinație sodată, nehidrolizabilă. Acest ester reacționează cu diazo-metanul (v. I, pag. 499) metilîndu-se la atomul de carbon central (V). Aceasta dovedește că protonul se desprinde dela carbon și nu dela o formă enolică ipotetică (F. Arndt) :



Grupa carbotoxil, COOC_2H_5 , are un efect acidifiant mult mai slab. *Esterul malonic*, care conține două asemenea grupe, este un acid prea slab spre a se dizolva în hidroxizi alcalini apoși. Anionul său, obținut de ex. în soluție alcoolică cu ionul etoxid ca bază, se hidrolizează în prezența apei, regenerînd esterul inițial (I, pag. 624). În consecință esterul malonic nu reacționează nici cu diazo-metanul. Abia *esterul acidului metan-tricarboxilic*, $\text{HC}(\text{COOR})_3$, este suficient de acid spre a se dizolva în NaOH 2 N. Cu diazo-metan, acest ester dă 80 % C-metil-derivat și 20 % O-metil-derivat. Pe de altă parte, *esterul acetyl-acetic* dă cu diazo-metanul, numai un O-derivat (v. pag. 63). Forma cetonică a acestui ester este un acid prea slab spre a se alchila la carbon, dar ea trece ușor în forma enolică, iar aceasta este un acid destul de tare pentru a se alchila la oxigen.

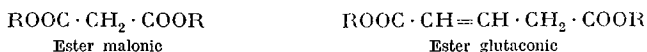
6. Se observă, în multe reacții prototropice catalizate de baze (bromurări, condensări de tip aldolic) că derivații funcționali ai acizilor carboxilici, cum sînt esterii, anhidridele și clorurile acide, sînt mult mai reactivi decît acizii liberi (în care grupa activantă este COO^-). Astfel numai anhidridele de acizi participă la reacția Perkin (I, pag. 552), numai esterii sau nitrilii pot fi componente metilenice în condensări de esterii (II, pag. 53) și numai halogenurile de acizi pot fi bromurate în reacții cu mecanism heterolitic (II, pag. 9). Reactivitatea mult mai mică a grupei metil din $\text{CH}_3 \cdot \text{COO}^-$, în comparație cu $\text{CH}_2 \cdot \text{COOR}$, se datorește sarcinii negative a anionului carboxilic, care se opune eliminării unui proton spre a forma ional⁻ : $\text{CH}_2 \cdot \text{COO}^-$. Fenomenul acesta este comparabil cu faptul cunoscut că a doua constantă de ionizare a acidului oxalic (constanta de ionizare a ionului $\text{HOOC} \cdot \text{COO}^-$) este mult mai mică decît prima (constanta acidului $\text{HOOC} \cdot \text{COOH}$) (v. I, pag. 619).

7. *Principiul vinilogiei*. Efectul activant al grupelor NO_2 , CO , COOR etc., asupra grupelor CH , CH_2 și CH_3 vecine, descris mai sus, se transmite aproape nemicsorat prin grupe $\text{CH}=\text{CH}$, intercalate între grupa activantă și grupa activată. Așa de ex. aldehida crotonică se condensează cu alte aldehide, după schema aldolică-crotonică (I, pag. 546) :



De asemenea, esterul acidului crotonic se condensează cu ester oxalic, la grupa CH_3 marginală (v. pag. 54).

Esterul acidului glutamic se comportă, în multe reacții, în mod asemănător cu esterul malonic :

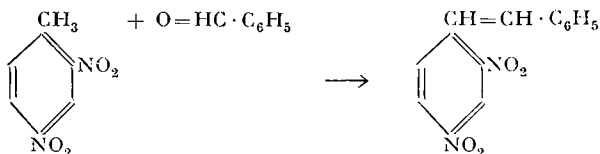


Grupa CH_2 din esterul glutamic se condensează cu aldehydele, în prezență de baze, și ea dă o combinație sodată (cu etoxid de sodiu, în etanol). Aceasta se poate alchila cu halogenuri de alchil, întocmai ca esterul malonic sodat.

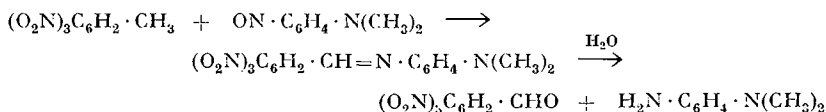
Vom mai menționa unele reacții de condensare ale nitro-toluenilor (mai ales ale dinitro- și trinitro-toluenilor) care nu se întâlnesc la toluen. Astfel, *o*-și *p*-nitro-toluenii reacționează cu acid azotos (nitrit de amil și etoxid de sodiu, în cataliză bazică, v. pag. 57) și dau oxima *o*-nitro-benzaldehidei, respectiv a *p*-nitro-benzaldehidei :



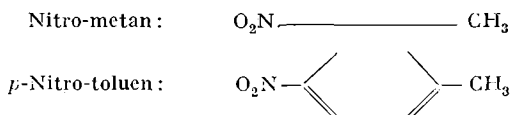
Derivații dinitrici pot lua parte la condensări de tip aldolic-crotonic (în cataliză bazică). Astfel 2,4-dinitro-toluenul se condensează cu benzaldehida dând dinitro-stilben :



La fel se comportă și trinitro-toluenul sau trotilul (I, pag. 439). Această substanță reacționează (ca și dinitro-toluenul) cu aldehyde și cu nitrozo-derivați (care în multe privințe se aseamănă cu aldehydele). Așa de ex., cu nitrozo-dimetil-anilina dă o bază Schiff, din care se formează, prin hidroliză, trinitro-benzaldehida :

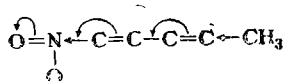


Diferența dintre nitro-metan și, de ex., *p*-nitro-toluen este că, în acesta din urmă, grupa NO_2 nu este legată direct de CH_3 , ci aceste grupe sînt despărțite prin două duble legături conjugate :



După cum se vede, în asemenea „sisteme viniloge” (R. Fuson, 1935), efectul inductiv și efectul de conjugare, al grupei activante, se

transmit nestînjenite prin legăturile duble conjugate, favorizînd ionizarea unui proton de la grupa metil :



8. *Activarea în cataliză acidă.* S-a discutat mai sus mecanismul prin care anumite grupe „activante” facilitează reacții prototropice la grupe CH, CH₂ sau CH₃ vecine, în cataliza bazică. Funcțiunea catalizatorilor acizi (mai puțin studiați pînă acum) constă în formarea unui enol, în modul arătat înainte (pag. 89). În consecință se observă reacții prototropice, catalizate de acizi, numai la compușii conținînd grupe (activante) capabile să dea naștere unor enoli. Acestea sînt îndeosebi grupele CHO și COR (v. exemple I, pag. 544—552 și II, pag. 5). Nu se observă asemenea reacții de ex. la nitro-derivații alifatici, nici la sulfone, iar la derivații funcționali ai acizilor ele nu se produc decît sub influența acizilor celor mai tari (v. ex. pag. 61).

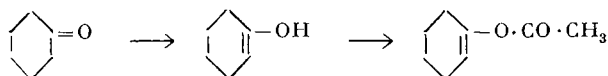
Influența structurii asupra echilibrului ceto-enolic. 1. S-a crezut multă vreme că cetonile simple (monocarbonilice) nu sînt capabile să se izomerizeze spontan în forme enolice ¹⁾. Metoda prin care s-au obținut cele mai multe date despre echilibrele ceto-enolice este titrarea cu brom după K. H. Meyer (pag. 65). Metoda aceasta a fost modificată recent pentru a putea fi aplicată la determinarea concentrațiilor foarte mici de enol (G. Schwarzenbach, 1944). S-a găsit astfel că cetonile simple au un conținut în enol extrem de mic, dar totuși apreciabil. Astfel s-a găsit, pentru următoarele cetone, în stare lichidă :

	% enol
Acetonă	0,00025
Ciclopentanonă	0,0048
Ciclohexanonă	0,020

După cum se vede, conținutul în enol al ciclohexanonei este de cca. 80 de ori mai mare decît al acetonei, ceea ce se datorește, fără îndoială, unui efect steric.

Despre conținutul de formă *aci*, în nitro-derivații alifatici, v. I, pag. 437.

¹⁾ Dar se cunosc derivați O-alchilați și O-acilați ai acestor forme. Așa de ex. ciclohexanona, tratată cu anhidridă acetică și acetat de sodiu, dă un enol-acetat (M. Mannich și V. H. Hîncu, 1908) :

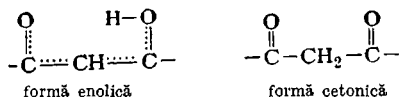


La fel reacționează ciclopentanona și izovaleraldehida etc.

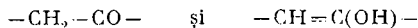
2. Mai jos se redă conținutul procentual de enol la echilibru pentru câțiva esteri β -cetonici și câteva β -dicetone (lichide, la temperatura camerei) determinat prin titrare cu brom (K. H. Meyer) :

		% enol
Malonat de etil	$C_2H_5OOC \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$	0
Acetil-acetat de etil	$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$	7,5
Aceton-dicarboxilat de etil	$C_2H_5OOC \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$	16,8
Benzoil-acetat de etil	$C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5$	29,2
Ciclopentanon-2- $COOC_2H_5$	$CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH \cdot COOC_2H_5$	4,6
Ciclohexanon-2- $COOC_2H_5$	$CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH \cdot COOC_2H_5$	74
Acetil-acetonă	$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$	80,4
Benzoil-acetonă	$C_6H_5 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot CH_3$	98,0
Oxalil-acetat de metil	$CH_3OOC \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOCH_3$	100

Stabilitatea mai mare a formelor enolice, la compușii β -carbonilici, în comparație cu cetonetele simple, se datorește faptului că forma enolică a celor dintii conține un sistem conjugat compus din cele două duble legături CO și C=C și din electronii atomului de oxigen, în timp ce în forma cetonică, conjugarea celor două grupe carbonil este întreruptă :

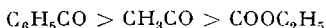


Dacă se calculează cu ajutorul energiilor de legătură medii (v. tabela, I, pag. 103) pentru următoarele grupe izomere, căldurile de formare :



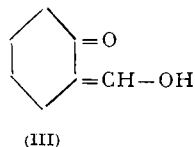
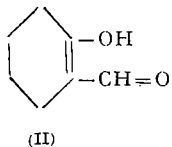
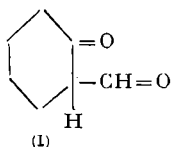
se găsește că forma cetonică este mai stabilă decât cea enolică, cu cca. 15 kcal/mol. De aceea în cetonetele simple predomină forma cetonică. Conjugarea, datorită efectului electromer al celei de a doua grupe cetonice, stabilizează forma enolică, făcând-o în unele cazuri mai stabilă decât forma cetonică. Forma enolică mai este apoi stabilizată și prin legătura de hidrogen intramoleculară, pe care o conține (v. pag. 65).

Din datele tabelii de mai sus reiese că efectul enolizant al diferitelor grupe, scade în ordinea :



care corespunde efectului de conjugare al acestor grupe (v. pag. 96).

Grupa aldehydică, CHO, are cel mai puternic efect enolizant (efect de conjugare) cunoscut. Astfel 2-formil-ciclohexanona este enolizată 100% (în stare lichidă), la fel 2-formil-camforul. La 2-formil-ciclohexanonă (I) sînt posibile două forme enolice (II) și (III) dar ultima corespunde probabil substanței reale :



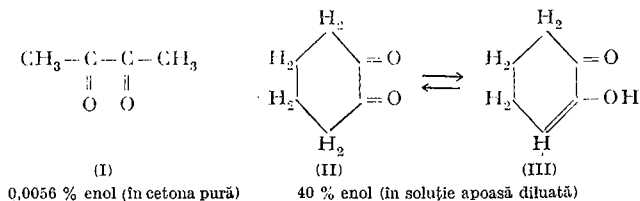
3. *Influența dizolvanțului* asupra echilibrului ceto-enolic reiese din cifrele de mai jos, indicînd procentul de enol, din soluțiile de acetil-acetat de etil în diferiți dizolvanți (la concentrații mici și la 18°, după K. H. Meyer):

	% enol		% enol
Apă	0,4	Nitro-benzen	10,1
Metanol	6,9	Benzen	16,2
Etanol	10,5	Eter	27,1
Acetonă	7,3	Sulfură de carbon	32,4
Cloroform	8,2	Hexan	46,4

Se vede, din aceste date, că procentul de enol este mic în dizolvanții polari și mare în cei nepolari. Teoretic, dizolvanțul mai polar favorizează izomerul mai polar, fiindcă, în modul acesta, se degajă maximum de energie de solvatare. Urmează de aici că forma enolică a esterului acetil-acetic (la fel a acetil-acetonei) este mai puțin polară decît forma cetonică. În afară de faptul că grupa C—OH are un moment electric mai mic decît grupa CO (I, pag. 86), polaritatea formei enolice mai este atenuată și prin formarea unei legături chelatice, care determină și volatilitatea mai mică a acestei forme (v. pag. 65). Sînt indicații că, la unii compuși ciclici, unde formarea unei legături de hidrogen chelatice nu este posibilă, proporția de enol este mai mare în dizolvanții polari, decît în cei nepolari.

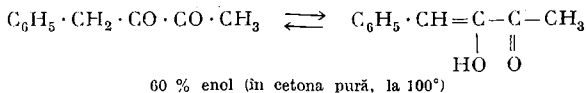
Cînd forma enolică poate apărea în forma a doi izomeri *cis-trans* (v. un exemplu pag. 79), apar trei forme în echilibru (tautomerie ceto-*cis-trans*-enolică). Fenomenul a fost studiat pe bază cantitativă de M. I. Kabacinic (1957).

4. *Enolizarea α-dicetonelor*. Unele α-dicetone arată fenomenul tautomeriei ceto-enolice. Astfel α-ciclohexandiona (II) are însuși cu totul deosebite de cele pe care ar fi de așteptat să le aibă, prin comparație cu α-dicetonele alifatice, cum este diacetilul (I):



Ciclohexandiona nu este colorată ca diacetilul, ci incoloră. Ea are caracter acid și dă, cu clorură ferică, o colorație extrem de intensă, neagră. De aceea i s-a atribuit structura enolică (III) și i se dă numele de *diosfenol* (O. Wallach).

La α-dicetone și la acizii α-cetonici, conținînd și o grupă fenil, cum este metil-benzil-glioxalul:



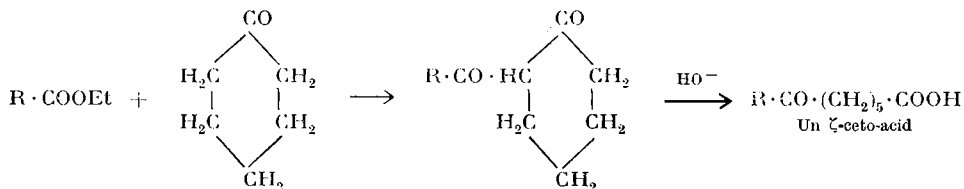
s-au putut izola, în stare pură, izomerii enolici și cetonici. Transformarea este catalizată, ca și la β-dicetone, de acizi și de baze. Se va observa că, la α-dicetone, ambii izomeri conțin un sistem de legături conjugate.

3. ACIZI ALDEHIDICI ȘI CETONICI SUPERIORI

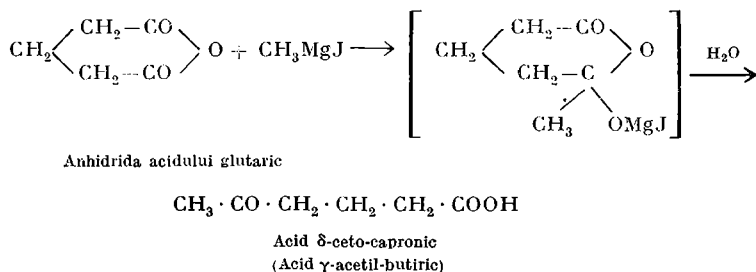
Pentru obținerea acizilor cu grupe carbonil în pozițiile γ -, δ -, ϵ - etc. față de carboxil, se cunosc numeroase metode sintetice, atât în seria alifatică cât și în cea aromatică. Un reprezentant important al clasei este acidul levulic, un acid γ -cetonic, care se obține din hexoze, cel mai ușor din fructoză (levuloză), prin tratare cu acizi minerali tari (v. „Monozaharidele”, pag. 224).

Metode generale de preparare. 1. *Acidul levulic, acidul γ -ceto-valerianic*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, se obține, precum s-a mai spus (pag. 72), prin condensarea esterului acetil-acetic sodat cu esterul acidului α -brom-acetic și scindarea cetonică a esterului acidului acetil-succinic obținut. Reacția aceasta poate fi extinsă la esterii altor acizi halogenați, obținându-se acizi cetonici superiori.

2. Prin condensarea de esteri ai acizilor monocarboxilici cu cetone ciclice, urmată de scindare acidă, se obțin de asemenea acizi cetonici superiori :

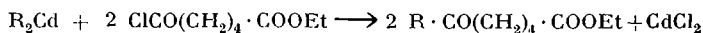


3. Prin condensarea anhidridelor acizilor dicarboxilici, cu compuși organo-magnezieni, se obțin acizi cetonici superiori :

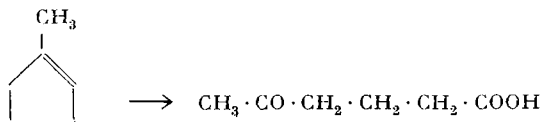


În locul anhidridelor se pot folosi și N-metil-imidele (I, pag. 685) acizilor dicarboxilici.

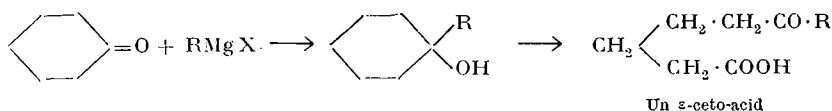
4. Compușii organici ai zincului și ai cadmiului (ultimii obținuți din compuși organo-magnezieni și CdCl_2 ; v. I, pag. 533) reacționează ușor cu semi-cloruri-esteri de acizi dicarboxilici, dând esteri de acizi cetonici :



5. Se obțin acizi cetonici superiori prin oxidarea olefinelor terțiare ciclice cu permanganat :

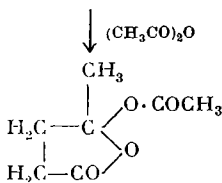
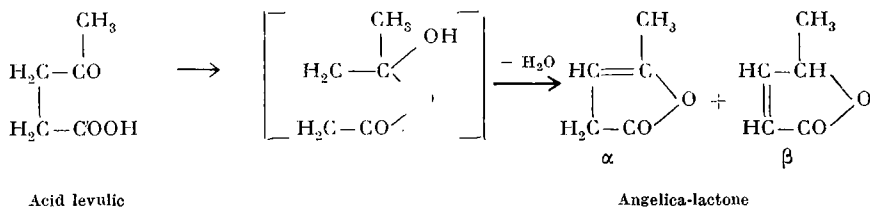


sau a alcoolilor terțiari ciclici cu anhidridă cromică :

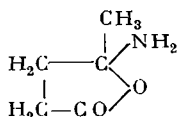


Acizi γ -cetonici. *Acidul levulic, acidul 4-pentan-on-oić,* formează cristale cu p.t. 33—35°; p.f. 245°; se dizolvă ușor în apă, alcool și eter. Pe cale spectrală s-a dovedit că acidul levulic are structura aciclică, corespunzând formulei uzuale: $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$.

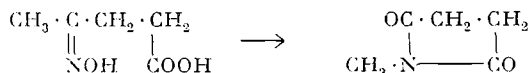
1. În multe din reacțiile lor, acizii γ -cetonici se comportă însă ca și cum ar avea formula unor γ -hidroxi-lactone, tautomere. Astfel, prin încălzire îndelungată, acidul levulic elimină apă și dă un amestec de două γ -lactone nesaturate. Încălzit cu anhidridă acetică, acidul levulic se transformă, cu randament mare, într-un acetyl-derivat cristalizat, cu structură ciclică (*tautomerie de inel-catenă sau tautomerie oxo-ciclică*) :



2. Grupa carboxil a acidului levulic poate fi esterificată în mod obișnuit. Prin tratarea esterilor acidului levulic cu amoniac (I, pag. 656) se obține însă γ -amino- γ -valero-lactona (levulamida) :

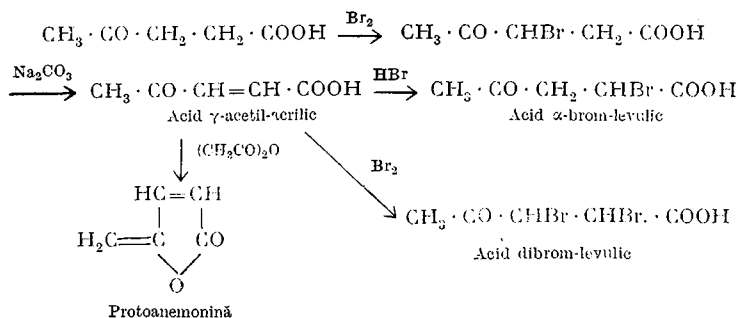


3. Grupa cetonică a acidului levulic, dă o oximă, o fenil-hidrazonă, o semicarbazonă și o cianhidrină, în mod normal. Încălzită cu acid sulfuric concentrat, oxima trece în N-metil-succinimidă (transpoziție Beckmann):



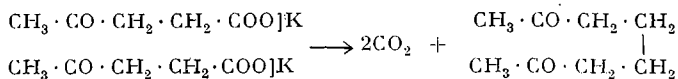
4. Prin reducere energetică (HJ), acidul levulic este transformat în acid valerianic; prin reducere mai blândă, cu amalgam de sodiu, el trece în hidroxi-acidul corespunzător, acidul γ -hidroxi-valerianic, care se anhidridează ușor dând o lactonă (v. pag. 122).

5. Prin bromurarea directă a acidului levulic se obține acidul β -brom-levulic. Acesta suferă o serie de transformări, indicate prin formulele de mai jos:

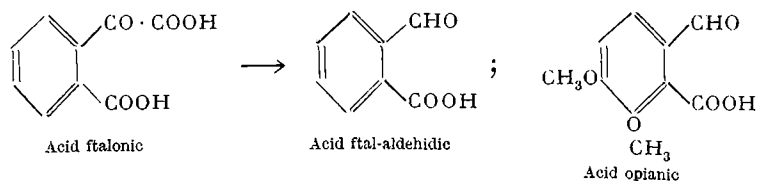


6. Benzaldehida se condensează cu acidul levulic și dă, în soluție acidă, acidul β -benziliden-levulic, iar în soluție bazică acidul δ -benziliden-levulic.

7. Prin electroliza sării de potasiu a acidului levulic se formează, printr-o reacție Kolbe (I, pag. 184), o 1,6-dicetonă, 2,7-octan-diona:



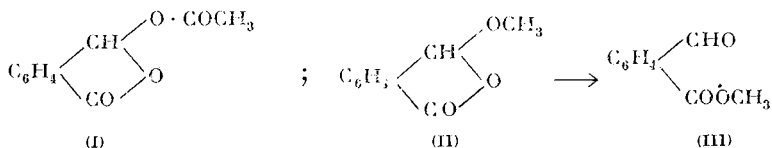
Acidul *o*-ftalaldehidic (p.t. 100,5°) se obține prin diferite metode sintetice, de ex. prin decarboxilarea termică a acidului ftalonic (obținut, la rîndul lui, din naftalină, prin oxidare incompletă, alături de acidul ftalic):



Acidul opianic sau *acidul dimetoxi-ftal-aldehidic* se formează prin oxidarea destructivă a doi produși naturali, alcaloizii hidrastina și narcotina (v. acolo).

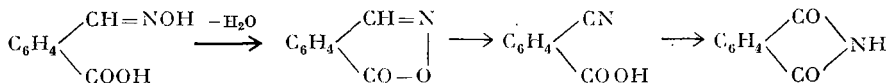
Acizii ftal-aldehidici prezintă o tautomerie de inel-catenă, asemănătoare celei descrise mai sus la acidul levulic. În unele din reacțiile lor, acizii ftal-aldehidici trec în derivați ai formei carboxilice, în altele dau naștere unor derivați ai formei hidroxi-lactonice. Formele tautomere ale acizilor ftal-aldehidici nu au fost izolate; în substanța topită și în soluție, echilibrul pare să fie deplasat, în întregime, în spre forma carboxilică.

Prin încălzire cu anhidridă acetică, se formează un derivat acetilat al formei hidroxi-lactonice (I) :

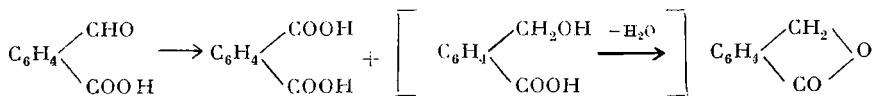


Prin fierbere cu metanol, se formează un compus cu caracter acetalic (pseudo-ester, II); acesta se transformă, sub acțiunea unei mici cantități de acid sulfuric sau clorhidric, în esterul formei normale (III), cu grupa aldehidică liberă.

Oxima acidului ftal-aldehidic se caracterizează prin reacții intramoleculare cu grupa carboxil vecină. Această oximă se formează în mod normal, la tratarea substanței cu hidroxilamină, în soluție apoasă; în soluție alcoolică, se obține însă o anhidridă ciclică a oximei. Prin încălzirea acestei anhidride la punctul de topire, 145°, se produce o deschidere spontană a ciclului, însoțită de o enormă degajare de căldură (52 kcal/mol) și se formează mononitrilul acidului ftalic. La temperatură și mai înaltă, acesta trece în ftalimidă, prin adiție intramoleculară :



Grupa aldehidică a acidului ftal-aldehidic dă reacții normale, printre care vom menționa numai reacția Cannizzaro, ce are loc la încălzire cu hidroxizi alcalini; se formează acidul ftalic și acidul o-hidroximetilbenzoic sau mai exact lactona sa, *ftalida* :



În mod asemănător acidul opianic trece în acidul 3,4-dimetoxi-ftalic, numit *acid hemipic*, și în 5,6-dimetoxi-ftalidă, numită *meconină* (v. pag. 124).

III. HIDROXI-ACIZI

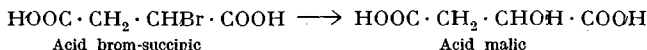
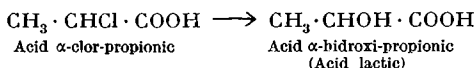
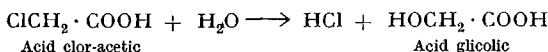
Combinățiile conținând, în molecula lor, grupe hidroxil și grupe carboxil se împart în două clase: *acizii-alcooli*, conținând grupele OH legate de o catenă alifatică sau de catena laterală a unui compus aromatic, și *acizii-fenoli*, cu grupele OH legate direct de nucleul aromatic. Fiecare dintre aceste clase se mai pot diviza în mai multe subgrupe: a mono-hidroxi-acizilor monocarboxilici, a poli-hidroxi-acizilor monocarboxilici, a mono-hidroxi-acizilor dicarboxilici etc. Din punct de vedere al însușirilor, este important să se țină seamă de poziția grupei hidroxil față de carboxil; vom distinge deci α -, β -, γ -hidroxi-acizi etc., întocmai ca la acizii carbonilici.

În natură se întâlnesc numeroși și însemnați reprezentanți ai clasei hidroxi-acizilor.

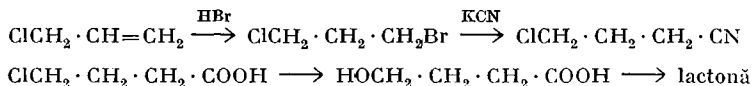
1. ACIZI-ALCOOLI

Pentru prepararea acizilor-alcooli ne stau la dispoziție multe metode. Aplicații generale au următoarele:

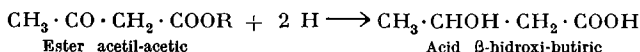
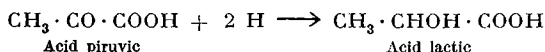
1. *Hidroliza acizilor halogenați* cu hidroxid sau carbonat de sodiu, și în unele cazuri chiar cu apă, la cald, permite obținerea a numeroși hidroxi-acizi:



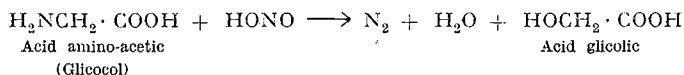
Metoda poate servi și pentru prepararea unor hidroxi-acizi cu hidroxilul mai depărtat de carboxil. Prin combinarea 1,3-clor-brom-propanului (obținut prin adiția acidului bromhidric, în „condiții peroxidice”, la clorura de alil, I, pag. 207, 331), cu cianură de potasiu se obține γ -clor-butiro-nitrilul. Prin hidroliză, substanța aceasta se transformă în acidul γ -hidroxi-butiric, respectiv în γ -butiro-lactonă:



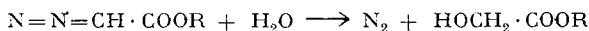
2. *Reducerea acizilor aldehidici și cetonici* se poate efectua cu hidrogen în stare născândă (amalgam de sodiu) sau catalitic:



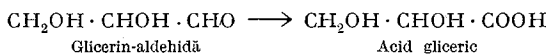
3. *Amino-acizii* se transformă în hidroxi-acizi prin tratare cu acid azotos, conform reacției cunoscute a grupei NH_2 (I, pag. 455) :



Esterul diazo-acetic, obținut din esterul glicocolului și acid azotos (I, pag. 496) dă, de asemenea, la descompunere cu apă acidulată, esterul acidului glicolic :

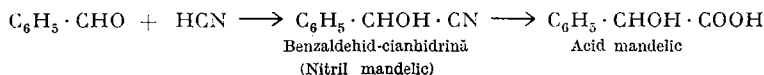
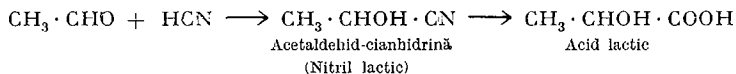


4. Hidroxi-acizii pot rezulta și din reacții de *oxidare*. Ei se formează de ex. la oxidarea glicolilor, conținând cel puțin o grupă primară, CH_2OH (v. I, pag. 363). De asemenea se formează hidroxi-acizi la oxidarea hidroxi-aldehidelor :

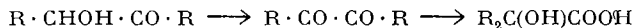


Această din urmă metodă are o deosebită însemnătate pentru chimia zaharurilor, unde o vom mai întâlni.

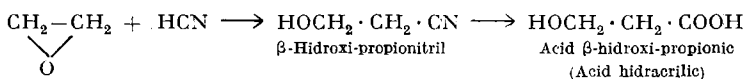
5. O metodă specială pentru prepararea α -hidroxi-acizilor este adăugarea acidului cianhidric la aldehyde și la cetone (I, pag. 543) prin care se obțin *cianhidrine*. Acestea sînt nitrilii α -hidroxi-acizilor și trec în acești acizi prin hidroliză cu acizi minerali :



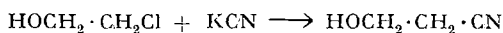
6. *Transpoziția benzilică* a α -dicetonelor (I, pag. 579) este de asemenea o metodă comodă pentru a prepara α -hidroxi-acizi. În loc de dicetone se pot folosi în această reacție aciloine, care tratate cu aer în prezența hidroxizilor alcalini trec întii în α -dicetone :



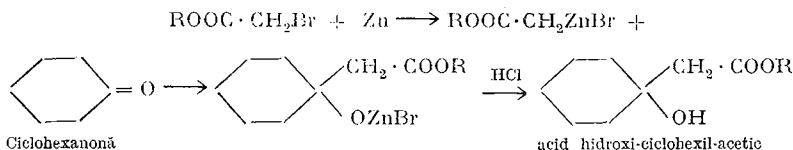
7. O metodă specială pentru obținerea β -hidroxi-acizilor este adăugarea acidului cianhidric la oxizii etilenici. Se obțin nitrilii β -hidroxi-acizilor, care se pot transforma în acești acizi, prin hidroliză :



La același rezultat se ajunge prin condensarea clorhidrinelor și bromhidrinelor etilenice, cu cianură de potasiu :



8. O metodă cu numeroase aplicații sintetice, pentru obținerea β -hidroxi-acizilor, constă în condensarea esterilor acizilor α -halogenați, cu cetone sau aldehide, în prezență de zinc sau magneziu (reacția Reformatski). Intermediar se formează un compus organo-metalic al esterului :

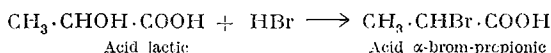


Însușiri. Hidroxi-acizii sînt, în cea mai mare parte, substanțe cristalizate. La presiunea normală, nu pot fi distilați fără descompunere. Termenii inferiori pot fi distilați în vid.

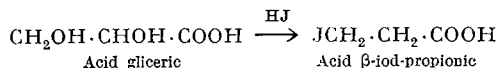
Din cauza grupelor OH, hidroxi-acizii sînt în general ușor solubili în apă. Hidroxi-acizii sînt acizi numai puțin mai tari decît acizii nesubstituiți corespunzători (v. tabelele pag. 21—23).

1. Grupele carboxil, în hidroxi-acizi, formează *derivați funcționali* normali : esteri, amide etc. De asemenea, grupele hidroxil arată, în general, reactivitate normală. Ele pot fi eterificate, esterificate, de ex. acetilate etc. Așa de ex. acidul glicolic poate forma un ester, $\text{HOCH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, un eter $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, un derivat O-acilat, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ sau un eter-ester $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$. Acest compus din urmă, tratat cu alcalii, suferă hidroliză numai la grupa de ester.

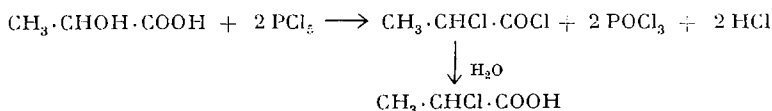
Prin tratare cu hidracizi concentrați, la cald, grupa hidroxil se înlocuiește cu halogen (v. și pag. 10) :



Acidul iodhidric concentrat cald poate produce și o eliminare a grupei hidroxil, prin hidrogenare (v. I, pag. 183) :



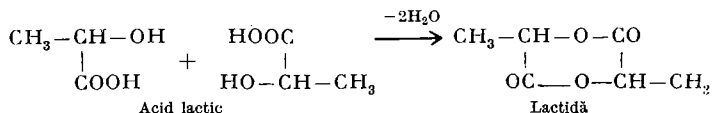
Cu pentaclorură de fosfor sau clorură de tionil reacționează atît carboxilul cît și grupa alcoolică. Clorurile acizilor halogenați, astfel formate, trec prin tratare cu apă în acizii halogenați :



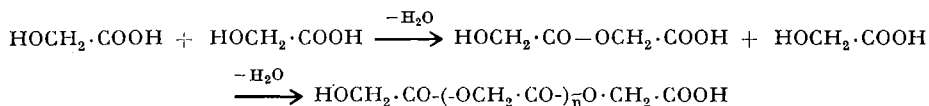
Clorurile hidroxi-acizilor nu sînt stabile, din cauza reacției intermoleculare a grupelor COCl cu grupele HO. Se pot însă obține cloruri acide, după protejarea grupei HO prin acetilare, de ex. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2\text{COCl}$.

2. *Eliminarea de apă*, din hidroxi-acizi, la *încălzire*, are loc în mod diferit, după poziția reciprocă a grupelor hidroxil și carboxil, în moleculă. Prin reacția aceasta se pot identifica hidroxi-acizii din diferitele clase :

a. *α -Hidroxi-acizii* se transformă, prin distilare înceată sub presiune puțin redusă, în esteri ciclici numiți *lactide* :



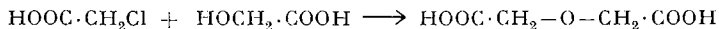
Eliminarea apei, din α -hidroxi-acizi, se face deosebit de ușor, uneori (parțial) chiar la conservare în exicator peste acid sulfuric; de aceea α -hidroxi-acizii inferiori sînt greu de obținut în stare pură. Reacția aceasta are loc în mai multe etape. Astfel, acidul glicolic trece, prin încălzire la 100–130°, într-un monoester, *acidul glicolil-glicolic*, care se transformă, încet, prin policondensare mai avansată, în *acidul poliglicolic* :



Încălzit peste 150°, sub presiune redusă, acidul poliglicolic trece în lactida respectivă, care fiind volatilă se sustrage echilibrului cu pollesterul, distilînd. La fel se comportă și acidul lactic, care trece întii în *acidul lactil-lactic* și apoi în *acidul polilactic*. Reacția aceasta de depolimerizare este o transesterificare (I, pag. 656) intramoleculară.

Lactida acidului glicolic (glicolida) formează cristale cu p.t. 86°; lactida acidului lactic racemic are p.t. 124°, iar lactidele acizilor (+) și (–)-lactici se topesc la 95°. Prin conservare, mai repede prin slabă încălzire, lactidele se transformă din nou în poli-acizii din care provin. Atît lactidele cît și poli-acizii respectivi se transformă, prin fierbere cu apă sau cu alcalii, în hidroxi-acizii inițiali.

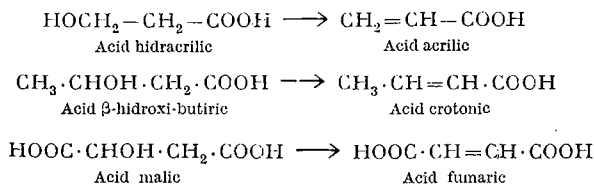
Combi-națiile de acest fel, cu caracter de esteri, nu sînt singurii produși de anhidrizare posibili ai α -hidroxi-acizilor. Se poate elimina apă și între cele două grupe OH ale unui hidroxi-acid, formîndu-se un compus cu caracter de eter. Un asemenea derivat se obține, în cazul acidului glicolic, ca produs secundar la prepararea acestui acid din acid clor-acetic :



Fiind un eter, acest compus numit *acidul diglicolic* (p. t. 148°) nu se hidrolizează cu apă sau cu alcalii ci numai cu acizi concentrați.

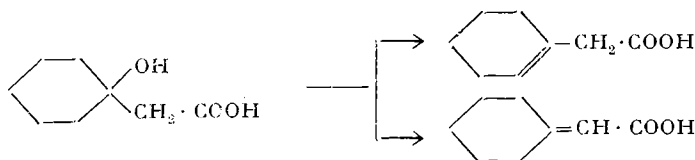
Acidul diglicolic formează, cînd este încălzit singur, sau mai bine cu clorură de acetil, o *anhidridă ciclică*. Anhidride adevărate ale α -hidroxi-acizilor, de tipul $\text{HOCHR} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{OC} \cdot \text{C} \cdot \text{HROH}$, nu se cunosc.

b. *β -Hidroxi-acizii* elimină ușor apă, la distilare sau la încălzire cu acid sulfuric diluat, și trec în acizi α, β -nesaturați :



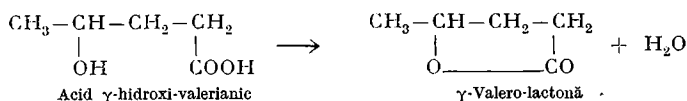
La β -hidroxi-acizi cu molecule mai mari se pot forma și acizi β, γ -nesaturați, ceea ce se explică în parte și prin reversibilitatea acestei reacții (v. I, pag. 635–36).

La acidul hidroxi-ciclohexil-acetic, a cărui preparare a fost descrisă mai sus, deshidratarea duce la produși deosebiți, după condițiile în care este efectuată: cu sulfat acid de sodiu se formează *acidul ciclohexenil-acetic*; cu anhidridă acetică, *acidul ciclohexiliden-acetic*:



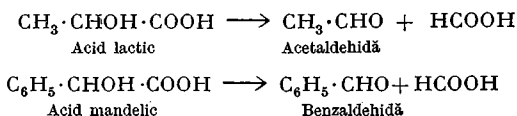
Primul dintre acești acizi este mai stabil și se formează și din ultimul, sub influența catalizatorilor acizi („tautomerie de trei carboni”).

c. γ - și δ -Hidroxi-acizii elimină extrem de ușor apă, formând lactone:



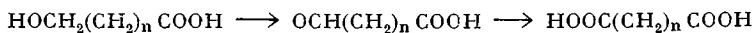
Eliminarea de apă se produce chiar în soluție apoasă, la temperatura camerei sau la încălzire, și este catalizată de acizi. Tendința spre această esterificare intramoleculară este atât de pronunțată încât hidroxi-acizii din această categorie nici nu pot fi obținuți în stare liberă, ci numai ca săruri. Așa de ex., la prepararea acidului γ -hidroxi-valerianic, prin reducerea acidului levulic cu amalgam de sodiu (pag. 122) se obține, după acidularea soluției, în loc de hidroxi-acid, direct lactona. Însușirile lactonelor vor fi descrise mai departe (pag. 120).

3. α -Hidroxi-acizii elimină acid formic, când sînt încălziți cu acid sulfuric diluat, și trec în aldehida sau cetona conținînd un atom de carbon mai puțin în moleculă:

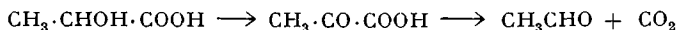


În unele cazuri se întrebunțează acid sulfuric mai concentrat și se obține, în locul acidului formic, produsul său de deshidratare, oxidul de carbon.

4. Oxidarea hidroxi-acizilor cu grupă hidroxil primară (mai ales cînd aceasta este într-o poziție mai depărtată de carboxil) duce la aldehid-acizi și la acizi dicarboxilici:



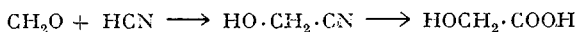
α -Hidroxi-acizii, cu hidroxilul legat de un atom de carbon secundar, trec prin oxidație cu permanganat în acizi cetonic. Același rezultat se atinge prin dehidrogenare cu paladiu, în prezența unui acceptor pentru hidrogen cum este chinona. Oxidarea cu acid cromic produce însă o rupere a catenei:



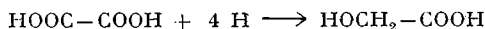
Oxidarea acidului lactic cu peroxid de plumb duce la acetaldehidă.

Reprezentanți mai importanți ai clasei. Monohidroxi-acizi monocarboxilici. *Acidul glicolic, acidul hidroxi-acetic*, $\text{HOCH}_2 \cdot \text{COOH}$, cristale cu p. t. 80° , higroscopice când nu sînt pure; se găsește în strugurii necopți, în frunzele viței sălbatice, în sfeclă și în alte plante.

Acidul glicolic se prepară prin hidroliza acidului clor-acetic (pag. 12) sau din cianhidrina formaldehidei :

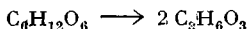


De asemenea se poate obține ușor acid glicolic prin reducerea electrolitică a acidului oxalic (o reacție care nu se poate extinde la alți acizi carboxilici) :



Acidul lactic, acidul α -hidroxi-propionic, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, conține în moleculă un atom de carbon asimetric. Pot exista, prin urmare : un izomer dextrogir, unul levogir și o formă racemică.

Acidul lactic racemic, acidul (\pm)-lactic numit și *acid lactic de fermentație*, se formează din zaharuri, cum sînt glucoza, zaharoza și lactoza, sub influența enzimelor produse de bacteriile de acid lactic (*Bacillus lactis acidii* și *Bacillus delbrückii* înrudit), mult răspîndite în natură. Acidul acesta apare în laptele acru (în care a fost găsit întia oară de Scheele, în 1780), în varza acră și în murături. Fermentația lactică a zaharurilor decurge după următoarea formulă brută :



Drept materie primă pentru fermentație servește melasa sau maltoza (amidon zaharificat, v. I, pag. 357). Fermentația se efectuează la $35-40^\circ$. Fiindcă bacteriile de acid lactic sînt sensibile la acid, se adaugă în timpul fermentației carbonat de calciu sau de zinc. Lactații astfel obținuți se descompun cu acid sulfuric, iar soluția de acid lactic rezultată se concentrează sub presiune redusă. Diferitele calități tehnice de acid lactic au concentrații de 50-80% ; acidul lactic farmaceutic este un sirop incolor și inodor, conținînd 80-90 % acid lactic. Acidul lactic de fermentație servește în industria alimentară, apoi în tăbăcărie și în industria textilă, unde înlocuiește acidul tartric, mai scump.

Acidul (\pm)-lactic se poate obține printr-o serie de metode sintetice, de ex. : din cianhidrina acetaldehidei (pag. 107), din acidul α -clor- sau α -brom-propionic (pag. 10), din acid piruvic prin reducere (pag. 50), din alanină (v. acolo) și acid azotos, din 1,2-propilen-glicol prin oxidare cu aer, în prezență de negru de platină (Wurtz, 1860), din metil-glioxal (aldehidă piruvică), $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHO}$, prin reacție Cannizzaro intramoleculară (I, pag. 578), din diclor-acetonă, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHCl}_2$, prin încălzire cu apă la 200° (cu formare intermediară de metil-glioxal).

Acidul (\pm)-lactic, greu de purificat din cauza ușurîței cu care pierde apă (v. mai sus) se obține, prin distilare într-un vid înaintat (sub 1 mm), sub formă de cristale cu p. t. 18° . Acidul lactic se amestecă, în orice proporție, cu apa, alcoolul și eterul. Acidul (\pm)-lactic poate fi scindat în antipozii optici, prin cristalizarea sărurilor de strichnină, chinină sau morfină* (v. pag. 130).

Faptul că, prin fermentație, se obține acidul lactic racemic și nu una dintre formele optic active, este neobișnuit; de cele mai multe ori, când se formează într-o reacție biochimică o substanță conținând un atom de carbon asimetric, ea apare într-una din formele optic active. Cu unele bacterii, întâlnite mai rar, cum sînt *Bacillus acidi laevolactici* și bacilul pneumoniei, se obține acidul D(-)-lactic¹).

Acidul L(+)-lactic se găsește în zeama de carne (Berzelius, 1808). În mușchi și în alte celule ale animalelor superioare, acest acid apare ca produs al degradării fiziologice normale al hidraților de carbon, după cum se va arăta (v. „Biochimia monozaharidelor”).

Acidul L(+)-lactic se prezintă sub formă de cristale foarte higroscopice, cu p. t. 52,8°.

Acidul β -hidroxi-butiric, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, (p. t. 44°) conține un atom de carbon asimetric și poate apărea deci, ca și acidul lactic, în doi izomeri sterici. Forma racemică se poate obține prin reducerea esterului acetil-acetic (pag. 77) sau prin oxidarea aldolului. Forma racemică a fost scindată în antipozii optici, prin cristalizarea fracționată a sărurilor, cu baze optic active. Acidul (-)- β -hidroxi-butiric se găsește, alături de acidul acetil-acetic, în urina diabeticilor și este un produs normal de oxidare al grăsimilor în organism.

Despre acidul α -hidroxi-izobutiric, obținut prin hidroliza cianhidridinei acetonei, și despre utilizarea acestei combinații la fabricarea acidului metacrilic, s-a vorbit în alt loc (I, pag. 639).

Acizii α -hidroxi-miristic și α -hidroxi-palmitic au fost izolați, alături de unii homologi ai lor, din grăsimea de pe lina oilor (I, pag. 663).

Acidul ricinoleic, un hidroxi-acid superior, nesaturat, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot (\text{CH}_2)_7 \cdot \text{COOH}$, se obține prin saponificarea uleiului de ricin și este singurul hidroxi-acid din grăsimile vegetale. Despre descompunerea termică a acestei combinații v. I, pag. 574 și 628.

Acidul mandelic, acidul α -hidroxi-fenil-acetic $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, se aseamănă mult, în ce privește metodele de preparare și însușirile, cu α -hidroxi-acizii alifatici.

Un derivat natural, mult studiat, al acidului (-)-mandelic este glicozida *amigdalina*, din simburii migdalelor amare, o combinație a dizaharidei gențiobioza, cu cianhidrina acidului (-)-mandelic (v. „Glicozidele”). Din această substanță s-a obținut, pentru prima oară, prin hidroliză blîndă, benzaldehida. Prin hidroliza amigdalinei cu acid clorhidric concentrat se formează acidul (-)-mandelic. Acidul (+)-mandelic se obține în mod asemănător, din altă glicozidă, *sambunigrina*.

Acizii (+)- și (-)-mandelic au p. t. 134° și $[\alpha]_D^{20} = \pm 157^\circ$, în apă; acidul (\pm)-mandelic are p.t. 118°.

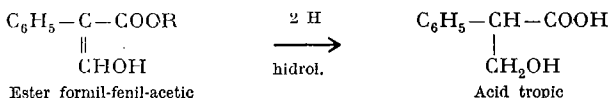
¹) Prefixele D și L, se referă la apartenența substanței respective la una din seriile stereice (v. pag. 148), iar semnele (+) și (-) indică rotația optică efectivă.

Acest acid din urmă se poate prepara prin metodele generale, anume : prin hidroliza cianhidrinei (II, pag.107), prin reacția Cannizzaro intramoleculară a fenil-glioxalului (I, pag. 578), din acid fenil-glioxilic (II, pag.50), prin reducere cu amalgam de sodiu, și din acidul fenil-acetic, prin clorurare sau bromurare și hidroliza acidului halogenat obținut. Dintre toate aceste metode sintetice, cea mai comodă este hidroliza cianhidrinei.

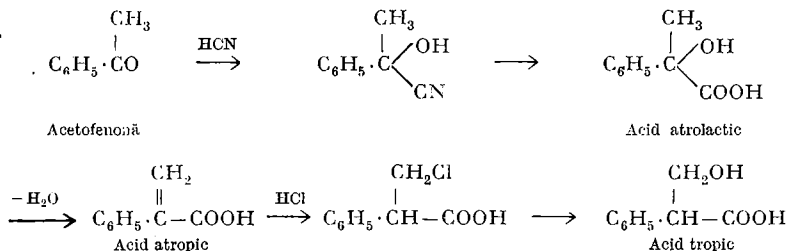
Acidul mandelic racemic se poate scinda în antipozii optici, prin metodele obișnuite (pag.130).

Nitrilul acidului mandelic, benzaldehid-cianhidrina, $C_6H_5 \cdot CHOH \cdot CN$, există ca și acidul liber în doi izomeri optic activi și o formă racemică. Din izomerii optic activi se obțin, prin hidroliză, acizii optic activi cu rotație de semn contrar.

Acidul tropic, acidul α -fenil- β -hidroxi-propionic, se găsește ca ester în alcaolizii atropina și hiosciamina. Acidul acesta a fost sintetizat din esterul formil-fenil-acetic (pag.83), prin hidrogenare cu amalgam de aluminiu :



O altă sinteză are ca punct de plecare cianhidrina acetofenonei și trece prin următoarele faze :



În această sinteză apare intermediar *acidul atropic*, izomer cu acidul cinamic, o substanță care se poate prepara și din acidul tropic, prin eliminare de apă. Acidul atropic trece, cînd este hidrogenat cu amalgam de sodiu, în *acidul hidratropic*, $C_6H_5 \cdot CH(CH_3)COOH$.

Acidul tropic există în doi izomeri optici, cu p.t. 127° și o modificare racemică, cu p.t. 117°. Cea din urmă se găsește în alcaolizii numiți mai sus.

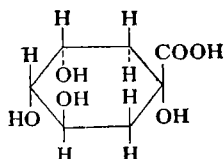
Acizii polihidroxi-monocarboxilici, cum sînt *acidul gliceric*, $CH_2OH \cdot CHOH \cdot COOH$, și compușii analogi mai înalți, $CH_2OH(CHOH)_nCOOH$ se numesc și *acizi aldonici*, fiindcă se obțin din aldoze prin oxidație. Însușirile lor chimice și stereochemice vor fi descrise în cap. „Monozaharidele”.

Acidul chinic, acidul 1,3,4,5-tetrahidroxi-ciclohexan-carboxilic(1), p. t. 162°, optic activ, a fost găsit încă de mult în coaja arborelui de chinină, în boabele de cafea (sub formă de acid clorogenic, v. pag.182), în fîn, în sfecla de zahăr, în afin și în alte plante.

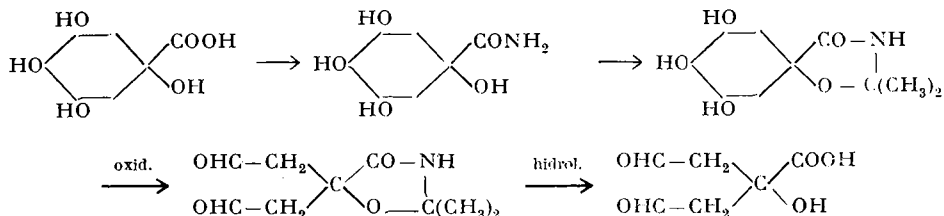
La stabilirea structurii acestui acid a contribuit, mai întîi, transformarea lui ușoară în diverși compuși aromatici. Prin distilare uscată, el trece în fenol, hidrochinonă, acid benzoic

și aldehidă salicilică. Încălzit cu bioxid de mangan și acid sulfuric, dă chinonă. Prin topire cu hidroxid de sodiu, se transformă în acid protocatechic (v. pag.179).

Din formarea acidului protocatechic rezultă că acidul chinic conține un hidroxil în poziția 4 față de carboxil și un al doilea hidroxil în poziția 3 sau 5. Din izolarea chinonei se deduce, de asemenea, că doi hidroxili trebuie să se afle în poziția 1,4, unul față de celălalt. Existența unui hidroxil în poziția 1 față de carboxil se constată din degajarea de oxid de carbon ce are loc la tratarea cu acid sulfuric concentrat, o reacție specifică a α -hidroxi-acizilor (pag.110).

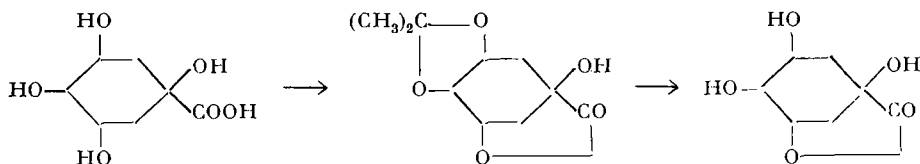


Dacă se protejează grupa de α -hidroxi-acid, prin transformare în amidă și condensare cu acetonă, și se oxidează compusul obținut, cu acid per-iodic, se obține, după hidroliza produsului de oxidare, dialdehida acidului citric (identificată prin oxidare în acid citric):



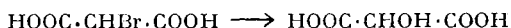
Din această degradare urmează că trei hidroxili se află în pozițiile 3,4,5 față de carboxil (H.O.L. Fischer, 1932).

Formula de configurație de mai sus a fost stabilită în modul următor: prin condensare cu acetonă, în prezența de catalizatori acizi, acidul chinic formează o combinație acetonică (acetal ciclic, v. I, pag. 542), rezultată din participarea a doi hidroxili, iar grupa carboxil formează o lactonă cu un al treilea hidroxil. Compusul acesta elimină acetona când este încălzit cu acizi minerali și dă o lactonă a acidului chinic:



Urmează de aici că cei doi hidroxili (4,5), care se unesc cu acetona în acetalul ciclic, se află de aceeași parte (*cis*) a inelului ciclohexanic. Carboxilul se află în *cis* față de hidroxilul (3) cu care formează inelul lactonic, căci lactonele *trans* nu sînt posibile din cauza tensiunii prea mari a ciclului lor. Pe de altă parte, carboxilul se află în *trans* față de hidroxilii 4 și 5, căci derivatul acidului chinic, metilat la hidroxilul din poziția 3, nu mai poate forma o lactonă.

Hidroxi-acizi di- și policarboxilici. Acidul tartronic, acidul hidroxi-malonic, $\text{HOCH}(\text{COOH})_2$ p.t. 158° , se obține prin hidroliza acidului brom-malonic, cu oxid de argint:



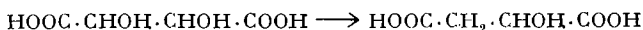
De asemenea se formează prin acțiunea alcaliilor asupra acidului dihidroxi-tartric (pag. 81) sau prin oxidarea glicerinei, alături de alți compuși.

Acidul tartronic este ușor solubil în apă, greu în eter. Prin încălzire la 190°, se decarboxilează în același mod ca acidul malonic și dă acidul glicolic, în forma glicolidei polimoleculare (pag.109).

Acidul malic, acidul hidroxisuccinic, $\text{HOOC} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, conține un atom de carbon asimetric și apare, în consecință, într-un izomer dextrogir, unul levogir și o formă racemică.

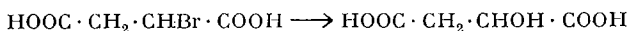
Acidul (–)-malic se întâlnește des în natură, în fructe acre, cum sînt merele necoapte și agrișele (în care a fost descoperit de Scheele, la 1785), în fructul scorușului de munte (*Sorbus aucuparia*), în revent sau rabarbură și în alte plante. Acidul (–)-malic apare în cantitate mică și în vin, iar sarea lui de calciu a fost identificată în frunza de tutun.

Acidul (+)-malic se formează, cu randament mic, din acidul (+)-tartric, prin reducere cu acid iodhidric, la 130° :

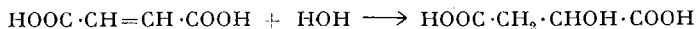


Se mai poate obține, alături de acidul (–)-malic, prin scindarea acidului malic racemic, cu ajutorul sării de cinconină.

Pentru prepararea acidului (±)-malic se cunosc numeroase metode, cum sînt : hidroliza acidului brom-succinic racemic, obținut prin bromurarea acidului succinic :

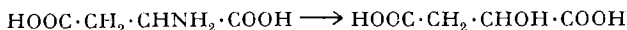


și încălzirea acizilor fumaric sau maleic, cu apă, la 150–200°, sau cu hidroxid de sodiu, la 100° :

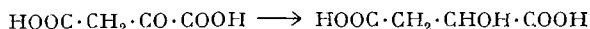


Reacția aceasta are o mare importanță biologică, în legătură cu degradarea oxidativă a hidraților de carbon în organismele vii (v. „Transformările biochimice ale hidraților de carbon”). Enzima care catalizează această reacție, *fumaraza*, este mult răspîndită în natură. Așa de ex. se formează acid (–)-malic, în mari cantități, la creșterea anumitor tulpini de *Aspergillus niger* pe medii conținînd fumarat, succinat sau numai zahăr.

Se mai formează acid malic în reacția dintre acidul asparagic și acidul azotos :



și prin reducerea acidului oxalil-acetic (pag.79) :



Acidul malic racemic se topește la 130–131°, iar antipozii optici, la 100°.

Prin încălzire la 100°, acidul malic trece în anhidride de felul lactidelor. Ținut mai multă vreme la 140–150°, el elimină apă și se transformă

în acid fumaric. Încălzit repede la 180° , se formează anhidrida maleică, alături de acid fumaric. Acest din urmă acid se formează și la fierberea acidului malic, cu hidroxid de sodiu.

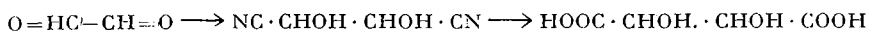
Reducerea energetică a acidului malic, cu acid iodhidric, duce la acidul succinic; oxidarea cu permanganat sau cu apă oxigenată și săruri feroase, îl transformă în acid oxalil-acetic.

Acizii tartrici, acizii dihidroxi-succinici, $\text{HOOC} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, conțin doi atomi de carbon asimetrici cu structură identică. În consecință acizii tartrici există, după cum s-a arătat în alt loc (I, pag. 22), în patru modificații stereozomere: doi antipozii optici, acidul (+)-tartric și (-)-tartric, acidul racemic și acidul *mezo*-tartric inactiv prin compensație intramoleculară. (Despre configurația sterică a acizilor tartrici v. pag. 149–150).

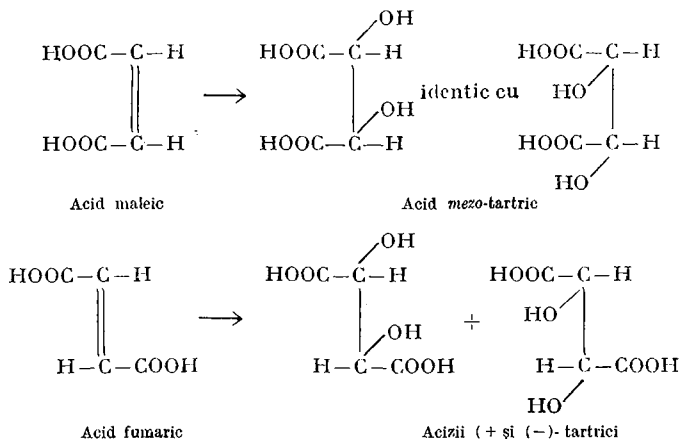
Acidul (+)-tartric (Scheele, 1769) este unul dintre cei mai răspândiți, acizi din natură. Principala sursă din care se obține industrial este sarea acidă de potasiu numită tartru sau piatră de vin (tirighie), care fiind greu solubilă în alcool diluat, se depune împreună cu drojdia vinului, după încetarea fermentației.

Acidul (\pm)-tartric sau acidul racemic se găsește, în mici cantități, alături de acidul (+)-tartric, în vin. El se poate prepara și din acidul (+)-tartric prin racemizarea acestuia (v. pag. 117). Acidul (-)-tartric se prepară din acidul racemic, prin scindare cu ajutorul metodelor generale (pag. 130).

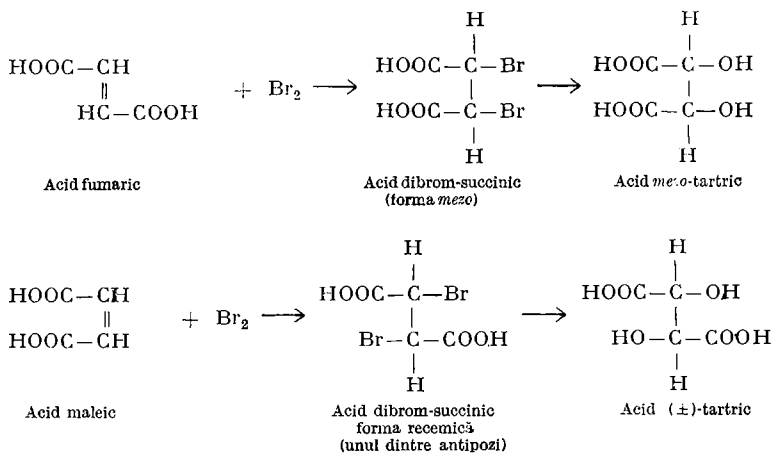
Acidul (\pm)-tartric a fost obținut și prin sinteze, de ex. prin saponificarea cianhidrinei glixalului (alături de acid *mezo*-tartric):



Acidul (\pm)-tartric se mai formează prin oxidarea acidului fumaric, cu permanganat de potasiu; tratamentul asemănător al acidului maleic duce la acidul *mezo*-tartric. Adiția grupelor hidroxil, în această reacție, se face, după cum se vede, în *cis*:



Adiția bromului la acizii fumaric și maleic decurge după un mecanism diferit și anume se face în *trans*: din acidul fumaric se formează un acid dibrom-succinic (p.t. 256°) inactiv și nescindabil în antipozii, deci forma *mezo*; din acidul maleic se formează un acid dibrom-succinic (p.t. 166°), scindabil în antipozii optici, deci forma racemică:



Prin hidroliza acestor acizi dibrom-succinici iau naștere acidul *mezo*-tartric și acidul (\pm) -tartric. (Despre mecanismul steric al acestor reacții de adiție v. pag.164).

Însușiri fizice. Acidul (+)-tartric cristalizează, cu două molecule de apă, în prisme mari monoclinice, foarte ușor solubile în apă (o parte acid la 0,76 părți apă, la 15°), în alcool și insolubile în eter. În stare anhidră are p.t. 205°. Acidul *mezo*-tartric are p.t. 140°. Alte însușiri fizice ale acizilor tartrici au fost arătate înainte (I, pag. 24).

Puterea rotatorie a acidului (+)-tartric neionizat, ca de altfel a tuturor acizilor optici activi, este diferită de aceea a ionilor săi. În consecință, rotația specifică (v. I, pag. 18) a acestor acizi variază cu concentrația soluției. La acidul (+)-tartric rotația specifică $[\alpha]_D^{20}$ este +12° în soluție de 20%; ea scade pînă la zero, cînd se mărește concentrația și are valori negative la concentrații mai mari. Variația aceasta a puterii rotatorii se observă numai în soluție apoasă; în acetonă, în care acidul este numai slab ionizat, rotația specifică este practic independentă de concentrație. Pe de altă parte, rotația specifică a sărurilor, complet ionizate în soluție, este și ea independentă de concentrație.

Însușiri chimice. 1. *Racemizarea.* Prin încălzirea acidului (+)-tartric, cu apă, la 160°, el se transformă, în mare parte, în acid *mezo*-tartric (prin racemizarea unei singure grupe CHOH). În aceleași condiții, dar la 175°, se formează în proporție mai mare acid (\pm) -tartric (prin racemizarea ambelor grupe CHOH). Reacția aceasta este puternic catalizată de baze; la încălzire cu o soluție de hidroxid de sodiu, racemizarea are loc la 100°. Acidul clorhidric diluat are și el o acțiune catalitică, dar mai slabă (temperatura necesară pentru observarea reacției este 120–140°). Reacția aceasta de racemizare este utilizată pentru obținerea acizilor *mezo*-tar-

tric și (\pm)-tartric. Racemizări de acest fel se observă și la alți acizi α -substituiți (v. mecanismul de reacție, pag. 132).

2. Prin distilarea uscată destructivă a acidului (+)-tartric se formează acid piruvic (pag. 49).

3. Prin reducerea energetică a acidului (+)-tartric cu acid iodhidric se formează acid (+)-malic, cu randament mic (v. pag. 115); reducerea mai energetică duce la acid succinic.

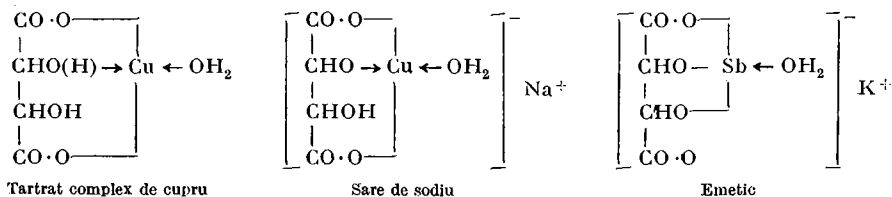
4. Prin oxidarea acidului (+)-tartric cu apă oxigenată, în prezență de ioni feroși se obține acid dihidroxi-maleic; oxidarea cu apă de brom duce la acid dihidroxi-tartric (pag. 81). Agenții oxidanți mai puternici duc la bioxid de carbon și acid formic.

Acidul (+)-tartric reduce soluția amoniacală de argint, formînd o oglindă. Printre produșii rezultați în această oxidație a fost identificat acidul oxalic.

Acidul tartric servește în industria alimentară (limonadă, bomboane, vin, pulberi efervescente) și în vopsitoria textilă. Sărurile sale au de asemenea numeroase utilizări.

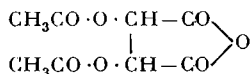
5. Săruri. (+)-Tartratul de potasiu, $C_4H_4O_6K_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$, este ușor solubil în apă. Din soluțiile lui, acizii minerali precipită tartratul acid de potasiu, $C_4H_5O_6K$, greu solubil în apă, identic cu tartrul natural (pag. 116). (+)-Tartratul de sodiu și potasiu, $C_4H_4O_6NaK \cdot 4H_2O$, numit și *sare Seignette*, cristalizează în prisme rombice mari cu fețe hemiedrice, ușor solubil, în apă. Mult asemănător este (+)-tartratul de sodiu și amoniu, $C_4H_4O_6Na(NH_4) \cdot 4H_2O$, obținut din (\pm)-tartratul de sodiu și amoniu, prin scindare cu baze optice active, după cum se va arăta mai departe (pag. 130). (+)-Tartratul de calciu, $C_4H_4O_6Ca \cdot H_2O$, se precipită cu ioni de calciu din soluțiile de tartrați solubili, sub forma unei pulberi cristaline insolubilă în apă, dar solubilă în acizi și alcalii; din soluție alcalină, sarea de calciu se precipită la încălzire sub formă gelatinoasă, fiind mai puțin solubilă la cald decît la rece.

După cum se știe, cuprul și alte metale grele nu sînt precipitate de hidroxizii alcalini, din soluții conținînd tartrați. Fenomenul acesta se datorește formării unor complexi solubili, nedescompuși de hidroxizii alcalini. Soluția de sulfat de cupru și sare Seignette, în hidroxid de sodiu în exces, servește, sub numele de *soluție Fehling*, pentru recunoașterea și dozarea substanțelor reducătoare, cum sînt alchidele, monozaharidele etc. Sub acțiunea acestor substanțe, soluția Fehling depune un precipitat roșu de oxid cupros, Cu_2O , care se poate doza. Din studiul fizico-chimic rezultă, pentru complexul acidului tartric cu cuprul, formula de mai jos (sau o formulă mai bogată în $2H_2O$, cu coordinare octaedrică în jurul metalului). Compusul acesta se comportă ca un acid monobazic, atomul de hidrogen închis în paranteze putînd disocia.



(+)-Tartratul de potasiu și antimoniu sau *emetic*, cu formula probabilă de mai sus, se obține prin încălzirea tartrului cu oxid de antimoniu și apă. Soluția sa are un gust metalic neplăcut și este un vomitiv puternic. Servește în vopsitoria textilă.

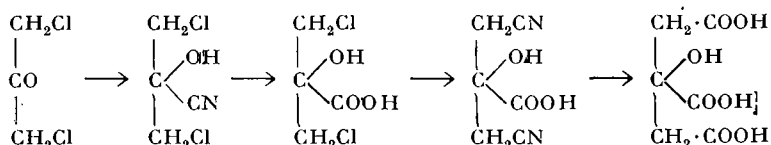
6. Esterii acidului (+)-tartric se obțin prin procedeul obișnuit (alcool în exces cu HCl și purificare prin distilare sub presiune redusă). Esterii se obțin prin tratarea esterilor cu CH_3J sau alte halogenuri de alchil și oxid de argint. Prin tratarea acidului (+)-tartric cu clorură de acetil în exces sau cu anhidridă acetică, în prezență de puțin acid sulfuric, se obține anhidrida acidului-diacetil (-)-tartric :



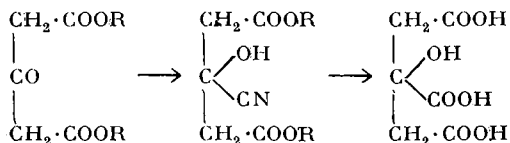
Acidul citric, acidul hidroxi-tricarbalic, $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$, este un mono-hidroxi-acid tricarboxilic mult răspândit în natură. Se găsește în coacăze, în smeură, în sfeclă, în leguminoase și, în proporție mare, până la 10%, în zeama de lămâie, din care se și prepară industrial. Acest procedeu este însă înlocuit astăzi, în mare măsură, prin procedeul fermentativ, care folosește diferite tulpini de *Citromyces* sau mucegaiuri din speciile *Penicillium* și *Aspergillus*. Drept substrat se folosește zaharoză, zahăr invertit sau melasă.

Acidul citric este un intermediar într-un proces biologic important de degradare oxidativă a hidraților de carbon, având loc în toate celulele vii care respiră, numit „ciclul acidului citric” (v. acolo).

Sintezele acidului citric sînt interesante pentru confirmarea structurii admise. Una dintre ele constă în transformarea diclor-acetonei simetrice, cu acid cianhidric, în cianhidrina respectivă, saponificarea acesteia în hidroxi-acidul halogenat și condensarea celui din urmă cu cianură de potasiu :



O altă sinteză pornește de la esterul metilic al acidului aceton-dicarboxilic ($\text{R} = \text{CH}_3$) :

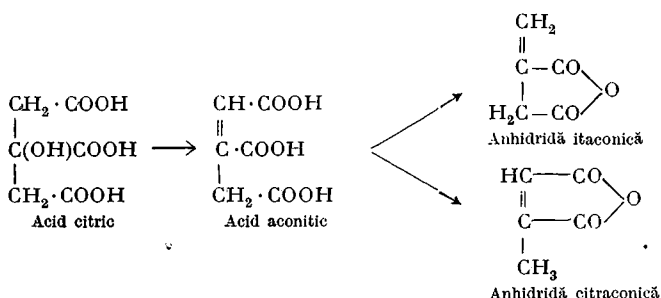


Acidul citric formează cristale mari, transparente, ușor solubile în apă, avînd o moleculă de apă de cristalizare (p.t. cca. 100°). Prin încălzire pe la 80° pierde apa de cristalizare și are, în stare anhidră, p.t. 153° .

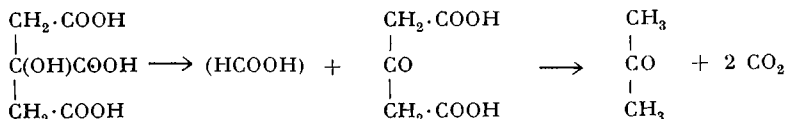
După cum s-a spus mai sus, acidul citric este un acid tricarboxilic. Sarea lui de calciu este mai greu solubilă în apă la cald decît la rece : ea se precipită la fierberea soluției și se redizolvă la răcire.

Prin încălzirea acidului citric pe la 175° se produce întii eliminarea unei molecule de apă și se formează acidul aconitic. Această reacție a servit

și la stabilirea structurii, căci acidul aconitic tricarboxilic nesaturat se transformă, prin hidrogenare cu amalgam de sodiu, în acidul tricarbolic, a cărui structură se cunoaște prin sinteză (I, pag. 628). Prin distilarea uscată a acidului citric se formează anhidrida acidului itaconic și a acidului citraconic (acid metil-maleic) :



Cu acidul sulfuric concentrat, acidul citric dă o reacție caracteristică a α -hidroxi-acizilor, anume elimină acid formic (oxid de carbon și apă, v. pag. 110) și trece în *acidul aceton-dicarboxilic*, un acid β -cetonic dicarboxilic, ușor de obținut pe această cale. Un tratament mai energic duce la acetonă :



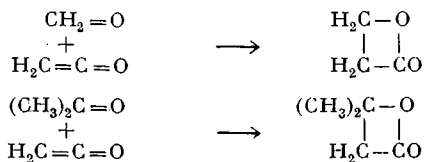
Acidul citric servește, ca și acidul tartric, în industria alimentară și în vopsitorie.

Lactone

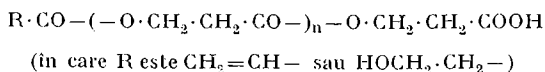
Lactonele sînt esteri intramoleculari, ciclici, ai hidroxi-acizilor. Cele mai stabile sînt lactonele cu cicluri de cinci și de șase atomi (γ - și δ -lactonele). β -Lactonele arată semne vădite de tensiune în ciclu. α -Lactone nu se cunosc; în schimb au fost găsite în natură și obținute prin sinteză lactone macrociclice.

Primul reprezentant al acestei clase γ -butiro-lactona a fost descoperit de A. M. Zaitsev (1873); structura sa a fost stabilită de E. Erlenmeyer (1880).

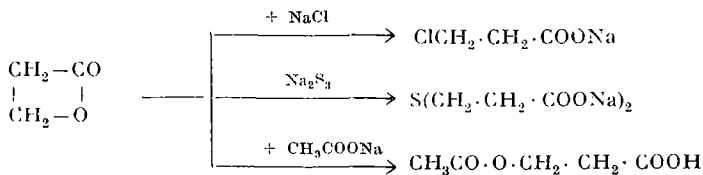
β -Lactone. Singura metodă prin care se pot obține β -lactone relativ ușor este reacția dintre aldehide sau cetone, cu cetenă, în prezența fluorurii de bor (Hagemeyer, 1949) :



β -Propiono-lactona (p.t. -31° ; p.f. $51^\circ/10$ mm) este o substanță extrem de reactivă. În prezență de acizi sau baze se polimerizează dând un poliester de forma :

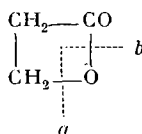


β -Propiono-lactona reacționează cu cloruri, sulfuri, acetati etc., în soluție apoasă, dând acizi propionici substituiți în poziția β :

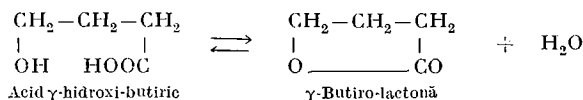


Cu metanol, în soluție acidă, β -propiono-lactona dă un eter, $CH_3 \cdot O \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$, iar în soluție basică un ester, $HOCH_2 \cdot CH_2 \cdot COOCH_3$. Hidroliza cu apă, atât în soluție acidă, cât și basică, duce la acid hidracrilic, $HOCH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$.

Studiul cinetic a arătat că hidroliza cu apă (reactant H_2O) și reacțiile cu anioni (Cl^- , CH_3COO^-) sînt reacții bimoleculare cu rupere alchil-oxigen (linia punctată a, în formula de mai jos; v. și I, pag. 657). Hidroliza basică (cu ionii HO^- sau CH_3O^- este o reacție bimoleculară cu rupere acil-oxigen (linia b), iar hidroliza acidă (reactant H^+) este o reacție unimoleculară cu rupere acil-oxigen :



γ - și δ -Lactone. *Metode de preparare.* 1. γ -Hidroxi-acizii au o mare tendință de a forma lactone, prin eliminare intramoleculară de apă :



Din cauza ușurinței cu care se produce această esterificare intramoleculară, γ -hidroxi-acizii nici nu se pot obține în stare liberă (firește afară de cazurile cînd lactonizarea este împiedecată din cauza structurii ciclice a acidului).

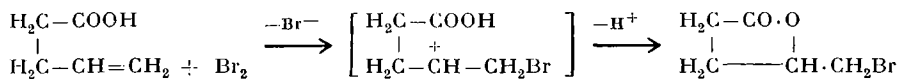
Echilibrul, formulat mai sus, este mult deplasat spre dreapta. Într-o soluție apoasă de 1% butiro-lactonă, echilibrul se stabilește la cca. 80% lactonă și 20% hidroxi-acid liber. La aceeași concentrație, în soluția apoasă, după stabilirea echilibrului, acetatul de etil este practic complet hidrolizat în acid și alcool.

δ -Hidroxi-acizii formează, în mod asemănător, δ -lactone, ale căror cicluri de șase atomi sînt, de asemenea, lipsite de tensiune. Totuși δ -lactonele au o tendință mult mai pronunțată de a-și desface ciclul : tratate cu o cantitate mică de apă, ele capătă reacție acidă, datorită formării hidroxi-acidului liber.

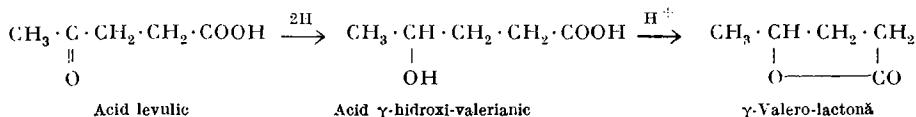
2. Acizii γ - și δ -halogenați dau prin hidroliză bazică, lactonele respective. De asemenea se obțin γ -lactone, prin distilarea acizilor γ -halogenați și δ -lactone, prin distilarea sărurilor de sodiu ale acizilor δ -halogenați.

3. Acizii α, β -, β, γ - și γ, δ -nesaturați se transformă ușor în γ -lactone, la încălzire cu acizi, după cum s-a arătat în alt loc (I, pag. 637).

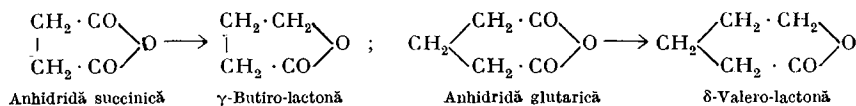
Acizii γ, δ -nesaturați trec, prin tratare cu brom în dizolvanți polari, în γ -lactone halogenate, de ex.:



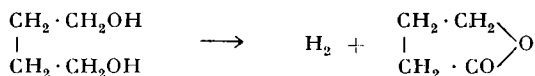
4. Acizii γ - și δ -cetonici se transformă în lactone prin hidrogenare cu amalgam de sodiu și apă sau cu sodiu și etanol:



5. Tratate la fel, clorurile acide și anhidridele acizilor dicarboxilici trec, de asemenea, în lactone:

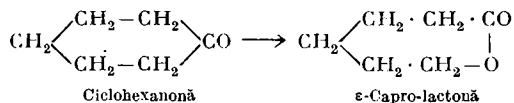


6. 1,4-Butan-diolul, dehidrogenat în fază de vapori peste un catalizator de cupru-crom, la 240°, trece în γ -butiro-lactonă:

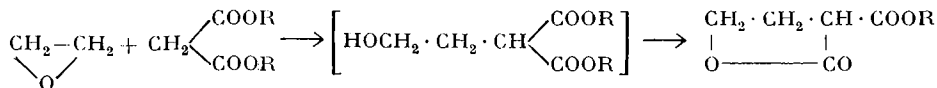


La fel, din 1,4-pentan-diol, se obține γ -valero-lactonă.

7. Multe cetone ciclice se transformă prin oxidare cu peracizi, de ex. cu acid peracetic, în lactone (reacția Baeyer-Villiger, 1899):



8. Prin condensarea esterului malonic șodat cu oxid de etilenă se formează un hidroxi-ester, ce trece ușor, prin hidroliză, într-o lactonă-ester:

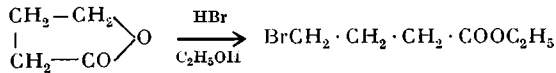


Însușiri. Lactonele inferioare sînt lichide distilabile, ușor solubile în apă, alcool și eter. *Butiro-lactona*, p.f. 203—204° și 89°/12 mm. *γ-Valero-lactona* p.f. 205—206°. *δ-Valero-lactona*, p.f. 218—220° și 88°/4 mm.

În soluție apoasă, inelul lactonic se hidrolizează parțial, formînd hidroxi-acidul, pînă la atingerea unui echilibru, după cum s-a arătat mai sus. Poziția echilibrului depinde, într-o mare măsură, de gradul de ramificare al catenei. *δ-Lactonele* se hidrolizează mai repede decît *γ-lactonele*. Pe această diferență de viteză de reacție se bazează o metodă pentru determinarea mărimii inelului lactonic în clasa monozaharidelor (v. acolo).

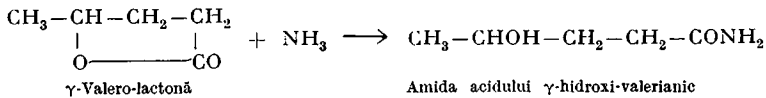
Lactonele se dizolvă ușor în hidroxizi alcalini, dînd naștere sărurilor hidroxi-acizilor respectivi. La acidulare și slabă încălzire se formează din nou lactonele; acestea pot fi separate, din soluția apoasă astfel obținută, prin saturare cu carbonat de sodiu.

În afară de aceste reacții de hidroliză, *γ-* și *δ-lactonele* iau parte la o serie de reacții de adiție în care se deschide inelul lactonic. Cu hidracizi se obțin acizi halogenați; în prezență de alcool se formează esterii acestora :



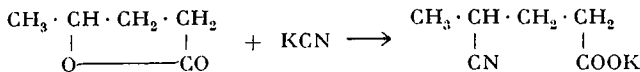
Prin tratarea unei *γ-lactone* cu etanol și acid sulfuric se formează esterul hidroxi-acidului respectiv.

Cu o soluție concentrată de amoniac, lactonele dau amidele hidroxi-acizilor :

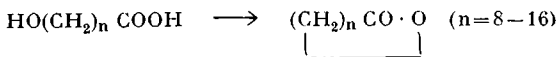


Aminele primare reacționează în mod similar, iar la temperatură ridicată, în prezență de clorură de zinc, dau lactame. Cu hidrazină și cu fenil-hidrazină, lactonele trec în hidrazidele și fenil-hidrazidele hidroxi-acizilor.

Prin încălzire la temperatură mai ridicată, cu cianură de potasiu solidă, lactonele dau cian-acizi (S. Wislicenus) :

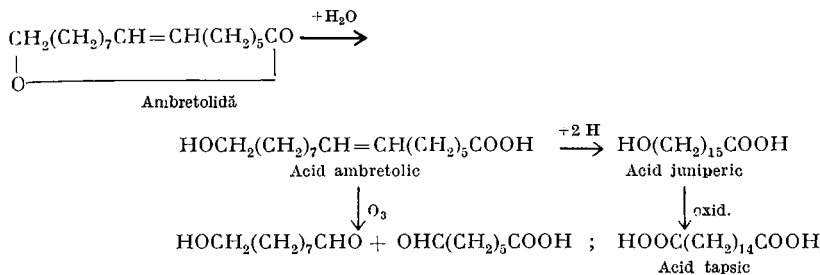


Lactone macrociclice. Au fost obținute sintetic lactonele *ω*-hidroxi-acizilor, cu 9—17 atomi de carbon în moleculă :



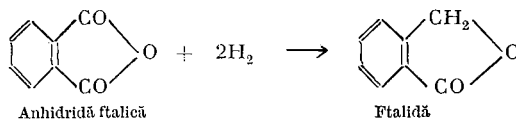
Unele dintre aceste lactone superioare se găsesc în natură. Astfel din uleiul de rădăcină de anghelică (*Angelica anchangelica*) s-a separat

lactona acidului 15-hidroxi-pentadecanoic, iar în ceara coniferului cetenade-negi (*Juniperus sabina*) s-a găsit *lactona acidului 16-hidroxi-palmitic* (acidul juniperic). Din semințele unei plante crescînd în India (*Hibiscus abelmoschus*) („semințe de musc”) se izolează o lactonă nesaturată, *ambretolida*, a cărei structură a fost stabilită prin următoarele reacții, ușor de înțeles (M. Kerschbaum) :



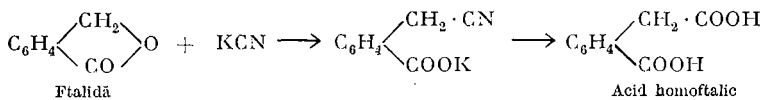
Aceste lactone superioare cu cicluri mari, fără tensiune, sînt stabile. Ele au un miros de musc, mult asemănător cu al muscului natural (I, pag. 573) și de aceea se utilizează în parfumerie. Lactona acidului 15-hidroxi-pentadecanoic se prepară și sintetic și se utilizează sub numele de *exaltolidă*.

Ftalide. Lactona acidului *o*-hidroximetil-benzoic sau *ftalida* se obține prin reducerea anhidridei ftalice cu zinc și acid acetic sau catalitic, cu hidrogen peste nichel :

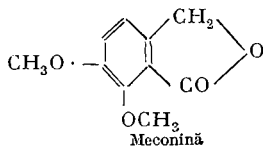


Formarea ftalidei din acid ftal-aldehidic, prin reacție Cannizzaro, a fost descrisă în alt loc (pag. 105). Acidul *o*-hidroximetil-benzoic, ca toți γ -hidroxi-acizii, nu poate exista liber ci numai sub formă de săruri.

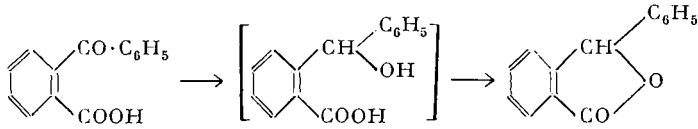
Ftalida (cristale incoloro, cu p.t. 74°) se comportă în toate privințele ca o γ -lactonă. Așa de ex. prin topire cu cianură de potasiu, la 190° , ea trece în nitrilul acidului homoftalic :



5,6-Dimetoxi-ftalida sau *meconina* (de la mykon = mac), se găsește în opiu și se formează din alcaloidul narcotina, prin fierbere cu apă. Meconina ia naștere și din acidul opianic (pag. 104) prin reducere cu amalgam de sodiu.

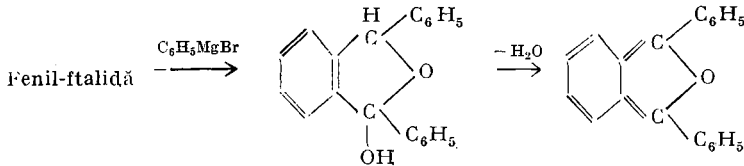


Fenil-ftalida (p.t. 115°) se obține din acidul benzofenon-*orto*-carboxilic (I, pag. 652), prin reducere cu zinc și acid acetic :

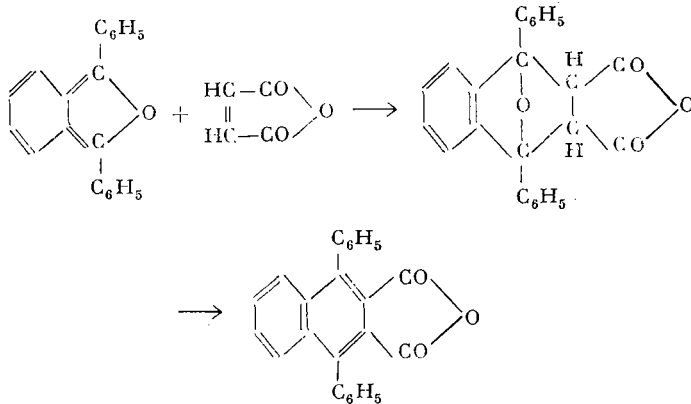


Fenil-ftalida este transformată de pentaclorura de fosfor în antra-chinonă.

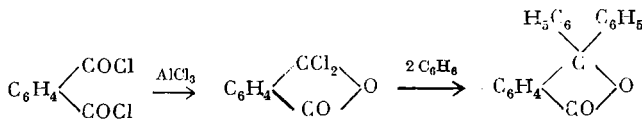
Fenil-ftalida se comportă, față de bromura de fenil-magneziu, ca o cetonă, dând un produs de adiție. Prin tratarea acestuia cu acizi, el pierde o moleculă de apă și trece într-un compus verzui, cu structură *orto*-chinoidă, *difenil-benzofuranul* :



În sprijinul acestei structuri neobișnuite pledează și faptul că sistemul conjugat al inelului uranic este capabil să dea adiții *dien* (v. I, pag. 242), de ex., cu anhidridă maleică. Produsul obținut elimină apă, cînd este tratat cu o soluție de acid clorhidric în acid acetic, și dă anhidrida acidului 1,4-difenil-naftalin-2,3-dicarboxilic :

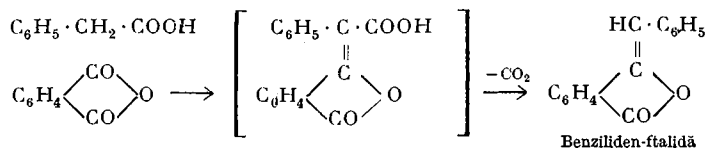


Difenil-ftalida (p.t. 115°) se obține prin condensarea clorurii de ftalil, cu benzen, în prezența clorurii de aluminiu. Sub acțiunea acestui catalizator, clorura de ftalil se izomerizează trecînd într-o formă ciclică (I, pag. 649) și apoi se condensează normal :

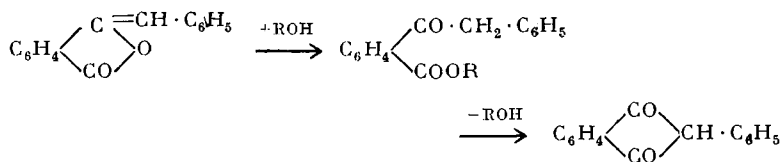


Difenil-ftalida, lactona acidului trifenil-metanol-*orto*-carboxilic, este substanța de bază a unei clase însemnate de coloranți, *ftaleinele* (v. acolo).

Benziliden-ftalida se obține prin condensarea anhidridei ftalice (care se comportă în această reacție ca o cetonă) cu acid fenil-acetic, în prezență de acetat de sodiu anhidru :

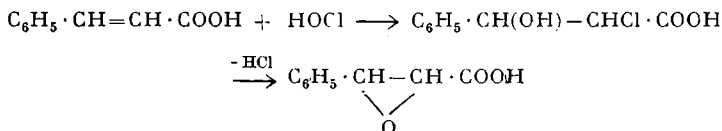


Tratată cu etoxid de sodiu, substanța aceasta suferă o transpoziție intramoleculară trecind în 2-fenil-indandionă-(1,3). Mecanismul comportă o deschidere a ciclului și o condensare de ester intramoleculară :

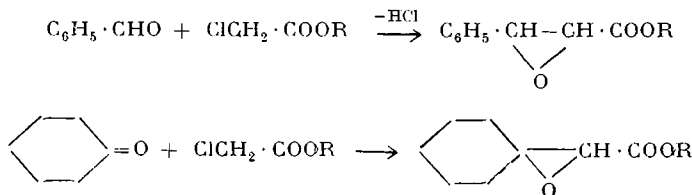


Epoxi-acizi (Acizi glicidici)

Vom trata aici numai α, β -epoxi-acizii, numiți și acizi glicidici. Aceștia se obțin din clorhidrinele acizilor α, β -nesaturați, prin tratare cu hidroxizi alcalini. Astfel, din acid cinamic și acid hipocloros se formează acidul α -clor- β -hidroxi- β -fenil-propionic (acid „clor-fenil-lactic”), care dă cu hidroxidul de sodiu *acidul fenil-glicidic* :

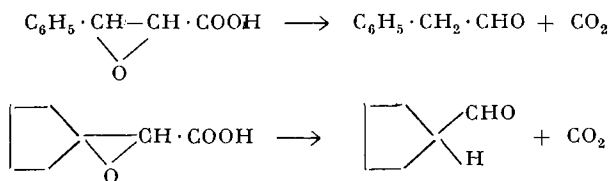


O altă metodă pentru obținerea esterilor acizilor glicidici este condensarea aldehydelor sau cetonelor cu esterii acizilor halogenați, cum este esterul clor-acetic, în prezența amidurii de sodiu (Darzens; Claisen) :



Acizii glicidici (izomeri cu acizii cetonici cu același schelet hidrocarbonat) sînt substanțe relativ stabile la temperatura camerei, solubile în apă, etanol și eter.

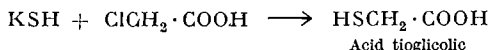
La încălzire, acizii glicidici se decarboxilează, izomerizându-se totodată și dau aldehide. Reacția aceasta are loc și la hidroliza esterilor acizilor glicidici, cu acid sulfuric diluat (sinteza aldehidelor după Darzens):



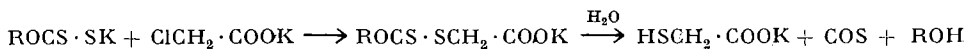
Prin hidrogenarea esterilor acizilor glicidici, cu sodiu și etanol, se obțin glicoli.

Derivați ai hidroxi-acizilor conținând sulf

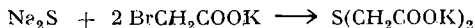
Grupa *tiol*, SH, poate fi introdusă în molecule de acizi carboxilici lăsând să reacționeze acizi halogenați (neutralizați în prealabil) cu o hidrosulfură alcalină:



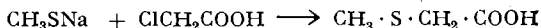
sau prin tratarea lor cu xantogenați (I, pag. 709), urmată de hidroliză ($\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$):



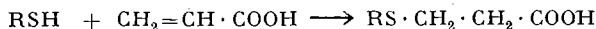
În reacțiile acizilor halogenați (neutralizați) cu sulfuri alcaline se obțin *sulfuro acizi*, ca de ex. *acidul tioglicolic*:



Tioeterii acizilor tiol-carboxilici, iau naștere în reacția dintre mercaptide și acizi halogenați, de ex.:



Deosebit de ușor se obțin β -tiol-acizii, prin adăugarea unui mercaptan la un acid α,β -nesaturat, cu urme de peroxizi ca promotori (v. adăugarea similară a acidului bromhidric la olefine, I, pag. 331):



Acizii tiol-carboxilici inferiori sînt lichide urit mirositoare, miscibile cu apa, etanolul și eterul, în orice proporție.

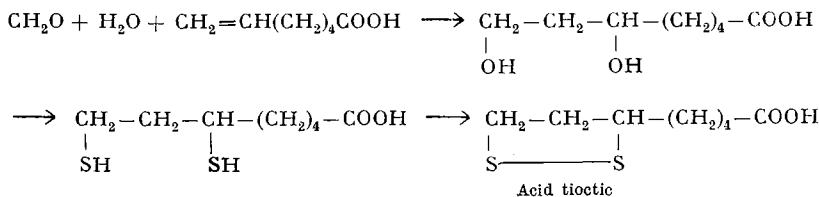
Acidul tioglicolic, $\text{HSCH}_2 \cdot \text{COOH}$, (p. f. $123^\circ/29$ mm) se colorează albastru-indigo cu clorura ferică.

Grupa tiol prezintă reacțiile caracteristice ale acestei grupe. Ea este slab acidă așa că acizii tiol-carboxilici se comportă uneori ca acizi bibazici, de ex. formează o sare de bariu $[\text{SCH}_2\text{COO}]_2\text{Ba}$. De asemenea formează compuși cu mercur caracteristici ai mercaptanilor, de ex. $\text{Hg}(\text{SCH}_2\text{COOH})_2$. Cu aldehidele și cetonele se condensează dînd mercaptoli și mercaptali (I, pag. 418).

Ca mulți alți compuși conținînd grupe tiol, acizii tiol-carboxilici se oxidează ușor dînd disulfuri, $(\text{S} \cdot \text{CHR} \cdot \text{COOH})_2$, care prin reducere regenerează acidul tiol-carboxilic inițial. Prin oxidare mai puternică se formează *acizi sulfo-carboxilici*, cum este de ex. *acidul sulfo-acetic*, $\text{HO}_3\text{SCH}_2 \cdot \text{COOH}$ (p.t. $84 - 86^\circ$). Acest acid se decarboxilează pe la 250° , iar în prezența acizilor tari la 190° (în timp ce acidul malonic se decarboxilează pe la 130°).

Acidul 6,8-tioctic sau *acid lipoic* este o disulfură ciclică cu formula de mai jos; a fost izolat întâi din ficat (1951), dovedindu-se mai târziu că îndeplinește multe funcții biologice importante, ca de ex. pe acea de factor de creștere pentru unele bacterii și aceea de coenzimă pentru reacția de decarboxilare oxidativă a acidului piruvic (v. pag. 259). De asemenea este probabil că joacă rolul unui acceptor de hidrogen, în primul stadiu al fotosintezei din frunzele verzi (v. pag. 269).

Acidul tioctic a fost sintetizat pornindu-se de la acidul 6-hepten-oic, prin condensare cu formaldehidă și acid sulfuric (reacție Prins, I, pag. 554). Diolul obținut (alături de alți compuși) a fost transformat într-un ditiol și acesta, prin oxidare cu iod sau oxigen, în acidul tioctic (E. A. Braude, R. P. Linstead, 1956):



STEREOCHIMIE (PARTEA II-a)

Într-un capitol anterior (I, pag. 16—31) s-a vorbit despre configurațiile moleculelor organice, mai mult din punct de vedere geometric: în prezentul capitol ne propunem să studiem influența configurației moleculelor asupra proprietăților lor fizice și mai ales chimice.

Amestecuri racemice și compuși racemici. Dacă într-o sinteză în care iau naștere molecule asimetrice, se folosesc materii prime optice inactive, se obțin produși de reacție de asemenea inactivi și anume, în cazul general, se formează ambii antipozii optici în cantități egale. Asemenea amestecuri se numesc *forme racemice* sau *racemici*, de la primul caz cunoscut, acidul (\pm)-tartric sau acidul racemic (I, pag. 17).

În stare gazoasă, racemicii sînt simple amestecuri fizice ale celor doi antipozii; de asemenea și în stare lichidă, deși în unele cazuri (de ex. la hidroxi-acizi) anumite semne indică formarea de combinații moleculare sau de asociații de molecule (prin legături de hidrogen), asemănătoare celor întîlnite la substanțe fără activitate optică. Forțele de legătură fiind însă slabe, existența acestor asociații, atunci cînd ele se produc, este de mică importanță practică.

În stare solidă, apar însă toate complicațiile ce se pot ivi la cristalizarea concomitentă a două substanțe, de ex. a două săruri. Ca și în acest caz, fenomenele sînt reprezentate cel mai bine prin curbe de puncte de topire sau de solubilitate, bazate pe legea fazelor (B. Roozeboom, 1899).

Cristalele unui racemic pot fi de trei feluri: *a.* un amestec racemic (conglomerat), adică un amestec mecanic al celor doi antipozii; *b.* o soluție solidă a celor doi antipozii (un „pseudo-racemat”); *c.* un compus racemic (racemat) între cei doi antipozii.

Metoda cea mai bună pentru a distinge între aceste trei posibilități este determinarea unor-diagramme de puncte de topire în funcție de compoziție. În figurile 3—7 se indică schematic

formele caracteristice ale curbelor punctelor de topire. Este evident că, în toate cazurile, curba punctelor de topire va fi simetrică, deoarece antipodul dextrogir și cel levogir au puncte de topire identice, iar racemicul conține părți egale din ambii antipozi.

Pentru verificarea experimentală este deci suficient să se facă amestecuri, în diferite proporții, de racemic cu unul din antipozi și să se determine punctele lor de topire. În cazul

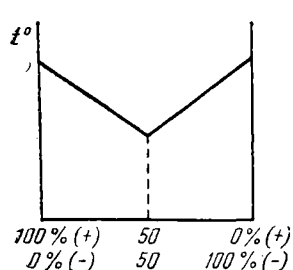


Fig. 3. Amestec racemic.

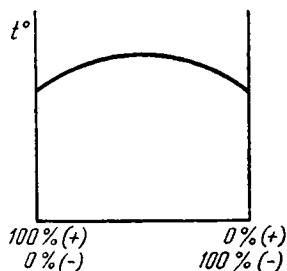
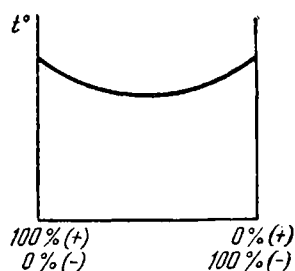
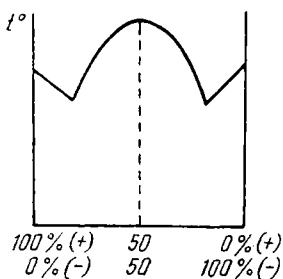
Fig. 4. Soluție solidă
cu maximum.Fig. 5. Soluție solidă
cu minimum.

Fig. 6. Compus racemic.

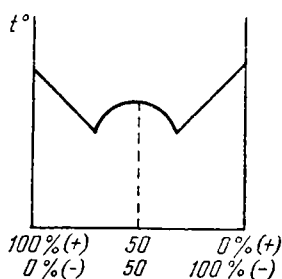


Fig. 7. Compus racemic.

amestecului racemic, curba se compune din două ramuri, cu un minim (eutectic) în dreptul compoziției racemicului (50%); în cazul soluției solide, curba se compune dintr-o singură ramură, iar în cazul unui compus racemic, din trei ramuri.

Un exemplu de compus racemic îl constituie chiar acidul (\pm)-tartric (acidul racemic). Acesta are punctul de topire 205° , în timp ce antipozii se topesc la 170° (cazul din fig. 6). Este de remarcat că și alte proprietăți fizice ale cristalelor, ca densitatea și solubilitatea, sînt diferite la racemat și la antipozi. Dimpotrivă, acele proprietăți ce se determină în soluție, cum sînt momentul electric și constanta de ionizare, sînt identice la racemat și la antipozi (v. tabela, I, pag. 24). De aici rezultă că asemenea compuși racemici nu există decît în stare solidă. Cercetarea cu raze X arată că, în cristalele de acid racemic, moleculele acizilor (+) și (-)-tartrici sînt unite între ele prin legături de hidrogen, în mod diferit decît în cristalele antipozilor.

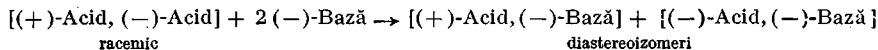
Separarea (scindarea) racemicilor în antipozi optici. Antipozii optici avînd însușiri fizice și chimice identice (cu excepția puterii rotatorii), o separare a lor, bazată pe aceste însușiri, nu este posibilă; de aceea este necesar să se recurgă la metode speciale. Sînt trei metode clasice pentru separarea antipozilor optici, toate trei descoperite de Pasteur. Dintre acestea, metoda transformării în diastereoizomeri are aplicațiile preparative cele mai întinse.

1. *Separare spontană. a. Separarea mecanică a cristalelor.* După cum s-a arătat mai sus, unii racemici cristalizează sub formă de amestecuri de cristale ale ambilor antipozii. La unele substanțe, cristalele antipozilor posedă fețe hemiedrice, care permit să fie deosebite între ele. Primul caz cunoscut este acela al (\pm)-tartratului (racematului) de sodiu și amoniu (Pasteur, 1848). Din soluția apoasă a acestui compus se depun, la temperaturi mai înalte de 28°, cristalele combinației racemice (cu 1 mol H_2O); sub această temperatură, se formează însă cristale individuale ale ambilor antipozii (cu 4 moli H_2O) (v. figura 1, vol. I, pag. 17). Cristalele acestea pot fi separate cu ajutorul unui clește fin și al unei lupe.

Metoda aceasta are puține aplicații practice, fiindcă numai puține substanțe racemice formează cristale individuale cu fețe hemiedrice. Printre acestea se mai numără (\pm)-tartratul de sodiu și potasiu, izohidrobenzoina, acidul glutamic, asparagina și acidul camforic.

b. Cristalizarea unuia din antipozii prin însămintare. Soluțiile suprasaturate ale racemicilor depun, în unele cazuri, numai unul dintre antipozii, când li se adaugă mici cantități din acel antipod. Astfel soluția de (\pm)-tartrat de sodiu și amoniu depune fie cristalele formei (+), fie ale formei (-), după cum este însămintată cu una sau cealaltă dintre aceste forme. Cristalizarea unuia dintre antipozii poate fi determinată și de cristalele unei substanțe izomorfe. Așa de exemplu soluția (\pm)-tartratului de sodiu și amoniu depune (+)-tartrat la însămintare cu (-)-asparagina (J. Ostromislenski).

2. *Separare prin transformare în diastereoizomeri. a. Antipozii optici au însușiri fizice identice, diastereoizomerii (I, pag. 22) însă nu; aceștia din urmă pot fi deci separați prin metode fizice. Un caz frecvent este acela al unui acid racemic combinat cu o bază optic activă (de ex. levogiră); se formează două săruri diastereoizomere:*

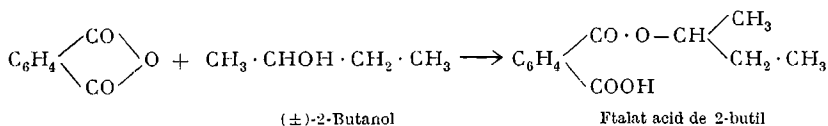


De obicei, cei doi diastereoizomeri au solubilități diferite, așa că pot fi separați prin cristalizare fracționată dintr-un dizolvant adecvat. Din sărurile diastereoizomere pure, astfel obținute, se izolează apoi acizii optic activi prin tratare cu un acid tare.

Pe calea aceasta a fost separat, în antipozii, acidul (\pm)-tartric, folosindu-se drept bază optic activă alcaloidul cinconina (dextrogiră); la răcirea soluției se depune întâi (-)-tartratul de cinconină, mai greu solubil (Pasteur, 1852). În același scop se mai folosesc și alte baze optice active naturale, cum sînt: chinina, brucina și strichnina (toate trei levogire). Pentru separarea în antipozii optici, a bazelor racemice, se utilizează acizii optic activi, de ex. acizii (+)-tartric sau (-)-malic naturali, sau acizii (+)-camfor-sulfonic și (+)-brom-camfor-sulfonic, sintetici (v. I, pag. 468—69). În fiecare caz particular trebuie să se caute acidul sau baza optic activă cea mai potrivită și condițiile optime pentru cristalizarea fracționată a sărurilor diastereoizomere. Această operație din urmă se repetă, de obicei, de mai multe ori.

b. Unele combinații racemice, care nu conțin grupe acide sau bazice, pot fi transformate în derivați acizi. Astfel alcoolii racemici dau cu anhidrida ftalică esteri-acizi (I, pag. 652), care pot fi separați prin formare

de săruri cu baze optice active, de ex. în cazul (\pm)-2-butanolului și a (\pm)-2-octanolului, cu brucină :

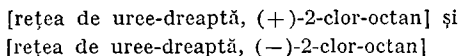


Alcoolii optice activi se liberează apoi prin hidroliză.

c. În loc de a recurge, pentru separarea diastereoizomerilor, la diferența dintre solubilitățile lor, ca în metoda curentă, se pot folosi pentru același scop și alte proprietăți fizice. Astfel, acidul (\pm)- α -metil-butiric, esterificat cu (+)-2-metil-butanol-(1) (alcool amilic optic activ; v. I, pag. 358), dă un amestec de doi esteri diastereoizomeri, care a putut fi separat prin distilare pe o coloană de 60 de talere. Pînă acum procedeul acesta nu are aplicații practice.

d. O metodă nouă pentru a separa racemici este cromatografia pe adsorbanți optice activi. S-a reușit de ex. o separare parțială a acidului (\pm)-mandelic prin adsorbție pe lînă sau pe caseină (două proteine); acidul (+)-mandelic formează cu proteina un aduct mai stabil decît acidul (-)-mandelic. Drept adsorbant a fost folosit și amidonul. Racemicii scindabili prin această metodă trebuie să corespundă anumitor condiții structurale.

e. Remarcabilă este o metodă de separare a racemicilor în antipozi, bazată pe formarea de *aducți cu uree*. După cum s-a arătat înainte (I, pag. 703) ureca solidă are proprietatea de a încorpora în rețeaua ei cristalină, în proporție nestoechiometrică, molecule cu catene liniare, cum sînt *n*-parafinele și unii derivați ai lor cu grupe laterale situate aproape de o margine a catenei. Moleculele acestor derivați parafinici sînt incluse în unele spații alungite sau canale ale rețelei cristaline cu pereții construiți din molecule de uree. Acestea au o așezare în formă de șurub, cu filet fie de dreapta fie de stînga. Prin înșămînțare este posibil să se provoace cristalizarea numai uneia din aceste forme. Lăsîndu-se să cristalizeze, în aceste condiții, uree cu 2-clor-octan racemic s-a obținut un amestec al aducților :

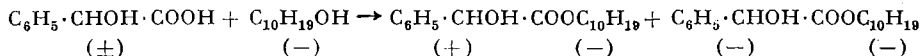


Acești aducți nefiind antipozi optici, ei au solubilități diferite și au putut fi astfel separați (W. Schlenk jun.). Pe calea aceasta a reușit, pentru prima oară, separarea unui racemic în antipozi optici, fără ajutorul vreunei substanțe optice active.

3. *Separare prin reacții biochimice.* Unele mucegaiuri, bacterii și drojdii, crescute pe medii conținînd racemici, distrug sau transformă practic numai unul dintre antipozi, așa că în soluție rămîne celălalt antipod. O specie de mucegaiuri, *Pennicillium glaucum*, crescută într-o soluție conținînd (\pm)-tartrat de amoniu, asimilează numai (+)-tartratul de amoniu, lăsînd (-)-tartratul neatacat (Pasteur, 1851). În mod asemănător culturile de *Pennicillium glaucum* distrug acidul (-)-lactic, (-)-glicerice și (-)-mandelic, iar dintre amino-acizi, (+)-alanina, (-)-leucina și acidul (-)-asparagic. Animalele superioare se comportă la fel față de amestecurile racemice. Dacă se injectează, în singele unui cobai, o sare a acidului (\pm)-malic, se elimină prin urină numai acid (+)-malic.

Metoda de separare biochimică se aplică numai atunci cînd se poate renunța la unul dintre antipozi.

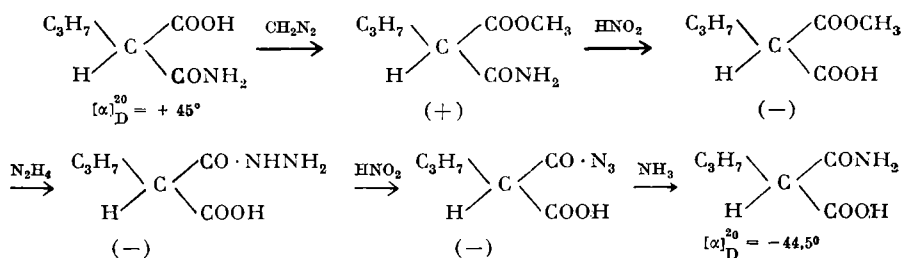
4. *Separare prin metoda cinetică.* La esterificarea acidului (\pm)-mandelic cu (-)-mentol, acidul (+)-mandelic reacționează mai repede decât antipodul său. Unul din esterii diastereoizomeri se formează cu viteză mai mare decât celălalt (Markwald și McKenzie, 1899):



Dacă se utilizează o cantitate de alcool insuficientă pentru a esterifica tot acidul, sau (în cazul când se utilizează cantități echivalente) dacă se întrerupe reacția înainte de atingerea echilibrului, se obține o proporție puțin mai mare de (+)-mandelat de (-)-mentil. Aceasta dovedește că starea de tranziție a formării acestui ester este mai stabilă, din motive sterice, decât aceea a diastereoizomerului său.

Racemizarea. 1. Potrivit teoriei stereochemice clasice, când doi substituenți ai unui atom de carbon asimetric își schimbă locul, compusul respectiv se transformă în antipodul său optic și deci rotația sa optică își schimbă semnul.

Această prevedere a teoriei a putut fi verificată experimental prin următoarea succesiune de reacții: mono-amida dextrogiră a acidului izopropil-malonic a fost transformată, cu diazometan, în ester; grupa amidică a fost apoi eliminată cu acid azotos și grupa ester transformată în amidă prin intermediul hidrazidei și a azidei:

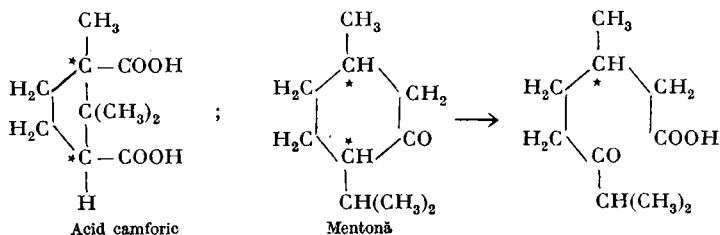


Substanța obținută este antipodul optic al celeia de la care s-a pornit (E. Fischer).

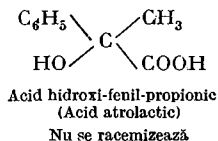
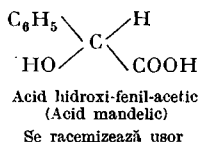
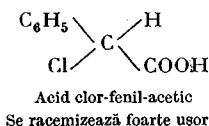
2. Multe substanțe optic active suferă racemizare când sînt încălzite sau tratate cu anumiți catalizatori. Aceasta dovedește că, la asemenea substanțe, doi substituenți ai atomului de carbon asimetric își schimbă ușor locul între ei. Astfel acizii α -halogenați optic activi, cum este acidul α -brom-propionic, se racemizează chiar la temperatura camerei; α -hidroxi-acizii se racemizează la încălzire cu baze sau cu acizi (v. pag. 117). La fel se comportă și unele cetone optic active (pag. 90). Alte substanțe optic active sînt însă perfect stabile.

Se credea înainte că orice substanță optic activă, încălzită la o temperatură destul de înaltă, trebuie să se racemizeze. Verificarea experimentală nu a confirmat această ipoteză. Astfel, (+)-3-metil-hexanul și (-)-2-butanolul suportă o scurtă încălzire la 600° fără să se racemizeze (deși se descompun parțial). Gudroanele de cărbuni de distilare primară și petrolul conțin hidrocarburi optic active care au rezistat unei temperaturi ridicate sau acțiunii unei temperaturi mai joase dar prelungită în cursul unor întregi epoci geologice, fără să-și piardă activitatea optică.

3. Se observă racemizare numai la compușii care conțin la atomul de carbon asimetric : un atom de hidrogen și una sau mai multe grupe „activante” (grupe cu efect $-I$ sau $-E$) de tipul descris înainte (pag. 94), de ex. grupe CO, COOR, COOH, SO₃H etc. Astfel acidul camforic suferă racemizare la încălzire cu hidroxid de sodiu, numai la unul din atomii săi asimetrici și anume la acela care posedă un atom de hidrogen. De asemenea, mentona se racemizează numai la atomul asimetric vecin cu grupa CO, ceea ce se constată din faptul că acidul cetonic, obținut prin oxidarea mentonei, după ce aceasta a fost tratată un timp lung cu hidroxid de sodiu, își menține asimetria atomului asimetric mai depărtat de grupa CO.



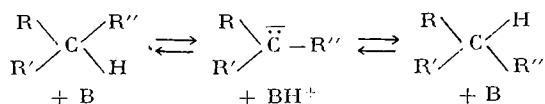
Exactitatea regulii de mai sus se mai poate constata și din următoarele exemple :



Cel mai puternic efect racemizant îl are grupa CO, apoi grupa COOR (efecte $+E$ puternice), în timp ce grupa COOH (acționând numai prin efectul $-I$) este mai puțin eficientă (v. și pag. 96). Grupa SO₃H (cu efect $-I$ foarte puternic) produce de asemenea o racemizare rapidă. Astfel acidul clor-sulfo-acetic, HO₃S · CHCl · COOH, se racemizează ușor (în timp ce omologul său superior, acidul clor-sulfo-propionic, HO₃S · C(CH₃)Cl · COOH, fără hidrogen la carbonul asimetric, nu se racemizează).

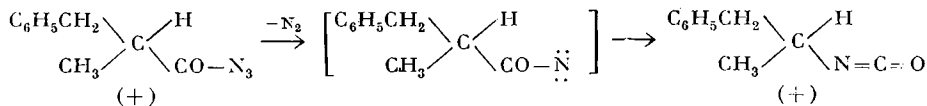
4. Racemizarea compușilor îndeplinind condițiile structurale precizate mai sus, este catalizată de baze și, într-o măsură mai mică, de acizi. După cum s-a arătat înainte (pag. 90) s-a dovedit prin măsurători paralele, că viteza reacției de racemizare este egală cu viteza reacției de halogenare și de schimb izotopic (la un anumit compus, în condiții de reacție comparabile). Aceste reacții au deci mecanisme identice, în stadiul lor lent, determinant de viteză. Urmează de aici că racemizarea este o

reacție prototropică, ce poate fi reprezentată, pentru cataliza bazică, prin schema generală :



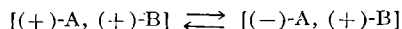
Anionul intermediar are structură plană¹⁾ și se transformă, cu egală probabilitate, în oricare dintre antipozii. În cataliza acidă, intermediarul este cu mare probabilitate o formă enolică, după cum s-a arătat în alt loc (pag. 89); din cauza dublei legături aceasta are de asemenea structură plană.

5. În afară de reacțiile discutate mai sus, în care se produce racemizarea datorită apariției unui intermediar anionic, se cunosc și reacții de racemizare în care intermediarul este un carbocation (I, pag. 382) sau un radical liber (I, pag. 299, 329). Reacțiile acestea confirmă rezultatele cercetării teoretice care prevede că radicalii liberi și cationii au configurație plană. Reacțiile de acest fel prezintă interes pentru cunoașterea mecanismelor de reacție. Atunci când nu are loc racemizare, se poate deduce că nu apare un intermediar cu structură plană (anion, cation sau radical). Așa s-a dovedit, de ex., că în transpoziția amino-alcoolor (I, pag. 377) nu se formează un carbocation liber, iar în degradarea Hofmann a amidelor, grupa care migrează nu este un anion liber (I, pag. 685). La aceeași concluzie s-a ajuns și în cazul degradării Curtius a hidrazidelor (I, pag. 691); astfel benzil-metil-acetazida își păstrează activitatea optică și semnul rotației, de unde rezultă că restul de α -fenil-propil nu apare ca anion liber (E. S. Wallis, 1926):



Toate aceste reacții, la fel și transpoziția Beckmann (I, pag. 597) sînt deci transpoziții intramoleculare adevărate.

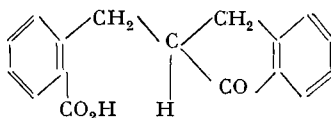
Transformarea asimetrică. Metoda de separare a antipozilor optici prin transformare în diastereoizomeri (pag. 130) poate duce la rezultate neașteptate cînd este aplicată la separarea unor antipozii ușor racemizabili. Să presupunem că se urmărește separarea unui acid racemic (\pm)-A, cu ajutorul unei baze (+)-B. Formarea sării nu împiedică racemizarea; în soluție există deci un echilibru între cei doi diastereoizomeri :



Dacă unul dintre acești diastereoizomeri este insolubil în dizolvantul utilizat, acest diastereoizomer se va precipita stricînd echilibrul. Cu timpul întreaga cantitate (sau o mare parte) din diastereoizomerul mai ușor solubil se va transforma în cel greu solubil și se va precipita (este de notat că, în stare cristalizată, racemizarea încetează). Se realizează deci transformarea asimetrică a unuia din antipozii ce constituiau racemicul inițial, în celălalt antipod.

¹⁾ Anionii simpli ai hidrocarburilor au probabil o structură piramidală (tetraedru cu doi electroni la unul din colțuri) analogă celeia a aminelor terțiare. Se poate prevedea că acești anioni se vor racemiza ușor, după același mecanism ca aminele terțiare (I, pag. 470). Anionii cu grupa CO vecină cu grupa CR₂ :- vor tinde însă să adopte o structură plană, din cauza conjugării celor două grupe (v. pag. 89).

Fenomenul acesta a fost observat prima oară la (\pm)-2-carboxi-benzil-1-hidrinonă care, dizolvată împreună cu un mol de brucină în acetonă, se transformă aproape în întregime în sarea de brucină a (+)-acidului (H. Leuchs, 1913):

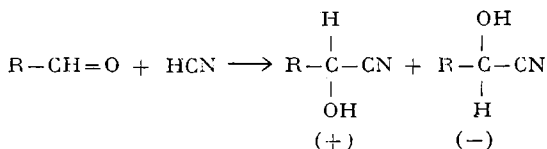


Se cunosc și alte câteva transformări asimetrice de acest fel („transformări asimetrice de ordinul II”).

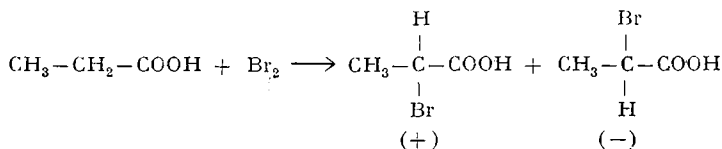
În alte cazuri, nici unul dintre diastereoizomerii nu este destul de greu solubil spre a precipita din soluție, dar totuși unul dintre ei este mai stabil, așa că echilibrul formulat mai sus duce la cantități inegale din ambii diastereoizomerii (spre deosebire de cazul când antipozii optici nu sînt racemizabili). Cum transformarea are loc încet, fenomenul poate fi urmărit prin variația puterii rotatorii, care crește sau scade începînd din momentul dizolvării acidului și a bazei într-un dizolvant comun, pînă ce este atins echilibrul (mutarotație) („transformare asimetrică de ordinul I”).

Sinteze asimetrice. După cum se știe, organismele vii dau naștere de obicei, în nenumăratele sinteze de compuși asimetrici pe care le realizează neconștient, numai unuia dintre izomerii optici posibili. Dimpotrivă, după cum s-a mai spus, în sintezele chimice obișnuite, pornind de la substanțe inițiale optice inactice, se obțin întotdeauna racemici, adică izomerii dextrogiri și levogiri în cantități egale.

Faptul acesta din urmă este de la sine înțeles, căci antipozii optici avînd toate însușirile fizice identice (cu excepția puterii rotatorii, care este *egală*, dar de semn contrar) posedă firește și un conținut de energie egal. Probabilitatea formării unuia sau a celuilalt din cei doi antipozii este așa dar aceeași, atît în reacții de adiție cum ar fi:



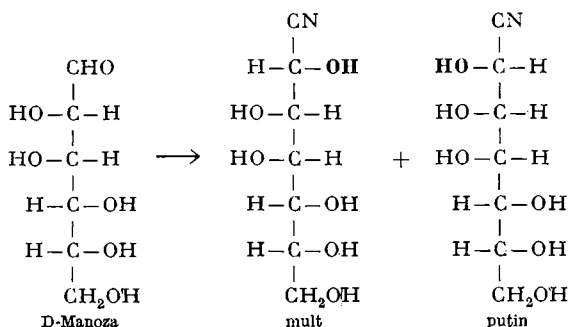
cit și în reacții de substituție, de ex. (v. pag.9):



Era deci natural să se pună, încă de mult, problema cunoașterii condițiilor pentru formarea compușilor optice activi.

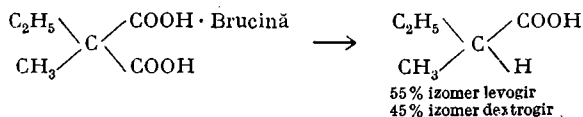
1. O observație mai veche (Berthelot, 1858) este aceea că, la reducerea camforului (o cetonă optic activă), cei doi alcooli stereoisomerii rezultați, borneolul și izoborneolul (v. acolo) se formează în cantități inegale. De asemenea la adiția acidului cianhidric la o aldehydă optic activă,

monozaharida *D-manoza*, una din cele două cianhidrine posibile ia naștere în proporție mult mai mare decât cealaltă (E. Fischer, 1889) :



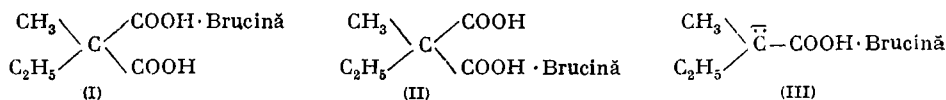
Concluzia evidentă este că, în reacțiile în care se introduce un nou centru de asimetrie, într-o moleculă conținând în prealabil un asemenea centru (sau mai multe), este favorizată formarea unuia dintre izomerii optici pe socoteala celui alt („inducție asimetrică”).

2. O primă sinteză asimetrică (sau mai exact o *descompunere asimetrică*) a fost efectuată prin următoarele operații : neutralizarea acidului metil-etil-malonic, în soluție apoasă, cu o jumătate de echivalent de brucină (bază optic activă, levogiră), evaporarea completă a soluției și decarboxilarea sării acide obținute prin încălzire la 170°. Acidul α -metil-butiric, izolat din sarea de brucină, conține un exces de cca. 10% din antipodul levogir față de cel dextrogir (W. Marckwald, 1904) :



Pe baza acestei lucrări, *sinteza asimetrică* a fost definită ca un proces în care se produce un compus optic activ, pornind de la reactanți simetrici, prin folosirea intermediară a unor substanțe optic active, dar evitându-se procedeele de scindare ale racemicilor (Marckwald).

Caracterul de sinteză asimetrică al acestei reacții a fost contestat arătându-se că pot exista două săruri acide de brucină diastereoizomere (I) și (II) și că la evaporarea soluției, una din aceste săruri se poate transforma parțial în cealaltă (transformare asimetrică de ordinul II). Faptul că, după decarboxilare și prelucrare se obțin cei doi antipozi optici ai acidului α -metil-butiric în cantități inegale s-ar datori deci, în ultimă analiză, scindării unui racemic în antipozi (F. Eisenlohr, 1938) :

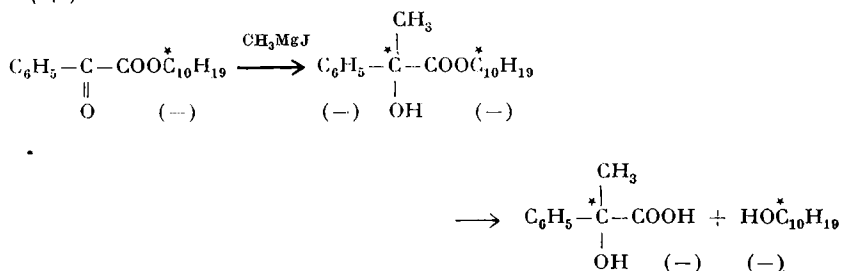


O lucrare recentă a arătat însă că sarea neutră (cu 2 moli de brucină) a acidului metil-etil-malonic dă, prin decarboxilare, un acid α -metil-butiric, conținând, ca și în cazul sării acide,

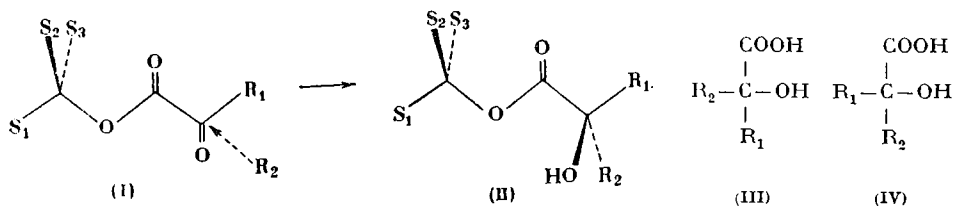
cca. 10% izomer (–) în exces față de izomerul (+) (J. Kenyon, 1952). Cum nu poate exista decât o singură sare neutră de brucină, simetrică, această sinteză se conformează definiției sintezei asimetrice de mai sus. Interpretarea propusă este că prin decarboxilare se formează un carbanion (III), cu configurație plană (v. I, pag. 623), care acceptă protonul cu viteze inegale în cele două sensuri posibile, din cauza influenței moleculei optic active de brucină, vecine.

3. Dacă se introduce, într-un compus optic activ, cu ajutorul unei reacții chimice, un al doilea centru de asimetrie și se elimină apoi centrul de asimetrie inițial, printr-o hidroliză sau o altă reacție de acest fel, compusul obținut este parțial optic activ. Centrul de asimetrie inițial dirijează deci reacția de formare a noului centru de asimetrie în așa mod încât unul din antipozii ia naștere în proporție mai mare decât celălalt.

a. După acest principiu au fost realizate numeroase sinteze asimetrice parțiale (A. McKenzie și elevii săi, începând din 1904). Astfel esterul acidului fenil-glioxilic (pag. 50) cu (–)-mentol reacționează cu iodură de metil-magneziu, dând esterul mentilic al acidului atrolactic. Acesta se hidrolizează (după o prealabilă acetilare ce nu este esențială pentru rezultatul urmărit) obținându-se, alături de tot (–)-mentolul folosit inițial, un acid atrolactic conținând antipodul (–) în mic exces față de antipodul (+):



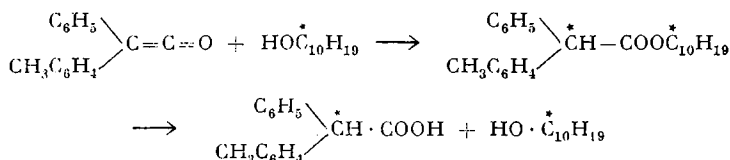
Influența, multă vreme neînțeleasă, a primului centru de asimetrie asupra mersului reacției a fost lămurită complet și exact de V. Prelog (1953), pe baza unui efect de vecinătate (pag. 155). Din cauza conjugării dintre cele două grupe CO din molecula esterului acidului fenil-glioxilic, legătura C—C dintre aceste grupe are o rotație parțial împiedecată așa că cele două grupe CO adoptă o conformație coplanară. În formulele (I) și (II) de mai jos toate legăturile situate în același plan sînt trasate cu linii subțiri, cele din fața acestui plan cu linii groase, cele din spate cu linii punctate. Prin S_1 , S_2 și S_3 se reprezintă cei trei substituenți ai atomului de carbon asimetric din molecula alcoolului optic activ, volumul acestor grupe variind în ordinea: $S_1 > S_2 > S_3$. Prin R_1 se notează grupa C_6H_5 , iar prin R_2 grupa CH_3 . Formula (I) reprezintă esterul acidului fenil-glioxilic în conformația cea mai stabilă. Atacul grupei R_2 se va produce de preferință din acea parte a planului principal al moleculei în care spațiul este mai degajat, adică din partea în care se află substituentul cel mai mic, S_3 . Se formează esterul hidroxi-acidului (II), prin a cărui hidroliză se obține hidroxi-acidul final, reprezentat prin formula de proiecție (III).



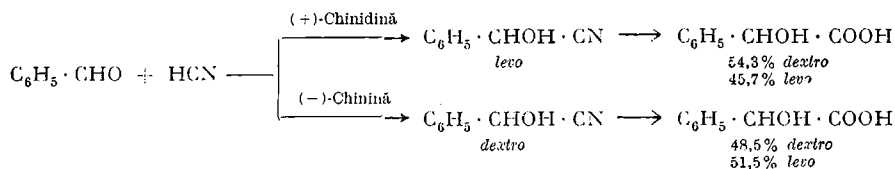
Dacă se pornește de la antipodul optic al alcoolului optic activ inițial, locurile substituenților S_2 și S_3 în formula (I) sînt inversate și atacul reactantului R_2 se produce de preferință din fața planului principal al moleculei, obținându-se ca produs final antipodul optic (IV).

b. Oxidînd cu permanganat (v. pag. 116) fumaratul de (–)-bornil și saponificînd apoi esterul format, se obține un preparat ce conține acid (–)-tartric în exces față de antipodul său optic; procedînd în mod similar cu fumaratul de (+)-bornil se obține un ester îmbogățit în acid (+)-tartric (McKenzie, 1907).

c. Prin aditie de (–)-mentol la fenil-*p*-tolil-cetenă, se obține un ester prin a cărui saponificare se formează, alături de alcoolul optic activ inițial, acid fenil-*p*-tolil-acetic îmbogățit în antipod dextrogir (R. Weiss, 1919):



4. Un alt tip de sinteză asimetrică pornește de la materii prime simetrice, dar se servește de un *catalizator optic activ*. Astfel, dacă în sinteza unei cianhidrine (o reacție catalizată de baze) se folosește drept catalizator o bază optic activă, unul dintre antipozi se formează în proporție mai mare decît celălalt (G. Bredig și K. Fajans, 1908):



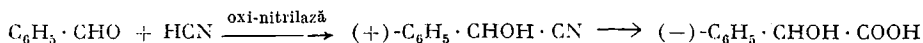
Nu este deci necesar ca centrul de asimetrică preexistent, care induce sinteza asimetrică, să se afle în una din moleculele ce iau parte la reacție; este suficient ca molecula catalizatorului să fie asimetrică.

Vom mai menționa reducerea de cetone, cum sînt 6-metil-2-heptanona și metil-ciclohexil-cetona, cu alcozizi de aluminiu (metoda Meerwein-Ponndorf-Verley, I, pag. 566) obținuți din alcooli optic activi, cum sînt (+)-2-butanolul și (+)-3-metil-2-butanolul; se formează alcoolii secundari optic activi, reducția asimetrică atîngînd, în cazul metil-ciclohexil-cetonei, proporția de 22% (W.v.E. Doering, 1950).

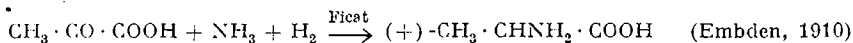
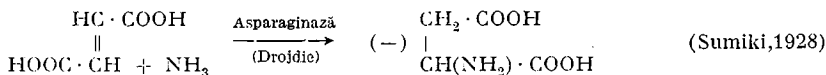
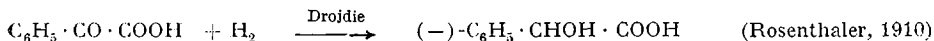
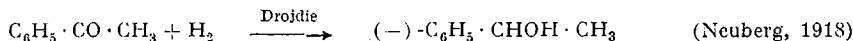
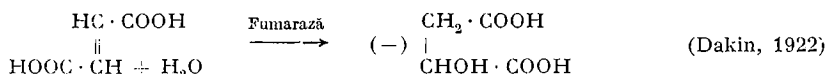
5. Toate sintezele asimetrică descrise mai sus sînt *parțiale*, căci ele conduc de fapt la un racemic conținînd unul din antipozi în exces de numai cîteva procente față de celălalt antipod. Dimpotrivă, sintezele asimetrică, observate în natură, duc întotdeauna la unul din antipozii optici pur. Sintezele asimetrică ce au loc în celulele organismelor vii sînt catalizate de *enzime*, care la rîndul lor sînt substanțe optic active. Enzimele

se pot deci asemui cu catalizatorii optic activi din sintezele asimetrice descrise mai sus, dar ele acționează mult mai eficient în dirijarea sintezei spre unul din antipozii.

S-au realizat numeroase sinteze asimetrice cu enzime izolate (în stare mai mult sau mai puțin pură) din materiale vegetale sau animale. Astfel *emulsina* (un amestec de enzime, obținut din simburii de migdale amare și care acționează, în cazul de față, printr-una din componentele ei, *oxi-nitrilaza*) catalizează sinteza nitrilului (+)-mandelic (L. Rosenthaler, 1908) :

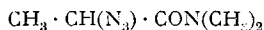
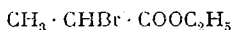


Alte câteva sinteze asimetrice enzimaticе sînt formulate mai jos :



6. *Sinteze asimetrice absolute.* După o prevedere a lui van't Hoff, din 1894, o reacție fotochimică, efectuată cu lumină circular-polarizată și în care se formează un compus cu structură asimetrică, va da naștere numai unuia din antipozii. Primele reacții de acest fel, și anume niște descompuneri fotochimice, au putut fi realizate abia 35 ani mai târziu.

Prin acțiunea luminii circular-polarizate, asupra unor racemici cum sînt esterul etilic al acidului α -brom-propionic și dimetil-amida acidului α -azido-propionic, se produc descompuneri fotochimice, iar substanța nedescompusă recuperată este slab optic activă (W. Kuhn, 1929).

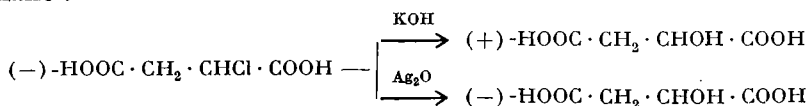


În cazul azidei, care are o bandă de absorbție la λ 2900 Å, s-a lucrat cu lumină dextro-circular-polarizată de λ 2800–3100 Å, obținându-se un produs cu $[\alpha]_D + 0,78^\circ$; cu lumină levo-circular-polarizată de aceeași lungime de undă se obține un produs cu $[\alpha]_D - 1,04^\circ$. Deși mici, aceste rotații specifice depășesc mult erorile experimentale. S-a putut arăta că azida dextrogiră puia absoarbe mai intens lumina levo-circular-polarizată decît azida levogiră și de aceea se descompune cu viteză puțin mai mare. Azida levogiră absoarbe dimpotrivă mai intens lumina dextro-circular-polarizată.

Mai târziu au fost efectuate și sinteze asimetrice absolute. Ca exemplu vom menționa formarea (+)-tartratului de etil (în exces față de (-)-tartratul de etil) în reacția dintre fumaratul de etil și apa oxigenată, sub

acțiunea luminii dextro-circular-polarizată, cu λ 2535 Å. S-a observat o rotație maximă de $0,073^\circ$, după o expunere de 120 ore (T. L. Davis, 1945).

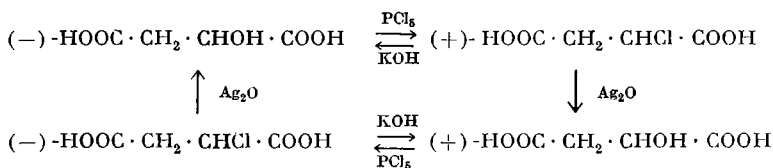
Inversia configurației în substituțiile alifatiche nucleofile (Inversia Walden). 1. *Descrierea fenomenului.* După cum a observat P. Walden, în 1895, dacă se tratează acidul (–)-clor-succinic cu hidroxid de potasiu se obține acid (+)-malic; cu oxid umed de argint se formează însă acid (–)-malic :



Este evident că în una dintre aceste reacții grupa hidroxil intră în locul ocupat înainte de clor, iar în cealaltă se leagă de un alt colț al tetradedrului atomului de carbon asimetric decât acela părăsit de atomul de clor. În una din aceste reacții se produce deci o *inversie a configurației* atomului de carbon asimetric sau o *inversie Walden*.

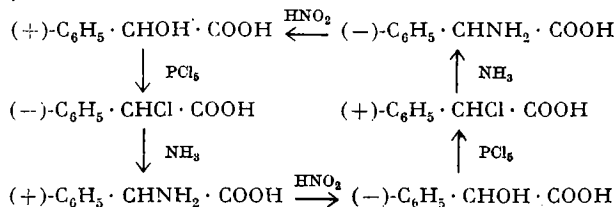
La acea epocă (și pînă de curînd) nu se putea stabili în care dintre cele două reacții a avut loc inversia configurației, fiindcă nu se cunoșteau metode pentru a hotărî care dintre cei doi acizi malici optic activi are aceeași configurație sterică ca substanța inițială, acidul (–)-clor-succinic. Într-adevăr, între sensul rotației optice a unei combinații și configurația ei nu există întotdeauna o relație simplă. Adesea moleculele cu configurație identică rotesc planul luminii polarizate în sens opus. Așa de ex., esterii acidului (–)-lactic sînt dextrogiri, deși au, fără nici o îndoială, aceeași configurație la atomul de carbon asimetric, ca acidul liber. La esterii acidului (–)-glicerici se observă de asemenea o schimbare a sensului rotației față de acidul liber. Puterea rotatorie a hidroxi-acizilor variază cu concentrația soluției (v. pag. 117) și ea este diferită de a sărurilor lor. Alcoolul amilic optic activ din fuzel, levogir, dă prin oxidare acidul (+)- α -metil-butiric, deși în această reacție (la fel ca și în reacțiile de esterificare, menționate mai sus) nu are loc o substituție la atomul de carbon asimetric și deci configurația sterică rămîne neschimbată.

Prin două substituții succesive, la carbonul asimetric, dintre care una comportînd o inversie Walden, un compus optic activ poate fi transformat în antipodul său, după cum se poate vedea din următorul *proces ciclic optic* (Walden) :

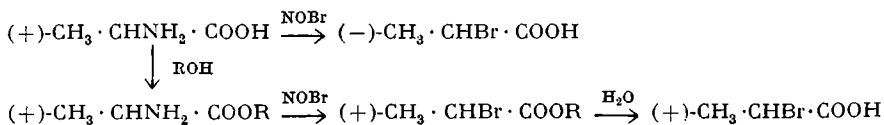


În urma descoperirii lui Walden au fost observate (în special de către E. Fischer și A. McKenzie) numeroase reacții însoțite de inversii

ale configurației. Mai menționăm un proces ciclic pornind de la acidul (+)-mandelic :

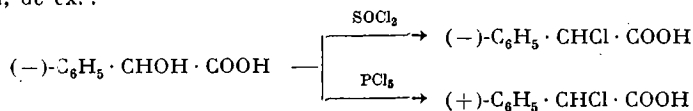


2. *Factorii care influențează inversia Walden. a. Structura compusului.* Au fost observate inversii Walden la compuși asimetrici cu structurile cele mai diverse (nu este necesară prezența unei grupe carboxil sau carbonil, la centrul de asimetrie, ca la racemizare ; v. pag. 133). În schimb, modificări în aparență neînsemnate, în structura unuia din substituenții carbonului asimetric, pot determina o inversie. Astfel (+)-alanina (acidul (+)- α -amino-propionic) dă, cu bromura de nitrozil, acidul (-)- α -brom-propionic ; esterul etilic al (+)-alaninei dă, cu același reactiv, esterul acidului (+)- α -brom-propionic (E. Fischer) :

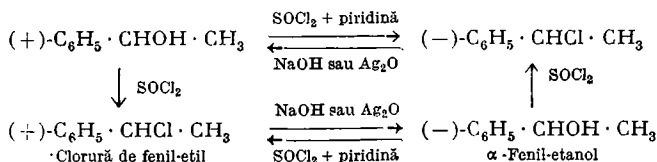


b. Natura reactivului. După cum s-a arătat mai sus, hidroxidul de potasiu, se comportă altfel decât oxidul de argint, în reacția de hidroliză a acidului (-)-clor-succinic. În general, acizii α -halogenați își schimbă sensul rotației în reacțiile de hidroliză și alcooliză cu baze tari, dar dau produși rotind în același sens cu ei în reacțiile de hidroliză cu baze slabe. Esterii și amidurile acestor acizi își schimbă însă sensul rotației în toate reacțiile de hidroliză sau alcooliză.

Influența reactivului se manifestă în mod neașteptat în reacțiile de înlocuire ale hidroxilului prin halogen, de ex. :

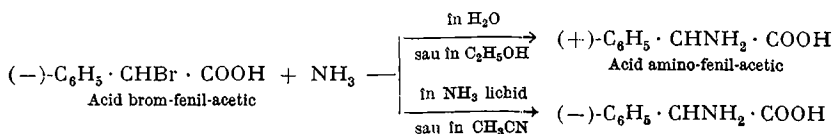


În cele mai multe cazuri, clorura de tionil singură transformă alcoolii în cloruri de alchil rotind în același sens cu ei, în timp ce clorura de tionil în prezența piridinei (o bază slabă) duce la cloruri rotind în sens opus :



După cum se vede, deosebirea de comportare dintre hidroxidul de sodiu și oxidul de argint, observată la hidroliza acidului clor-succinic, nu se mai manifestă în acest caz.

c. Influența dizolvantului se poate vedea din următoarea reacție de amonoliză :



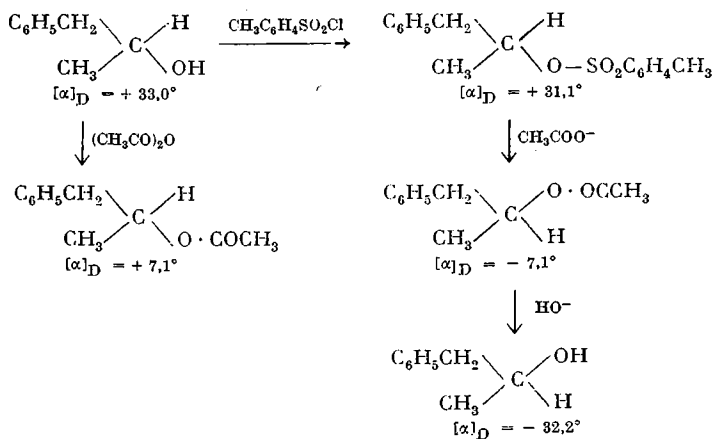
d. *Temperatura* influențează, de asemenea, uneori, orientarea sterică a reacțiilor de substituție, la rece formându-se unul dintre antipozii optici, iar la cald celălalt.

Mai trebuie menționat că în unele reacții de substituție la atomul de carbon asimetric are loc o racemizare mai mult sau mai puțin avansată, în altele activitatea optică se păstrează însă aproape integral (cu sau fără schimbarea sensului rotației).

Din cauza acestor ciudățenii aparente, nu este de mirare că inversia Walden era considerată, în perioada clasică a chimiei organice, ca un fenomen imprevizibil, putându-se produce în orice reacție în care se înlocuiește un substituent la atomul de carbon asimetric.

3. *O soluție experimentală a problemei.* a. Pentru a putea cerceta cu succes legile inversiei Walden este necesar, înainte de toate, să se știe dacă într-o anumită reacție de substituție la carbonul asimetric are loc sau nu o inversie a configurației. După cum s-a arătat mai sus, ciclurile de reacții după Walden și E. Fischer nu oferă un răspuns la această întrebare. Problema a fost atacată pe două căi. Prima constă în elaborarea unor metode pentru determinarea configurațiilor relative ale compuşilor optic activi în raport cu configurația unui compus standard. Se cunosc astăzi mai multe metode pentru determinarea unor asemenea *înrudiri configurative* între substanțe; ele vor fi expuse în paragraful următor. Cea de a doua metodă constă în studierea reacțiilor de substituție la carbonul asimetric, pe modele mai simple decât cele folosite de cercetătorii clasici. Aceasta a permis identificarea directă a acelor reacții în care are loc o inversie a configurației.

b. Primele cercetări după această metodă au fost efectuate asupra esterilor *p*-toluen-sulfonici ai unor alcooli secundari optic activi (J. Kenyon și H. Phillips, 1923—1936). Acești toluen-sulfonați se comportă, în unele reacții, la fel ca halogenurile de alchil. Ca exemplu vom menționa o serie de reacții în care, pornindu-se de la (+)-1-fenil-2-propanol, se ajunge la antipodul optic al acestui alcool:



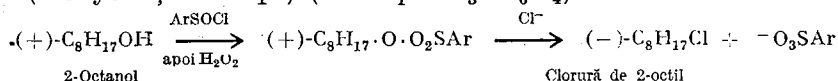
Se poate stabili, prin eliminare, în care dintre aceste reacții are loc inversia configurației. Într-adevăr, în reacția de esterificare a alcoolului

cu clorura acidului toluen-sulfonic nu poate avea loc inversie, pentru că nu se desface nici o legătură a carbonului asimetric. Din același motiv nu se produce inversie în reacțiile de acetilare a alcoolului dextrogir și la hidroliza bazică a esterului levogir; mecanismul bine cunoscut al acestei reacții prevede o rupere acil-oxigen (I, pag. 657). Deci, inversia configurației nu s-a putut produce decât în reacția toluen-sulfonatului cu ionul acetat (acetat de potasiu, în soluție alcoolică); aceasta este o reacție de deslocuire la atomul de carbon asimetric.

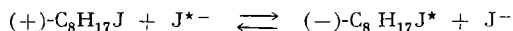
O concluzie importantă, ce se trage din studiul de mai sus, este aceea că esterii alcoolului izomer dextrogir sînt dextrogiri, iar ai alcoolului izomer levogir sînt levogiri. Așadar, la alchilii substituiți simpli, conținînd un singur centru de asimetrie, inversia configurației este însoțită și de o schimbare a sensului rotației.

Observațiile de mai sus au putut fi extinse, cu rezultate similare, la o serie de alcooli secundari optic activi, cum sînt 2-butanolul, mentolul, 2-metil-ciclohexanolul, lactatul de etil și amida acidului lactic. La unii alcooli cum sînt $C_6H_5 \cdot CHO \cdot CH_3$ și $C_6H_5 \cdot CHO \cdot CH_2 \cdot COOH$, *p*-toluen-sulfonații nu pot fi obținuți prin esterificare directă cu *p*-toluen-sulfoclorură, din cauza nestabilității lor. De aceea, esterificarea s-a făcut cu *p*-toluen-sulfoclorură, $CH_3C_6H_4 \cdot SOCl$, iar esterii obținuți, $CH_3C_6H_4 \cdot SO_2R$ au fost oxidați cu apă oxigenată, în prezența reactivului a cărui reacție cu *p*-toluen-sulfonatul respectiv urma să fie studiată. S-a putut stabili, prin încercări paralele cu esterii 2-butanolului, că produșii de reacție sînt aceiași ca în cazul obținerii directe a esterilor cu *p*-toluen-sulfoclorură.

c. *p*-Toluen-sulfonații de alchil optic activi reacționează cu clorură de litiu, în soluție etanolică, dînd cloruri de alchil cu semn schimbat, de ex. (Kenyon și Phillips) ($Ar = p\text{-}CH_3 \cdot C_6H_4$):

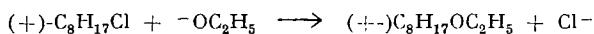


S-a tras de aici concluzia că și această reacție decurge cu inversie Walden și deci (+)-alcoolul și (+)-clorura de alchil au aceeași configurație. Concluzia aceasta, care se bazează pe presupunerea că ionul de clor reacționează în același mod ca ionul de acetat, este mult întărită de faptul că și halogenurile de alchil reacționează, în reacțiile lor ionice, cu inversia configurației. Demonstrativă, în acest sens, este reacția de racemizare a halogenurilor de alchil, de ex. a iodurii de (+)-2-octil, sub acțiunea catalitică a ionilor de iod, în soluție etanolică (Polanyi, 1936). Reacția aceasta este în realitate o reacție de deslocuire a iodului legat organic, prin ionul de iod, ceea ce s-a dovedit prin folosire de iod marcat izotopic (Ingold și Hughes, 1935):

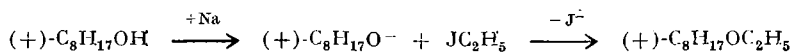


Măsurătorile cinetice, făcute simultan, au arătat că această reacție este de ordinul II și că viteza racemizării este egală cu viteza creșterii radioactivității substanței organice. Rezultă de aici că fiecare reacție elementară, în care are loc înlocuirea unui atom de iod al iodurii de octil cu iod marcat este însoțită de o inversie a configurației.

S-a dovedit de asemenea că reacția unei halogenuri de alchil cu ionul etoxid are loc cu inversia configurației:



fiindcă eterificarea alcoolului pe calea inversă duce la antipodul optic al aceluiași eter :

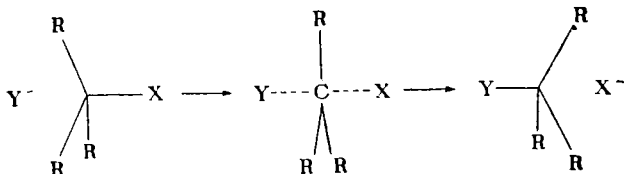


Alcoolii și eterii lor cu rotație de același semn au deci configurație identică. Toate reacțiile ionice, bimoleculare, studiate, decurg cu inversia configurației.

4. *Mecanismul inversării configurației.* a. Din cele de mai sus se vede că inversia Walden este un fenomen general, strâns legat de reacțiile de substituție nucleofilă la carbonul asimetric. Cercetarea mecanismului inversiei Walden nu este deci posibilă independent de cunoașterea mecanismului substituției nucleofile, la compușii alifatici de tipul halogenurilor de alchil. După cum s-a arătat în alt loc, reacțiile de acest tip pot decurge după două mecanisme diferite, unul bimolecular, într-o singură etapă, altul unimolecular, în doi timpi (SN2 sau SN1 ; v. I, pag. 150). Lămurirea mecanismului inversiei Walden a reușit prin cercetarea unui număr mare de reacții, din ambele puncte de vedere, al mecanismului lor cinetic și al inversiei configurației (Ingold și Hughes, 1937).

Cercetările acestea au dus la concluzia că *reacțiile cu mecanism SN2 decurg întotdeauna cu inversie a configurației*. Compusul obținut își păstrează aproape integral puterea rotatorie (nu suferă decât o foarte slabă racemizare). *Reacțiile cu mecanism SN1 decurg cu inversia configurației, iar în anumite cazuri particulare cu păstrarea configurației, întotdeauna însă cu racemizare* mai mult sau mai puțin avansată, putând ajunge pînă la racemizare totală.

b. Autorii mai vechi încercau să explice mecanismul inversiei Walden prin formarea de compuși moleculari de aduție între reactanți. Concepția actuală a inversării tetraedrului atomului de carbon, într-o reacție de substituție, decurgînd într-un stadiu unic, a fost formulată întîi de G. N. Lewis (1923), dar ea este solid fundată pe teoria mecanic-cuantică a stării de tranziție. Conform cu această teorie, reactantul nucleofil atacă compusul organic prin fața tetraedrului atomului de carbon opusă colțului de la care se elimină un substituent. În starea de tranziție, cele trei centre de reacție (reactantul, atomul de carbon din centrul de reacție și substituentul eliminat) se află pe o dreaptă (I, pag. 136), iar cei trei substituenți (pasivi) ai atomului de carbon se află (aproximativ) în același plan cu el (și riguros în același plan, cînd $Y = X$). Inversarea configurației carbonului asimetric se datorește unei răsturnări a tetraedrului, întocmai ca într-o umbrelă întoarsă de vînt (M. Polanyi și N. Meer, 1932) :



Mecanismul acesta al inversării configurației este general pentru orice substituție bimoleculară, dar firește el nu se poate decela, prin schimbarea sensului rotației optice, decât la compuși optic activi.

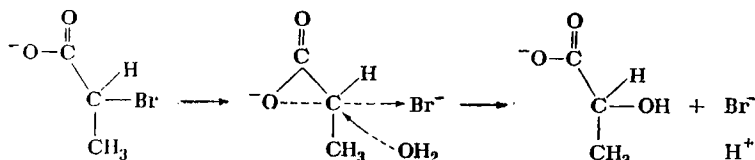
c. Reacțiile de substituție nucleofilă cu mecanism unimolecular decurg, după cum se știe, în două etape: ionizarea lentă a compusului halogenat, RX , cu formarea unui carbocation, R^+ , și unirea rapidă a acestuia cu o componentă nucleofilă, Y , de obicei cu dizolvantul. Examinarea materialului experimental a condus la distingerea a trei situații diferite, numite (după Ingold): situația limită, situația normală și situația anormală.

Situația „limită” se întâlnește atunci când carbocationul, R^+ , are o viață atât de lungă, încât anionul, X^- , are timp să se depărteze la o distanță mare de atomul de care se desparte. Cationul R^+ adoptă, în acest caz, o configurație plană (v. și I, pag. 381) și reacția sa ulterioară cu un reactant nucleofil, Y , duce la un racemic. Un asemenea caz se întâlnește la clorura de fenil-etil, $C_6H_5 \cdot CHCl \cdot CH_3$, al cărui cation este stabilizat printr-o conjugare la care participă nucleul aromatic. Substituțiile cu mecanism unimolecular ale acestui compus sînt însoțite de racemizare practic completă.

În cazurile „normale”, viața cationului este mult mai scurtă (nefiind stabilizat prin conjugare, cationul este mult mai reactiv). De aceea, atacul reactantului nucleofil începe să se producă după ce ionul X^- a trecut de distanța stării de tranziție, dar înainte ca el să fi avut timpul să se depărteze mult. Ionul X^- nefiind prea departe, el protejează (ecranează) atomul de carbon pozitiv și împiedică reactantul nucleofil Y să intre în locul pe care nu l-a părăsit încă complet. Atacul reactantului Y are deci loc prin fața tetraedrului opusă colțului părăsit de X , într-un moment când cationul își păstrează încă într-o mare măsură configurația tetraedrică. Se produce deci inversie, dar ea este însoțită de o racemizare mai mult sau mai puțin avansată. Carbocationii secundari au o viață foarte scurtă, de aceea la hidroliza și alcooliza unimoleculară a halogenurilor de 2-octil, $CH_3 \cdot CHX \cdot C_6H_{13}$, se roduce inversie însoțită de 30—50% racemizare. Ioni terțiari fiind mult mai stabili, reacțiile similare ale clorurii de metil-etil-izohexil-metan, $(CH_3)(C_2H_5)(C_6H_{13})CCl$, au loc cu inversie și o pierdere a activității optice în proporție de 70—80%.

d. Situația numită „anormală” se întâlnește atunci când există în moleculă o grupă protectoare capabilă să formeze o legătură slabă cu centrul carbocationului. Această legătură ia naștere după ce substituentul care se depărtează, X^- , a depășit distanța stării de tranziție, dar nu se află încă la distanță prea mare. Prin formarea acestei legături (probabil de natură electrostatică, notată în formula de mai jos cu o linie punctată) configurația carbocationului este păstrată și totodată fața tetraedrului opusă colțului de la care se elimină X^- este apărată de atacul reactantului Y . Acesta nu poate intra în moleculă decât din aceeași direcție în care s-a depărtat X ; prin intrarea sa e^1 liberează grupa protectoare. Exemplul

cel mai cunoscut este hidroliza anionului unui acid α -halogenat, cum este acela de α -brom-propionat ($X = \text{Br}$; $Y = \text{H}_2\text{O}$; grupa protectoare $=\text{COO}^-$):



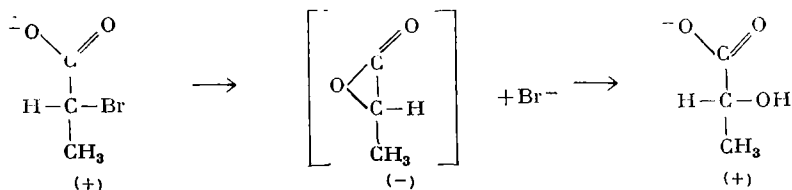
Produsul de reacție (acidul lactic), ce se formează în aceste condiții, are aceeași configurație ca acidul halogenat inițial (dar este în parte racemizat). Reținerea configurației (însotită de racemizare) nu este posibilă decât atunci când există o grupă protectoare vecină și când reacția se petrece în anionul acidului (soluție slab bazică). Acest mecanism se întâlnește și la hidroliza acizilor α -halogenați cu ioni de argint, o reacție observată încă de Walden (pag. 140). Ionii de argint au funcțiune de catalizator electrofil, facilitând expulzarea ionului de brom (v. I, pag. 154). Când se efectuează hidroliza acidului α -halogenat în soluție puternic bazică (ca în reacția lui Walden cu hidroxid de potasiu) mecanismul este SN_2 și are deci loc inversie. De asemenea, esterii și amidele acizilor α -halogenați reacționează numai după mecanismul SN_2 , cu inversie (v. pag. 141), din cauză că grupele COOR și CONH_2 , atrăgătoare de electroni, favorizează acest mecanism și inhibă mecanismul SN_1 .

Dimpotrivă acidul α -halogenat liber, în soluție slab acidă, reacționează după mecanismul SN_1 , încadrându-se fie într-un caz „normal”, fie într-un caz „limită”¹⁾

După cum se vede, toate „ciudățeniile” inversiei Walden își găsesc o explicație naturală, dacă sînt privite prin prisma mecanismelor reacțiilor respective. Nu este o întâmplare că fenomenul a fost descoperit la acizii α -halogenați, adică la o clasă de substanțe care, în mod excepțional, pot reacționa în anumite condiții cu păstrarea configurației. Walden a descoperit în realitate „excepția” care a făcut posibilă recunoașterea mecanismului general, al tuturor reacțiilor de substituție nucleofilă.

5. *Încutuirea prin atomi de halogen a grupelor OH din alcoolii optic activi.* Reactivii obișnuiți folosiți în această reacție, HCl , PCl_3 , PCl_5 , singuri sau în prezență de piridină (I, pag. 333) duc, fără excepție, după cum rezultă din examinarea unui mare număr de reacții, la produși

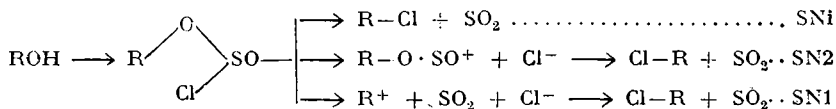
¹ Deosebită de această interpretare (după Hughes și Ingold, 1937) este teoria lui S. Winstein (1939), în favoarea căreia au fost aduse recent dovezi puternice. Potrivit acestei concepții, anionul trece întâi într-o α -lactonă nestabilă, care se hidrolizează apoi dînd anionul hidroxi-acidului:



Atît la închiderea cît și la deschiderea inelului lactonic se produce o inversie a configurației. Rezultatul global este menținerea configurației inițiale¹⁾.

cu configurație inversată. La fel se comportă și SOCl_2 , în prezență de piridină. Clorura de tionil singură reacționează, în majoritatea cazurilor, cu inversie și numai atunci când unul din substituenții carbonului asimetric este o grupă fenil, cu păstrarea configurației.

Comportarea aceasta a fost explicată (Ingold și Hughes) pe baza următorului mecanism de reacție. Toți reactivii menționați formează întâi esteri clorurați de felul : R-O-PCl_2 , R-O-PCl_2 sau R-O-SOCl (iar HCl formează o sare de oxoniu, $\text{R-OH}_2^+\text{Cl}^-$). Acești intermediari pot reacționa în trei moduri diferite : prin transpoziție intramoleculară (S_Ni) cu păstrarea configurației ; prin ionizare și reacție S_N2 între ioni, cu inversie, și prin ionizare cu formarea unui carbocation (S_N1) cu inversie :



Esterii halogenați ai fosforului au o tendință mare de ionizare a atomului de clor și o tendință mică de rupere a legăturii R-O ; de aceea reacția alcoolilor cu PCl_5 are loc după mecanismul S_N2. După același mecanism reacționează și SOCl_2 . Piridina favorizează de asemenea ionizarea clorului, prin formare de complexi cu ionii pozitivi (S_N1). Numai esterul provenit din clorura de tionil poate reacționa după mecanismul S_Ni, mai ales atunci când o grupă fenil vecină promovează printr-un efect electromer ruperea legăturii R-O. Numai în acest caz se păstrează configurația.

Configurații relative și absolute. Serii sterice. 1. Chimia clasică nu cunoștea nici o metodă pentru a stabili configurația sterică absolută a unei molecule, adică ordinea așezării celor patru substituenți diferiți în jurul atomului de carbon asimetric. Sensul rotației optice nu constituie o indicație a configurației decât în anumite cazuri particulare și în raport cu anumite premize. În reacțiile lor de substituție se pot produce, așa cum s-a arătat mai sus, inversări ale configurației, ce nu puteau fi prevăzute pe baza teoriilor mai vechi ale reacțiilor chimice.

Trebuie semnalat faptul că s-a reușit să se atribuie unor molecule simple, cum sînt acidul lactic (W. Kuhn, 1936) și 2-butanolul (J. G. Kirkwood, 1937), configurații absolute prin metode matematice bazate pe o teorie fizică a puterii rotatorii. Deși ambele metode au dus la rezultate care s-au dovedit mai târziu concordante cu cele experimentale (v. pag. 152) ele prezentau un oarecare grad de nesiguranță din cauza simplificărilor drastice introduse în calcul. De aceea, aceste teorii au rămas, la vremea lor, fără influență asupra dezvoltării acestui capitol al stereochemiei.

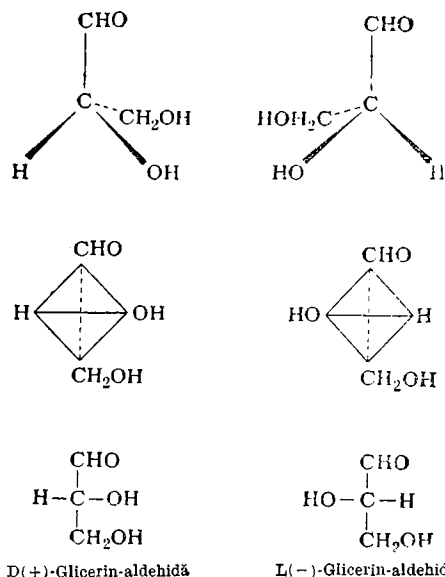
Soluția la care s-a recurs a fost aceea de a atribui convențional unei substanțe o anumită configurație și apoi de a determina (prin metode ce vor fi expuse mai jos) *înrudirile configurative* între acești compuși standard și alte substanțe cu structuri nu prea deosebite.

Necesitatea de a determina asemenea înrudiri configurative s-a ivit prima oară în clasa monozaharidelor, unde numărul mare de stereoisomeri obligă la căutarea unei metode pentru a-i diferenția. Procedeu aplicat de Emil Fischer (1891) constă în a atribui unei monozaharide, în mod convențional, o anumită configurație și de a stabili apoi relațiile configurative cu alte monozaharide. Drept standard a fost aleasă o monozaharidă mult răspîndită în natură, *glucoza dextrogiră*. S-a atribuit acestui compus una din cele două formule posibile („convenția lui Fischer”), statornicîndu-se prin aceasta și formula antipodului ei optic, *glucoza levogiră sintetică*. (Despre procedeu folosit de E. Fischer, v. „Configurația

monozaharidelor”). În aceste lucrări se obișnuia să se noteze compușii înrudiți configurativ cu glucoza dextrogiră cu litera *d*, iar cei înrudiți cu glucoza levogiră cu litera *l*, fără a ține seama de sensul efectiv al rotației lor optice. Așa de ex., *fructoza* naturală, înrudită configurativ cu *d*-glucoza, se nota *d*-fructoză, deși această monozaharidă este puternic levogiră. Pentru a evita confuziile (cum literele *d* și *l* se mai foloseau și pentru a desemna sensul rotației), vechile notații au fost înlocuite prin *D* și *L*. Sensul efectiv al rotației se notează (când este necesar) cu (+) și (-). Notația astăzi în vigoare este, de exemplu : *D*(+)-glucoză, *D*(-)-fructoză etc.

Glucoza cu cei patru atomi de carbon asimetrici ai ei, este o substanță prea complicată pentru a servi ca standard al unor serii sterice și, de fapt, s-au și produs, în acest sistem, unele interpretări ambigue. După propunerea lui M. A. Rosanoff (1906), un etalon mult mai potrivit pentru stabilirea de înrudiri configurative este *glicerinaldehida*, un compus cu un singur atom de carbon asimetric, ce poate suferi numeroase transformări chimice. Sistemul lui Rosanoff constă în aceea că atribuie glicerinaldehidei dextrogire, numită acum *D*(+)-glicerinaldehidă, pe aceea din cele două formule posibile, în care grupa OH apare în dreapta, atunci când tetraedrul este orientat cu grupa CHO în sus și grupa CH₂OH în spate. Glicerinaldehidei levogire, *L*(-)-glicerinaldehidei, îi revine firește formula enantiomorfă (imaginea de oglindire).

Se redau mai jos formulele de configurație, formulele de configurație schematizate și formulele de proiecție ale celor două glicerinaldehide.

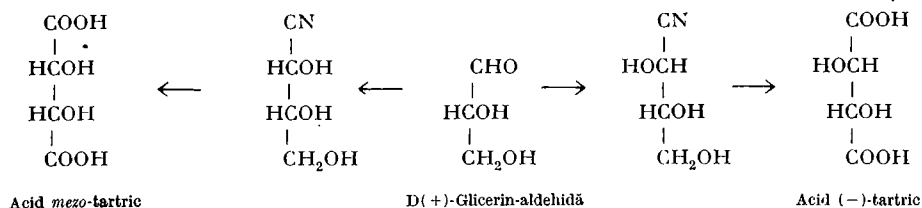


După cum se știe (I, pag. 23), în formulele de configurație schematizate, diagonala punctată reprezintă muchia din spate a tetraedrului, iar cea plină muchia din față. Grupele H și OH ies deci din planul hirtiei, spre cititor. Formulele de proiecție, mai simple, au dezavantajul de a nu

reprezenta explicit proeminența grupelor H și OH, deși aceasta este inclusă în convenția de folosire a acestor formule. Se va mai observa că, în timp ce formulele de configurație pot suferi orice fel de mișcări de translație și rotație în spațiu, formulele de proiecție, reduse la două dimensiuni, nu pot fi rotite în spațiu, fără a și schimba semnificația.

Pentru a stabili înrudirea configurativă între două substanțe, metoda cea mai sigură este de a le transforma una în alta, prin reacții în care nu are loc nici o substituție a vreuneia din grupele legate de carbonul asimetric. În modul acesta se evită pericolul unei inversii Walden. Se ajunge astfel la definirea a două *serii sterice*, seria D cuprinzând substanțe cu aceeași configurație ca D-glicerin-aldehida și seria L, cuprinzând substanțe înrudite în mod asemănător cu L-glicerin-aldehida. Astfel, prin oxidarea D-glicerin-aldehidei se obține acidul corespunzător, care este levogir și se va numi deci *acidul D(-)-glicerice*.

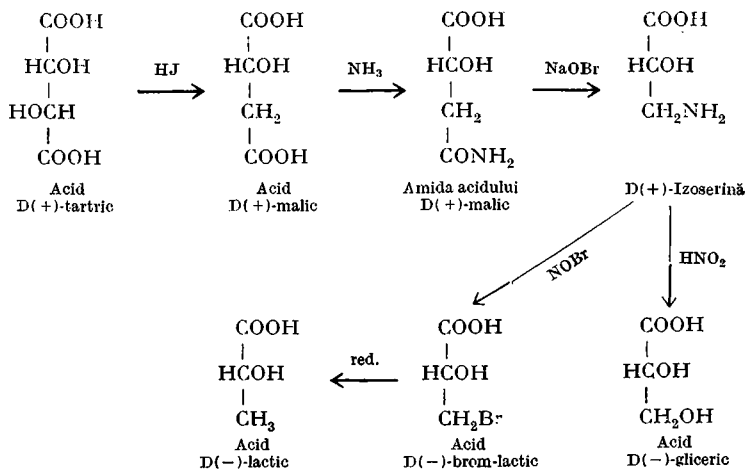
O importanță deosebită are configurația acidului tartric. Aceasta a fost stabilită pornindu-se de la D-glicerin-aldehidă care, tratată cu acid cianhidric, se transformă într-un amestec de două cianhidrine izomere (fiindcă se creează un nou atom de carbon asimetric, v. pag. 135). Prin hidroliză urmată de oxidarea acestora, se formează un amestec de acid *mezo*-tartric (inactiv prin compensație intramoleculară și deci fără importanță pentru considerațiile de față) și de acid (--)-tartric (A. Wohl, 1917) :



Odată stabilită configurația acidului tartric levogir în raport cu aceea a D-glicerin-aldehidei (și bine înțeles, odată cu aceasta, și configurația antipodului optic, acidul tartric dextrogir natural) a devenit posibilă stabilirea înrudirii configurative cu monozaharidele, căci o serie de monozaharide, printre care și (+)-glucoza, se transformă prin oxidație și prin alte reacții în acid (-)-tartric. S-a constatat astfel concordanța dintre cele două sisteme configurative, unul bazat pe D-glucoză, celălalt pe D-glicerin-aldehidă.

Ca o consecință a înrudirii, formulată mai sus, între D(+)-glicerin-aldehidă și acidul (-)-tartric s-a admis cîtva timp că acest acid face parte din seria D. Această concluzie era inexactă. Într-adevăr, pe baza altor transformări (în condiții ce de asemenea exclud inversii Walden) se constată o înrudire configurativă între acidul tartric dextrogir natural și acidul D(-)-glicerice, care, după cum s-a arătat mai sus,

se poate obține direct din D-glicerin-aldehidă, prin oxidare (K. Freudenberg):



Rezultă, din această succesiune de reacții, că acidul tartric dextrogir natural aparține seriei D (și tot seriei D aparțin, după cum se vede, acidul (+)-malic, nenatural, și acidul (-)-lactic).

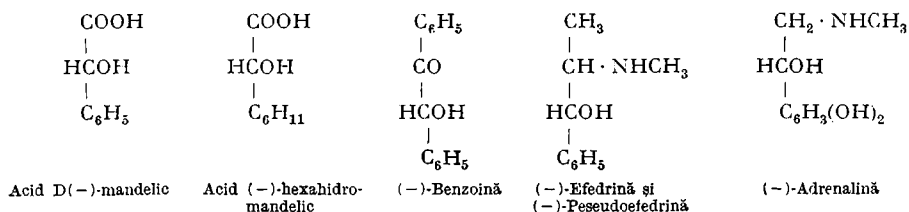
Justețea încadrării acidului (+)-tartric în seria D iese în relief dacă ne amintim că cei doi carboni asimetrici ai acestui acid au configurație identică (I, pag. 24). Desființându-se asimetria unuia dintre acești atomi asimetrici (la trecerea acidului (+)-tartric în acidul (+)-malic formula mai sus) apare clar că atomul asimetric rămas nu poate avea decât tot configurația D.

Încadrarea greșită (dar menținută încă în unele tratate moderne) a acidului (-)-tartric în seria D provine dintr-o confuzie, anume din neobservarea faptului că grupa COOH a acidului (-)-tartric corespunde grupei CH₂OH a D-glicerin-aldehidei (v. formulele pag. 149), în timp ce grupa COOH a acidului D(-)-glicerit corespunde grupei CHO a glicerin-aldehidei. Grupa asimetrică CHO din acidul (-)-tartric are deci o configurație inversă aceleia a grupei CHOH din acidul D(-)-glicerit (formulele lor de proiecție trebuind rotite în plan spre a coincide configurativ); acidul (-)-tartric aparține prin urmare seriei L.

Este important să se remarce că încadrarea compușilor optic activi, în două serii, D sau L, nu este nicidecum impusă de o lege naturală, ci este rezultatul unei convenții (de altfel foarte utilă pentru scopuri de clasificare). Criteriile de încadrare a substanțelor, în una din cele două serii, sînt altele în diferitele clase de substanțe. Astfel, în clasa acizilor α-substituiți (hidroxi-acizi, halogeno-acizi și amino-acizi) se ia ca bază a clasificării centrul de asimetrie vecin cu grupa carboxil, în timp ce, în clasa monozaharidelor (v. acolo), din motive bine fondate, baza clasificării o constituie centrul de asimetrie cel mai depărtat de grupa carbonil.

2. *Metoda comparației optice.* Un alt procedeu pentru stabilirea configurațiilor relative ale compușilor optic activi se bazează pe studiul sistematic al schimbărilor sensului și mărimii rotației optice produsă de anumite modificări ale structurii (L. A. Ciugaev, începînd din 1898;

C. S. Hudson, 1909 ; G. W. Clough, 1914 ; K. Freudenberg, 1924 ; P. A. Levene, 1925). Astfel s-a observat că rotația optică a D- α -hidroxi-acizilor suferă o deplasare spre dreapta, când aceștia sînt transformați în esteri și o deplasare în același sens, mai pronunțată, când sînt transformați în amide. În modul acesta s-a putut stabili că acidul mandelic natural (din amigdalină), deși puternic levogir, are aceeași configurație ca acidul (-)-lactic și acidul (-)-glicerol și face deci parte, ca și aceștia, din seria D. Aceeași configurație la grupa CHOH au și cîteva alți compuși, care se înrudesc cu acidul (-)-mandelic prin reacții în care nu intervin inversii Walden, de ex :



Aplicată la un amino-acid natural, (+)-alanina, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$, metoda aceasta a dus la concluzia (verificată și pe altă cale, v. „Amino-acizii”) că acest compus are aceeași configurație ca acidul L(+)-lactic (acidul lactic din carne, v. pag. 112). Alanina naturală, este deci L(+)-alanina. Cîteva din datele care au servit în această comparație optică sînt reproduse în alăturata tabelă.

T a b e l a 9

Stabilirea configurației alaninei prin comparație cu acidul L(+)-lactic

Derivați	Acid L(+)-lactic	(+)-Alanină	(-)-Alanină
Amida derivatului O- sau N-benzoilat	+ 120°	+ 70°	- 70°
Esterul etilic al derivatului O- sau N-benzoilat	+ 49°	+ 12°	- 12°
Esterul etilic al derivatului O- sau N-acetilal	- 76°	- 74°	+ 74°
Esterul etilic al derivatului O- sau N-p-toluen-sulfonat	- 129°	- 78°	+ 78°

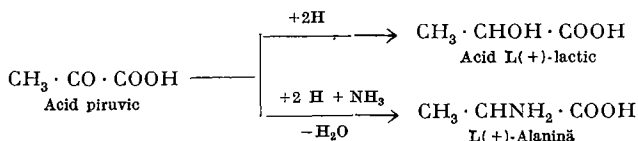
În sfîrșit, mai trebuie menționat că, în urma cunoașterii mecanismului inversiei Walden, se poate folosi chiar această reacție pentru determinarea configurației. Cînd, de ex., un compus optic activ suferă o substituție la carbonul asimetric și determinările de viteză de reacție arată cinetică de ordinul II, se poate afirma cu certitudine că produsul de reacție are configurația inversă față de aceea a substanței inițiale.

3. *Metoda biochimică.* După cum s-a arătat în alt loc (pag. 131) culturile de *Penicillium glaucum* atacă numai unii izomeri optici din clasa hidroxi-acizilor lăsînd antipozii respectivi neschimbați. S-a constatat că toți antipozii atacați aparțin seriei D. Metoda poate fi deci folosită

pentru a stabili apartenența unui hidroxi-acid în una din seriile sterice (dar ea trebuie aplicată cu prudență, căci bacteriile și mucegaiurile se adaptează uneori și antipozilor).

În natură se găsesc enzime (glicozidaze) care hidrolizează numai α -glicozide, iar altele numai β -glicozide. Această specificitate a enzimelor este de mare folos în stabilirea configurației anumitor zaharuri, după cum se va arăta mai departe (v. „Oligozaharide”).

Sintezele enzimatice decurg și ele stereospecific. Astfel țesuturile vii (ficat, rinichi) transformă reductiv acizii α -cetonici în α -hidroxi-acizi, iar în prezența amoniacului, în α -amino-acizi, de ex. :



4. *Configurația absolută a acidului tartric.* După cum s-a arătat înainte, analiza obișnuită a cristalelor, cu raze X, nu permite să se determine configurația absolută a unui antipod optic, dar acest lucru devine posibil printr-o modificare adecvată a metodei (I, pag. 24). În figura 8 *a* este redată configurația absolută a acidului (+)-tartric natural, așa cum ea rezultă din analiza cristalului de tartrat de sodiu și rubidiu cu raze X (după J. M. Bijvoet, 1951); fig. 8 *b* reprezintă configurația convențională,

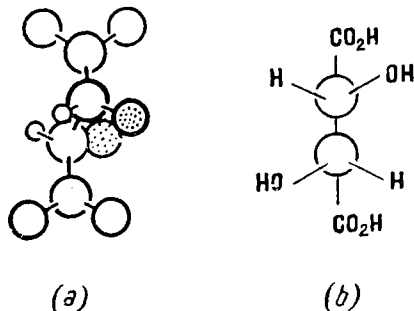
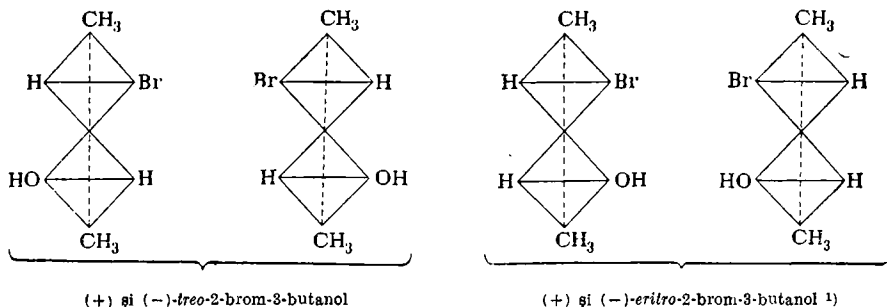


Fig. 8. Configurația absolută a acidului tartric.

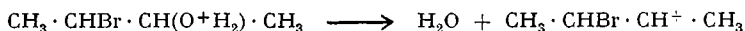
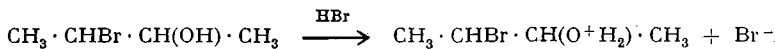
așa cum rezultă prin rotația în jurul legăturii simple C—C. După cum se vede, configurația acidului (+)-tartric este identică cu configurația dedusă pentru acest acid pe baza convenției Rosanoff-Fischer. Prin urmare, toate configurațiile stabilite pe baza acestei convenții sînt configurații absolute.

Efecte de vecinătate în reacții de substituție. S-a arătat mai sus (pag.145) că vecinătatea unei grupe „protectoare” la atomul de carbon vecin cu atomul la care are loc o substituție prin mecanism unimolecular, duce la o reacție „anormală”, adică o reacție de substituție fără inversie Walden. Un număr mare de asemenea reacții au fost studiate mai tîrziu (de S. Winstein, D.J. Cram și colaboratorii lor, după 1939). Vom menționa ca exemplu o reacție a 2-brom-3-butanolului,

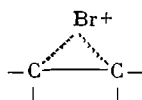
$\text{CH}_3 \cdot \text{CHBr} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_3$, un compus care poate exista în patru forme diastereoizomere, formînd două perechi de antipozii optici (doi racemici) :



Prin tratarea 2-brom-3-butanolului cu HBr sau cu PBr_3 se obține 2,3-dibrom-butanul și anume : pornind de la forma *treo* racemică, se obține dibrom-butan racemic ; pornind de la forma *erythro* racemică, se obține *mezo*-dibrom-butan. Prin urmare, în ambele cazuri, atomul de carbon la care s-a înlocuit HO prin brom și-a păstrat configurația. Dacă reacția ar fi avut loc prin intermediul unui cation organic, după schema curentă :



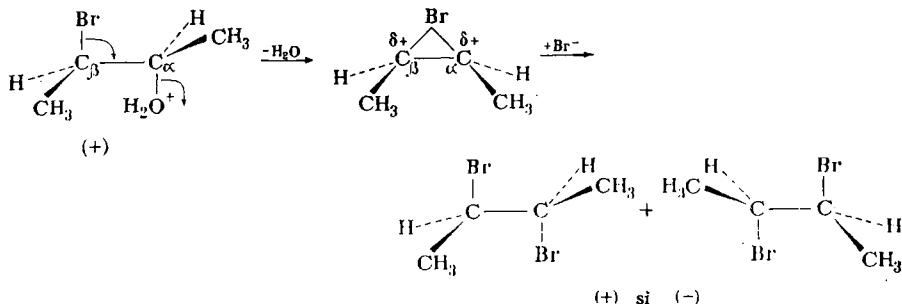
ar fi trebuit să rezulte un amestec de părți egale de *mezo*- și (\pm)-dibrom-butan, căci un carbocation de tipul formulat are configurație plană la atomul purtător de sarcină. Aceasta ne obligă să admitem că acest carbocation nu apare liber, ci orbitalul în curs de a fi părăsit de grupa HO este umplut progresiv de electronii neparticipanți ai atomului de brom vecin, astfel încît se formează un intermediar ciclic, un *ion de bromoniu*. În acest intermediar sarcina pozitivă este egal repartizată între cei doi atomi de carbon (despre originea acestei teorii v. pag. 165) :



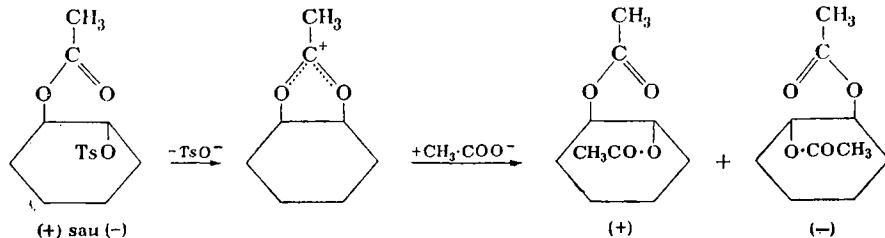
Simetria ionului de bromoniu este dovedită de o experiență analogă celor descrise mai sus, dar în care se pornește de la unul dintre izomerii optic activi ai *treo*-2-brom-3-butanolului. Se obține 2,3-dibrom-butan *racemic*. Aceasta înseamnă că, în ultima etapă a reacției, ionul Br^-

¹⁾ Termenii *erythro* și *treo* provin din chimia monozaharidelor și se aplică compușilor cu doi carboni asimetrici adiacenți, posedînd cîte două grupe identice sau mult asemănătoare la atomii asimetrici (în exemplul discutat aici : H și H , CH_3 și CH_3). Se aplică prefixul *treo* compușilor cu configurație analogă aceleia a aldotoetrozei numită *treoză*; prefixul *erythro* corespunde configurației diastereoizomerului respectiv, *eritroza* (v. pag. 241).

se leagă cu egală probabilitate de ori care din cei doi atomi de carbon. Urnătoarele formule de configurație arată mersul acestei reacții :

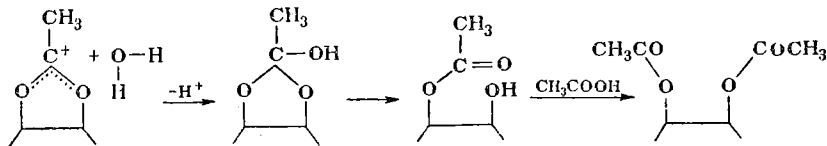


Vom mai menționa, ca exemplu, un efect de vecinătate produs de grupa acetoxi (după S. Winstein). Esterul mixt al *trans*-1,2-ciclohexan-diolului cu acid acetic și acid *p*-toluen-sulfonic, suferă acetoliză când este încălzit în soluție de acid acetic perfect anhidru, dând *trans*-diacetoxi-ciclohexan. În aparență grupa *p*-toluen-sulfonil-oxi este înlocuită fără inversie Walden. Totuși, această interpretare nu este satisfăcătoare căci, pornind de la unul din izomerii optici (+) sau (-) ai esterului mixt inițial se obține *trans*-diacetoxi-ciclohexan racemic. Cea mai plauzibilă explicație este formarea unui intermediar ciclic, cu caracter de ion pozitiv, care reacționează cu acid acetic sau cu ioni de acetat. Atacul acesta se produce cu egală probabilitate la oricare din cei doi atomi de carbon ai ciclului ; în consecință se formează ambii izomeri optici ai esterului final. Măsurătorile cinetice arată că dispariția activității optice are loc cu aceeași viteză ca formarea acidului *p*-toluen-sulfonic ($Ts = p\text{-CH}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) :



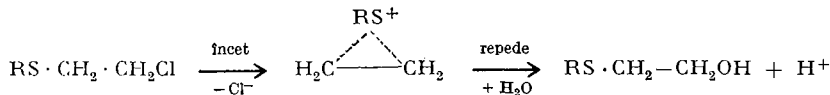
Se va observa că la formarea intermediarului ciclic, prin atac din spate asupra atomului de carbon ducând la eliminarea grupei TsO, se produce o inversie Walden. În reacția intermediarului ciclic cu ionul de acetat se produce o nouă inversie Walden, revenindu-se astfel la configurația inițială.

Mersul stereochemic al reacției descrisă mai sus poate fi complet schimbat dacă acidul acetic folosit pentru acetoliză conține urme de apă. În cazul acesta se obține *cis*-diacetoxi-ciclohexanul pur. Cu mare probabilitate se formează același intermediar ciclic ca în primul caz, dar acesta reacționează cu apa (un reactant mult mai nucleofil decât acidul acetic) dând întâi un orto-ester și apoi un *cis*-monoacetoxi-glicol, care în sfârșit se esterifică cu acidul acetic :

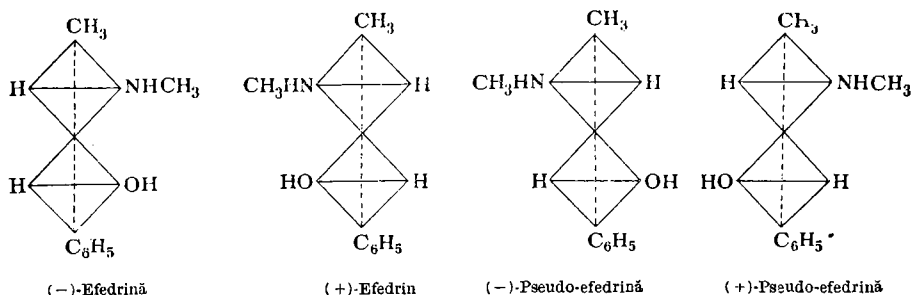


În anumite cazuri, o grupă cu electroni neparticipanți contribuie efectiv la eliminarea anionului, de la atomul de carbon vecin, accelerând mult reacția (formarea ciclului furnizează

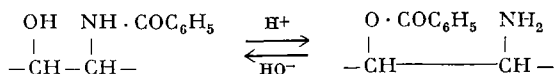
energia necesară ionizării). Un caz cunoscut este hidroliza diclor-dietil-sulfurii (iperită; v. I, pag. 417) și a altor compuși similari. Reacția aceasta are loc cu o viteză neobișnuit de mare și nu este accelerată de alcalii și nici nu este catalizată de ionii de argint. Mecanismul admis astăzi pentru reacțiile de acest tip comportă formarea unui ion ciclic intermediar:



Efecte de conformație. Cercetările în această direcție, în special lucrările lui G. Fodor (începând din 1949), au condus la descoperirea că mersul anumitor reacții nu este influențat numai de configurația sterică, ci și de *conformația* moleculelor (despre această noțiune v. I, pag. 197). Ca exemplu vom menționa comportarea în reacții a unui alcaloid, *efedrina* (v. acolo). Prin metode clasice (K. Freudenberg) se stabilise că acest compus există în două forme *eritro* și două forme *treo*, diastereoizomere:

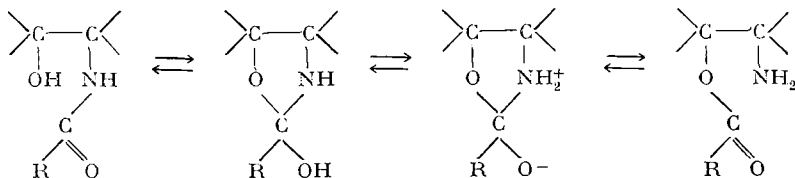


La derivații acilați ai acestor compuși (și la alți 1,2-diamino-alcooli, cum este nor-efedrina, cu NH_2 în loc de NHCH_3 , precum și la 1,2-diamino-ciclopentanoli și ciclohexanoli) s-a observat o curioasă reacție de migrare a grupelor acil de la azot la oxigen, în cataliza acidă, și invers, de la oxigen la azot, în cataliza bazică:



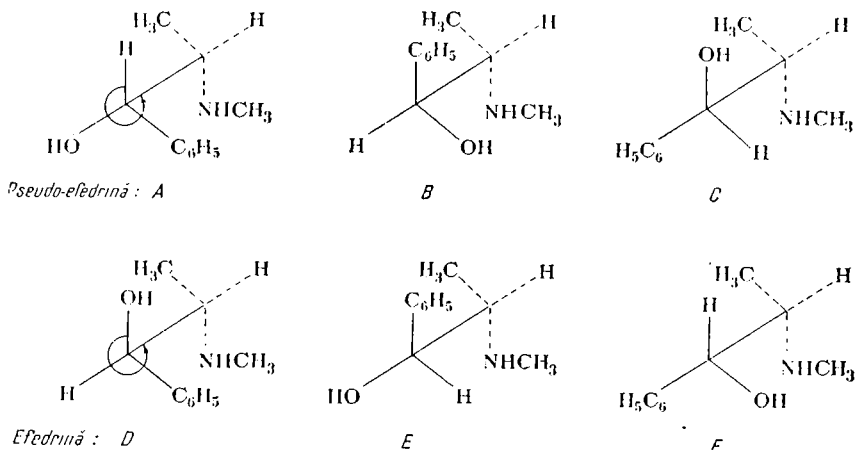
Prin aplicarea acestei reacții la diferiții diastereoizomeri din această clasă, s-a constatat că migrarea $\text{N} \rightarrow \text{O}$ a acilului se produce extrem de repede la (\pm)-pseudo-efedrină (și la (\pm)-nor-pseudo-efedrină) și foarte încet la (\pm)-efedrină (și la (\pm)-nor-efedrină). Reacția poate fi folosită pentru a separa efedrina de pseudo-efedrină, ceea ce nu reușește decât greu prin metodele obișnuite.

Mecanismul acestei reacții comportă, fără îndoială, un intermediar ciclic (care reacționează apoi cu ionii H^+ sau HO^- într-un mod ușor de imaginat):

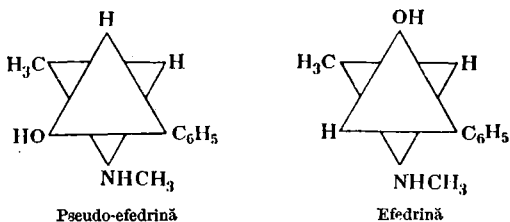


Este evident că un asemenea intermediar ciclic va fi stabil numai atunci când grupele OH și NH_2 sînt orientate paralel (sau *cis*). Cele trei conformații stabile ale pseudo-efedrinei și

ale efedrinei (comparați cu conformațiile stabile, „intercalate”, ale etanului, I, pag. 68) se reprezintă astfel :



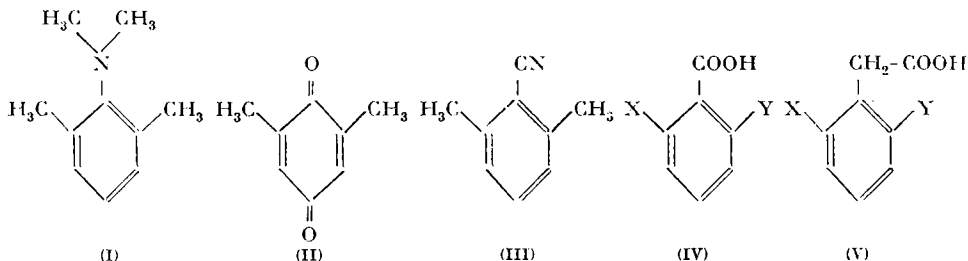
Cercetările acestea au dus la concluzia că în compuşii de tipul efedrinei rotația în jurul legăturii C—C centrale nu este liberă ci restrinsă, așa că una dintre conformațiile posibile este mai stabilă decât celelalte. Din faptul că pseudo-efedrina dă ușor reacția de migrare $N \rightarrow O$ a acilului, s-a dedus că acest diastereoizomer poate avea una din cele două conformații în care grupele HO și $NHCH_3$ sunt în poziția *cis* (A sau B); efedrina care dă greu această reacție, nu are conformație *cis* (F). Se admite că stabilitatea unei conformații de acest tip este determinată de grupele alchil, mai voluminoase, din moleculă, C_6H_5 și CH_3 , care tind să adopte pozițiile cele mai depărtate, *trans*. Conformațiile cele mai stabile trebuie să fie deci A și D. Pentru claritate, aceste conformații se mai formulează și în alt mod (W. J. Close) :



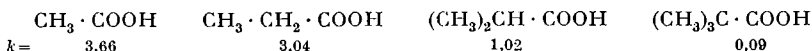
Este astăzi dovedit că sintezele asimetrice parțiale, de tipul celor realizate de McKenzie pornind de la esterii ai acidului fenil-glioxilic cu alcooli optic activi sint datorite unor efecte, de conformație ale acestor esterii. (v. pag. 137).

Împiedicare sterică. 1. Prezentarea istorică a fenomenului. Se știe de mult că prin introducerea de atomi sau de grupe, în imediata vecinătate a unui centru de reacție dintr-o moleculă, reactivitatea acestuia poate fi mult micșorată sau chiar complet inhibată. Prima observație, în acest sens, a fost aceea că *o,o'*-dimetil-N-dimetil-anilina (2-N-dimetil-1,3-xilidina, formula I) nu formează o sare cuaternară de amoniu când este tratată cu iodură de metil (A. W. Hofmann, 1872). De asemenea, derivații benzochinonei conținând doi substituenți în pozițiile *orto* (II), nu formează decât o monoximă, iar cei tetrasubstituiți nu formează deloc oxime (F. Kehrman, 1888).

Benzonitrili substituți în mod similar (III) și benzamidele corespunzătoare opun o rezistență neobișnuită reacției de hidroliză (A. Claus, 1891). Acizii benzoici *orto*-disubstituți (IV) nu se pot esterifica prin metoda obișnuită, a fierberii cu un alcool și un catalizator acid, când X și Y sînt CH₃, Cl, Br, J și NO₂ (dar se esterifică aproape normal cînd sînt substituți cu HO și F). Esterii acestor acizi, odată obținuți, se saponifică extrem de greu prin fierbere cu alcalii. Substituenții care împiedecă sau întîrzie reacția de esterificare, cînd se află în *orto* față de carboxil, nu produc un asemenea efect cînd sînt situați în pozițiile *meta* sau *para*. Derivații acidului fenil-acetic substituți în mod similar (V) se esterifică și se saponifică cu viteză normală (V. Meyer, 1894).

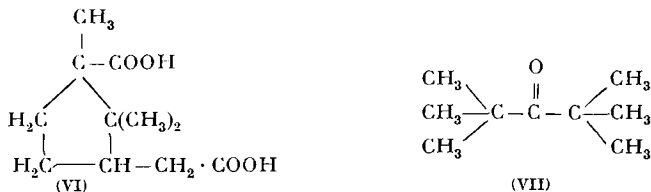


Observații similare au fost făcute și în seria alifatică. Acizii carboxilici cu catene ramificate se esterifică, iar esterii lor se hidrolizează cu atît mai încet cu cît numărul grupelor alchil din poziția α față de carboxil este mai mare (N. Menșutkin, 1880) :



(k reprezintă constanta de viteză a reacției de esterificare, în soluție etanolică 1 *n* de HCl, la 14,5, după Th. Reicher, 1885).

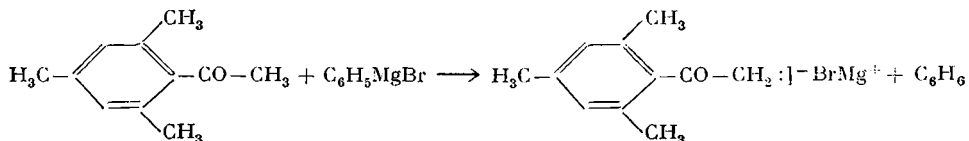
Acidul homocamforic (VI) se esterifică mult mai repede la carboxilul primar decît la cel terțiar; diesterul, odată obțînut, se saponifică mai ușor la carboxilul primar și foarte greu la cel terțiar :



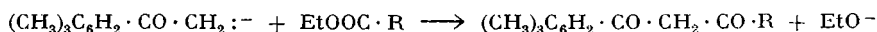
Hexametil-acetona (VII) nu formează o cianhidrină, oximă, nici hidrazonă. Cetone mai puțin ramificate, cum sînt pentametil-acetona și camforul, formează oxime cu viteză de reacție mică, dar nu reacționează cu acidul cianhidric.

În cursul timpului s-a observat, la multe substanțe cu catene ramificate sau inele *orto*-substituite, încetinirea sau chiar completa dispariție a reacțiilor normale ale grupelor funcționale. S-a arătat, în alt loc, întîrzierea produsă de substituenții *orto* în substituția aromatică (pag. 38).

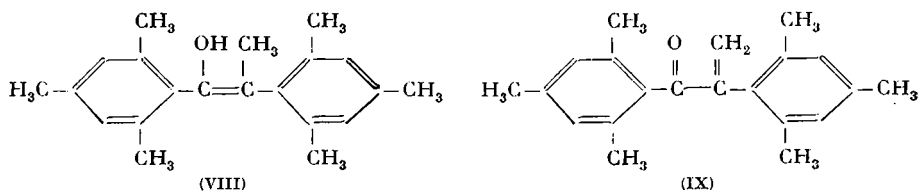
Vom mai menționa aici câteva „reacții împiedicate”. Astfel, metil-mesitol-cetona nu reacționează cu compușii organo-magnezieni prin adădire la grupa CO, în modul cunoscut. În schimb, împiedicarea sterică a acestei reacții scoate în evidență altă reacție: această cetona se comportă ca un acid slab, cedind un proton unei baze (R. C. Fuson, 1939):



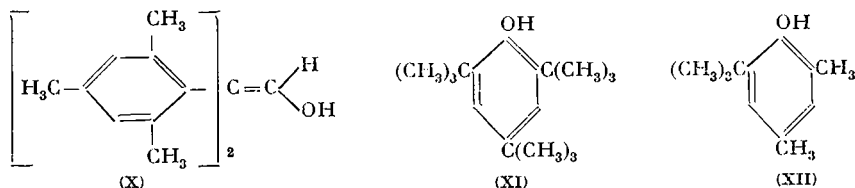
Anionul ce ia astfel naștere poate fi recunoscut prin reacțiile sale normale (v pag. 58.), de ex. funcționează ca o componentă metilenică în condensări de esteri:



Enolul cu formula (VIII), obținut prin reducerea cetonei (IX), are unele însușiri neobișnuite: el nu se dizolvă în hidroxid de sodiu și nu dă reacție de culoare cu clorură ferică; el decolorează însă apa de brom și se oxidează cu permanganat, regenerând cetona (IX). Structura enolului (VIII) s-a stabilit prin ozonoliză și cu ajutorul spectrului infraroșu.



Enolul (VIII) nu se izomerizează spontan în forma sa cetonică ci numai după fierbere îndelungată cu HCl în soluție metanolică. Forma cetonică nu poate fi retransformată în enol decât prin încălzire cu etoxid de sodiu în etanol, urmată de acidulare (R. C. Fuson). Un alt enol interesant, stabilizat prin împiedicare sterică, este alcoolul dimesitol-vinilic (X):



Fenolii substituiți cu alchili ramificați nu prezintă unele reacții caracteristice ale clasei fenolilor (și se numesc de aceea „criptofenoli”). Ca exemplu vom cita triterțiar-butil-fenolul (XI) care nu se dizolvă în KOH de 35% (în metanol-apă) și nu dă reacția cu clorură ferică (dar dă o combinație sodată cu sodiu dizolvat în NH_3 lichid și, de asemenea, dă reacția Zerevitinov). Dovadă că această inhibare a caracterului acid se datorește volumului mare al grupei terțiar-butil din poziția *orto* este faptul că fenolul (XII) se dizolvă în NaOH de 10%, în soluție apoasă.

2. Cercetătorii mai vechi au atribuit inhibarea sau întârzierea anumitor reacții, prin substituenți vecini, „umplerii spațiului” (F. Kehrman) din jurul centrului de reacție; se oprește astfel, prin *împiedicare sterică* (V. Meyer), accesul normal al reactantului la acest centru. (Un termen mai potrivit ar fi fost desigur acela de „întârziere sterică”). Concepția aceasta s-a dovedit cu timpul extrem de eficace.

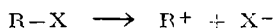
În sprijinul acestei teorii pledează faptul că efectul steric observat în anumite reacții (de ex. în formarea de săruri cuaternare de amoniu prin adădire de iodură de metil la dimetil-aniline *orto*-disubstituite; v. formula I) este cu atât mai puternic cu cât substituenții din pozițiile *orto* au un volum mai mare. Astfel atomii de fluor și grupele OH nu produc practic nici un efect steric, în timp ce substituenții cu volum mare, ca grupele CH₃ și C₆H₅, cauzează încetiniri considerabile ale reacțiilor.

Totuși, în perioada clasică, teoria împiedicării sterice a fost adesea pusă la îndoială, din cauză că multe fapte, în aparență, o contraziceau. Așa de ex., acizii benzoici *orto*-disubstituiți (formula IV) care, după cum s-a spus, nu se pot esterifica direct, pot fi ușor transformați în esteri dacă se tratează sărurile lor de argint cu ioduri de alchil reactive. Clorurile de benzil *orto*-disubstituite (formula IV cu CH₂Cl în loc de COOH) nu arată fenomene de împiedicare sterică analoge celor observate la acizii benzoici (IV). Acidul 2,4,6-trimetil-benzoic (acidul mezitoic), care nu se poate esterifica pe calea obișnuită, se esterifică însă imediat dacă este întâi dizolvat în acid sulfuric concentrat, în mare exces, și soluția obținută este apoi diluată cu metanol sau etanol. Esterul acestui acid, care după cum s-a mai spus se saponifică greu, se hidrolizează instantaneu la diluarea cu apă a soluției sale în acid sulfuric concentrat.

În general, în perioada clasică, nu se putea întotdeauna deosebi între influențele pur sterice și influențele electronice produse de substituenții vecini. Contradicțiile aparente, de felul celor menționate mai sus, se lămuresc fără excepție dacă se ține seama de mecanismul reacțiilor respective.

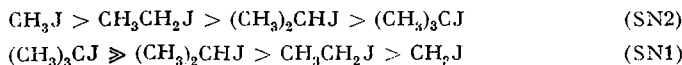
3. Împiedicarea sterică este (în majoritatea cazurilor) un fenomen cinetic, căci ceea ce se observă este micșorarea vitezei de reacție a unor compuși substituiți, în raport cu viteza de reacție (în condiții comparabile) a unei substanțe de bază, nesubstituită. În consecință, interpretarea fenomenului pe baze geometrice nu trebuie să se limiteze la moleculele inițiale și finale (care determină starea de echilibru) deci la un aspect termodinamic al fenomenului, ci ea trebuie extinsă la starea de tranziție (care determină viteza de reacție). Geometria acesteia poate fi mult deosebită de a moleculelor reactante. Acest lucru nu a devenit posibil decât după ce s-a cunoscut mecanismul inversiei Walden și rolul jucat de starea de tranziție în mersul reacțiilor chimice. Se poate prevedea că se va produce o întârziere sterică, atunci când îngrămădirea de atomi (energia de compresie) în starea de tranziție a reacției considerate este mai mare decât în starea de tranziție a reacției luate ca termen de comparație (Hughes și Ingold, 1941).

Un prim rezultat al acestui nou mod de a privi lucrurile este constatarea că reacțiile cu mecanism unimolecular (de exemplu cele cu mecanism SN1) nu prezintă fenomenul de împiedicare sterică. În acest mecanism, stadiul esențial, determinant de viteză, este, după cum se știe, heteroliza (ionizarea) compusului inițial :



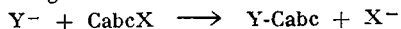
Forțele de solvatare, care intervin în acest proces (I, pag. 152), acționează la distanțe relativ mari și nu sînt influențate de grupele vecine.

a. S-a arătat în alt loc că viteza reacțiilor de hidroliză, alcooliză etc. a halogenurilor de alchil variază cu natura alchilului în ordine opusă, în reacțiile cu mecanism SN1 și SN2 (I, pag. 357) :



În același loc s-au discutat efectele electronice care determină aceste variații ale vitezelor de reacții. Vom considera acum efectele sterice ce intervin în reacțiile de acest tip.

Într-o reacție de forma generală :



starea de tranziție este reprezentată prin fig. 9, din care reiese configurația plană a grupeii Cabc. Fig. 10 reprezintă, într-o formă mai puțin schematizată (după Evans), configurația acestei

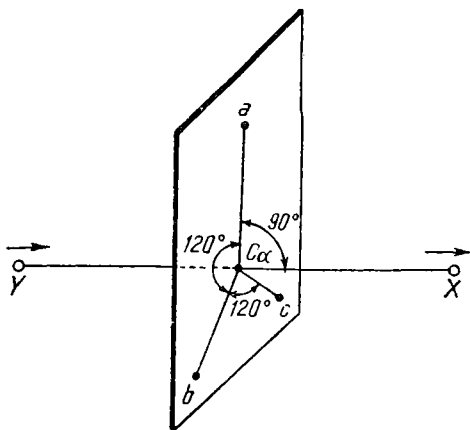


Fig. 9. Starea de tranziție în substituția nucleofilă bimoleculară.

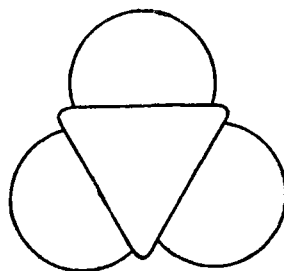


Fig. 10. Configurația stării de tranziție a grupeii metil.

grupe pentru cazul cînd a, b și c sînt atomi de hidrogen (grupa CH_3), iar fig. 11, pentru cazul cînd a, b și c sînt grupe metil (grupa $C(CH_3)_3$). Este evident că iodura de metil va reacționa

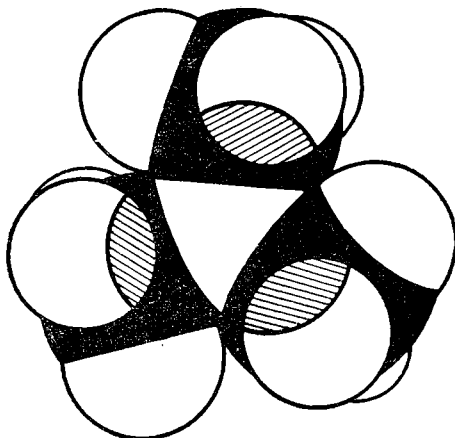
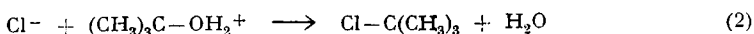
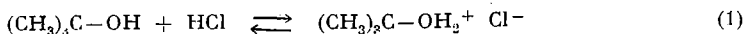


Fig. 11. Configurația stării de tranziție a grupeii *terț*-butil. Partea hașurată reprezintă interferența dintre un ion de clor incident și atomii de hidrogen din grupa *terț*-butil; reacția de tip SN_2 este deci imposibilă.

fără împiedicare sterică (și deci mecanismul SN_2 este posibil aici). Porțiunile hașurate din fig. 11 reprezintă interferența dintre ionul de clor și atomii de hidrogen din grupa

terțiar-butil, în starea de tranziție (ipotetică) a unei reacții de tip SN₂, cum este reacția (2) de mai jos :

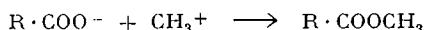
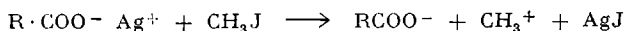


Este evident că o asemenea reacție nu este posibilă, fiindcă ionul de clor nu se poate apropia de carbonul central, pînă la distanța de tranziție, din cauza forțelor de compresie prea mari exercitate de atomii de hidrogen ai grupelor metil. În realitate, halogenurile alchililor terțieri nu reacționează după mecanismul SN₂ ci după mecanismul SN₁, după cum s-a mai spus.

b. Halogenurile de neopentil, $(\text{CH}_3)_3\text{C}\cdot\text{CH}_2\text{X}$, reacționează în mod anormal în reacțiile de hidroliză și alcooliză, după cum s-a arătat pe larg înainte (I, pag. 340). Starea de tranziție în acest caz este reprezentată printr-o schemă analogă celeia din fig. 9, în care a este $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, iar b și c sînt H. Prin construirea unui model la scară se constată că împiedicarea considerabilă observată în această reacție se datorește interferenței reactantului cu una din grupele CH_3 (v. locul citat). De aceea, reacțiile cu mecanism SN₂ sînt mult întîrziate, la acești compuși ; în schimb reacțiile cu mecanism SN₁ duc la o transpoziție intramoleculară (I, pag. 370 și 375).

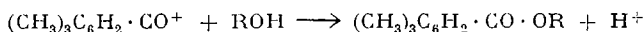
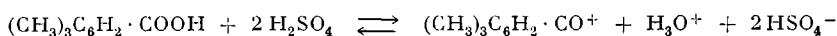
c. Ținînd seamă de mecanismele de reacție se explică, în mod natural, și cele mai multe dintre „contradicțiile” observate de autorii mai vechi.

Astfel s-a arătat mai sus că acizii benzoici *orto*-disubstituiți (IV), nu se pot esterifica pe calea obișnuită (din cauza compresiei considerabile în starea de tranziție, v. I, pag. 659), dar se pot transforma ușor în esteri prin tratarea sării lor de argint cu halogenuri de alchil. Mecanismul în acest caz este :



și prin urmare nu se produce o reacție la atomul de carbon al carboxilului.

d. Faptul că acidul 2,4,6-trimetil-benzoic (acidul mezitoic) care nu se esterifică prin încălzire cu alcool și puțin acid sulfuric, se esterifică ușor dacă este întîi dizolvat în mult acid sulfuric concentrat, se datorește unei ionizări de tip special, ce are loc în soluție sulfurică din cauza împiedicării sterice a grupelor metil :

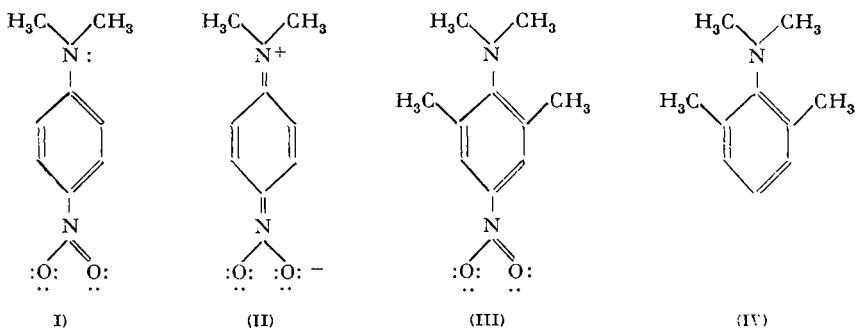


Această ionizare a fost dovedită prin măsurători crioscopice la soluțiile de acid mezitoic, în acid sulfuric concentrat (Hammett, 1937). Aceste măsurători dovedesc formarea a patru ioni în soluție (conform formulării de mai sus), în timp ce acizii carboxilici, neîmpiedicați steric, ionizează în acid sulfuric concentrat formînd numai doi ioni (I, pag. 169, ecuația XX).

4. *Suprimarea conjugării unei grupe funcționale cu nucleul aromatic, prin efectul steric al unei grupe vecine.* Anumite grupe funcționale, legate de un nucleu aromatic și conjugate cu acesta, pot fi deviate, prin introducerea de substituenți în pozițiile *orto*, de la poziția coplanară cu nucleul. Prin aceasta, conjugarea cu nucleul este suprimată într-o măsură mai mare sau mai mică. Acest *efect steric secundar* (v. și pag. 26) poate fi recunoscut prin variația proprietăților fizice și chimice ale moleculei, de ex. prin scăderea momentului electric.

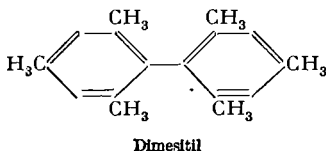
După cum s-a arătat în alt loc (I, pag. 87), momentul electric al compușilor aromatici *para*-disubstituiți este egal cu suma algebrică a momentelor celor doi compuși monosubstituiți corespunzători. Momentul electric al *p*-nitro-dimetil-anilinei, calculat în modul acesta, ar trebui să fie egal cu suma momentelor nitro-benzenului și al dimetil-anilinei ; deci $3,96 + 1,58 = 5,54$ D. Experimental s-a găsit valoarea 6,87 D, ceea ce dovedește că repartiția electronilor în moleculă este mai apropiată de aceea din formula (II), cu structură dipolară, decît de aceea din formula (I)

Prin introducerea de grupe metil în pozițiile *orto* față de grupa dimetil-aminică, momentul electric este mult micșorat. Astfel compusul cu formula (III) are un moment electric de numai 4,11 D (G. C. Hampson, 1937).



Efectul steric al grupelor metil, din poziția *orto* față de grupa dimetil-aminică, poate fi pus în evidență și prin metode chimice. Astfel, N-dimetil-*o*-toluidina nu cuplează decît greu, iar N-dimetil-xilidina (IV) nu cuplează deloc cu diazo-derivații aromatici, chiar cu cei reactivi cum este clorura de *p*-nitro-benzen-diazoni (Nenițescu și V. Vintu, 1944). Potrivit teoriei cuplării compușilor diazoici (I, pag. 495) reacția aceasta necesită o densitate mare de electroni, în poziția *para* a compusului aromatic care cuplează, și aceasta este furnizată de un efect de conjugare (+E) al grupei dimetil-aminice; în compusul (IV) acest efect este inhibat.

5. *Suprimarea rotației libere în jurul legăturii simple, prin grupe vecine.* După cum s-a arătat înainte (I, pag. 276), cele două inele benzenice ale difenilului sînt coplanare și coliniare; în jurul legăturii simple dintre cele două inele există rotație liberă. Prin introducerea de substituenți, în pozițiile *orto* față de această legătură, rotația liberă este împiedicată steric și compușii respectivi sînt scindabili în antipozii optici, prin metodele obișnuite (I, pag. 26). În difenilul nesubstituit se produce o conjugare între electronii π ai celor două inele; prin aceasta legătura dintre inele dobîndește un caracter parțial de dublă legătură. Aceasta se recunoaște prin apariția unei benzi caracteristice în spectrul de absorbție în ultraviolet al difenilului la cca. 2500 Å.



În spectrul dimesitilului, această bandă este absentă iar spectrul este mult asemănător cu al mesitilenei și diferit de al difenilului. Din cauza devierii din poziția coplanară, conjugarea între inele, în acest compus, nu mai este posibilă.

Stereochimia reacțiilor de adiție la legătura triplă. În prima epocă de dezvoltare a teoriei stereochemice se admitea, ca de la sine înțeles, că o reacție de adiție la tripla legătură trebuie să ducă la un compus olefi-

nic cu configurație *cis*. Se presupunea că una din legăturile ce compun tripla legătură se rupe, combinându-se cu reactantul, de ex. cu o moleculă de halogen :

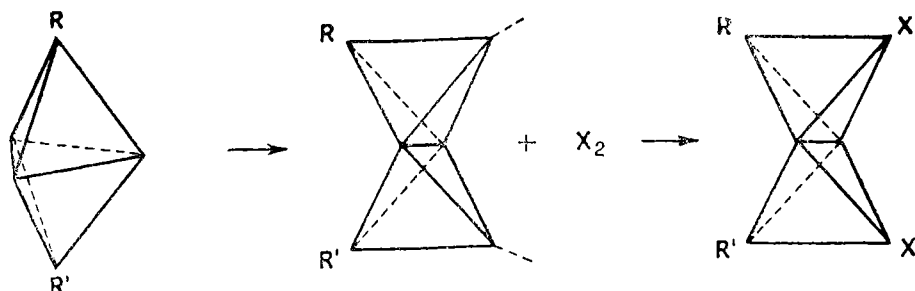


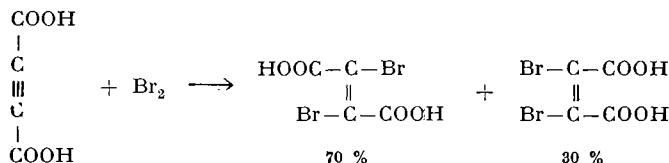
Fig. 12.

Reacția aceasta a fost chiar propusă (W. Wislicenus, 1887) ca o metodă sigură pentru identificarea izomerilor *cis-trans*. Așa de ex., se admitea că diclor-stilbenul, cu p. t. 143°, obținut prin adăția clorului la tolan (I, pag. 278) este izomerul *cis* :



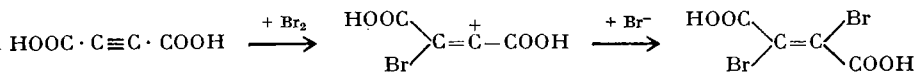
În consecință se credea că diclor-stilbenul, cu p. t. 63°, obținut prin eliminare de clor din tetraclor-difenil-etan, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CCl}_2\cdot\text{CCl}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_5$, nu poate fi decât izomerul *trans*.

Aceste concluzii „logice” s-au dovedit totuși greșite, în urma verificării experimentale. Prin adăția bromului la acidul acetilen-dicarboxilic se formează un amestec de mult acid dibrom-fumaric și puțin acid dibrom-maleic. Predomină deci adăția *trans* (A. Michael, 1892) :



În multe alte reacții de acest fel (cu mecanism heterolitic) s-a putut dovedi că adăția *trans* nu este numai posibilă, dar că ea predomină asupra adăției *cis*.

Mecanismul probabil al acestei reacții este, prin analogie cu adăția heterolitică a halogenilor la dubla legătură (I, pag. 159), un mecanism în doi timpi, cu formarea unui cation intermediar :



Hidrogenarea triplei legături poate fi efectuată fie într-un sens, fie în celălalt. *Reducerea chimică* (metale alcaline și amoniac lichid sau

ionul cromos în soluție apoasă) duce la *trans*-olefine; *reducerea catalitică* (H_2 și Pt sau Ni) duce exclusiv la *cis*-olefine. Această reacție din urmă prezintă interes practic considerabil, în special pentru preparare de izomeri *cis* ai acizilor nesaturați (I, pag. 642).

Stereochimia reacțiilor de adădire la legătura dublă. 1. După concepția stereochimică veche (v.mai sus) orice adădire la o dublă legătură ar trebui să aibă loc de aceeași parte a dublei legături și deci să fie o adădire *cis*. În consecință, după cum reiese din considerarea modelelor stereochimice sau a formulelor de configurație, izomerii *cis* trebuie să dea naștere unei forme *mezo*, inactivă prin compensație intramoleculară, iar izomerii *trans* unui racemic, scindabil în antipozii optici :

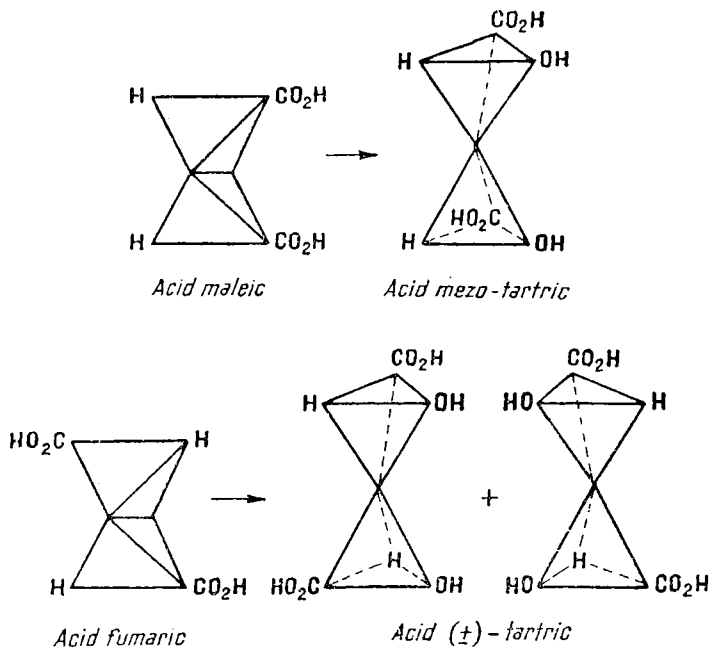
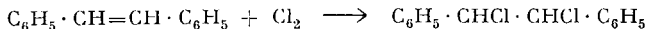


Fig. 13.

În realitate, în regulă generală, adădirea la dubla legătură se face în *trans* (A. Werner ; P. Pfeiffer, 1904). Astfel acidul maleic dă, prin adădire de brom, acid (\pm)-dibrom-succinic, în timp ce acidul fumaric dă acid *mezo*-dibrom-succinic. Se cunosc însă numeroase excepții de la această regulă ; cea mai cunoscută este oxidarea cu permanganat a acidului maleic (formulată mai sus) care duce la acidul *mezo*-tartric, în timp ce acidul fumaric trece, prin același tratament, în acidul (\pm)-tartric (pag.116).

Se observă de asemenea multe „anomalii”. Astfel, dacă se efectuează adădirea bromului la acizii maleic și fumaric, în soluție bazică (în care sînt prezenți ionii de maleat și de fumarat), se obțin, din ambii acizii, acidul *mezo*-

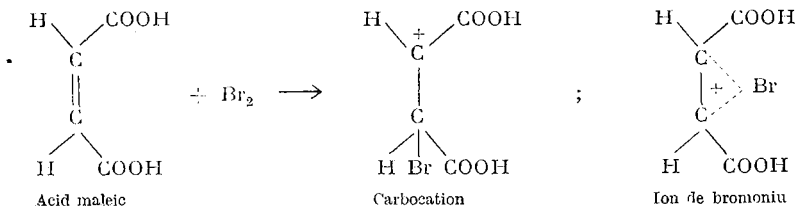
dibrom-succinic. (În mod analog reacționează și clorul). Așadar, la ionul de fumarat se produce o adiție *trans*, iar la ionul de maleat o adiție *cis*. Pe de altă parte, prin adiție de clor la *trans*-stilben, se obțin cantități aproximativ egale din izomerii *mezo* și racemic ai diclor-difenil-etanului :



În cazul acesta, adiția are deci loc, în *cis* și în *trans*, cu viteze aproximativ egale.

Toate faptele observate se explică, în mod satisfăcător, prin teoria electronică a reacțiilor, ținând seama de inversiile Walden ce însoțesc reacțiile respective.

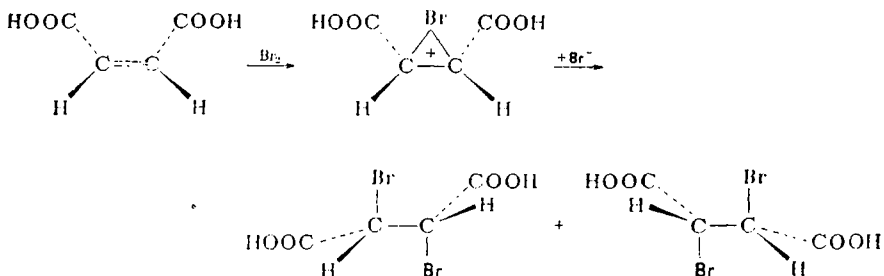
2. *Mecanismul reacției de adiție trans*. Vom considera întâi reacția de adiție a halogenilor, la izomeri *cis-trans*, de ex. la acizii maleic și fumaric, despre care s-a vorbit mai sus. Mecanismul reacției de adiție a halogenilor la dubla legătură olefinică este bine fundat pe o serie de fapte experimentale, ducând la o teorie ce a fost expusă în alt loc, fără a ține însă seamă de stereochimia reacției (I, pag. 159). Încercând să aplicăm această teorie la cazul de față, ajungem la următoarea reprezentare : reacția decurge în doi timpi ; se fixează întâi un ion de halogen pozitiv la unul din atomii de carbon ai dublei legături și se formează un carbocation. Acesta reacționează în stadiul al doilea cu ionul de brom negativ :



Carbocationul acesta ar trebui să aibă configurație plană la carbonul cu sarcină pozitivă și ar dispune de rotație liberă în jurul legăturii C—C centrale. Dacă acesta ar fi într-adevăr mersul reacției atunci intermediarii proveniți din acizii fumaric și maleic ar fi identici și produșii finali de reacție ar trebui să fie de asemenea identici. Reprezentarea aceasta este deci necorespunzătoare sau prea simplistă.

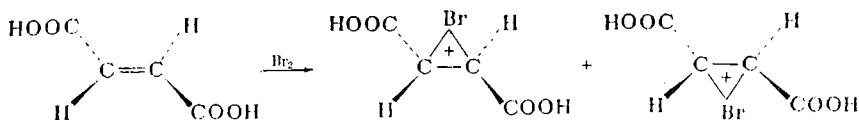
Faptul că acizii fumaric și maleic duc, prin adiție de brom, la produși de adiție stereoisomeri, dovedește că intermediarii, în cele două reacții sînt diferiți, și că ei își conservă configurația inițială la ambii atomi de carbon (și nu numai la unul, cum ar fi cazul în carbocation). Pentru a ține seamă de această condiție, se admite că după adiția primului atom de brom (pozitiv), la dubla legătură, nu se ajunge pînă la starea de carbocation formulată mai sus, ci acest atom de brom împlinește goul de electroni dela atomul de carbon vecin, prin una din perechile sale de electroni neparticipanți. Prin aceasta ia naștere un *intermediar ciclic*, cu caracter de *ion de bromoniu*, în care sarcina pozitivă este egal repartizată între ambii

atomi de carbon (I. R. Roberts și G. E. Kimball, 1937). Acest intermediar poate reacționa, cu egală probabilitate, la oricare din atomii de carbon, atacul ionului Br^- asupra sa producându-se din direcția opusă aceleia în care este fixat primul atom de brom (inversie Walden). În cazul acidului maleic, mersul stereochimic al reacției va fi deci (pentru claritate al doilea atom de brom, ce intră în moleculă, este tipărit gras):

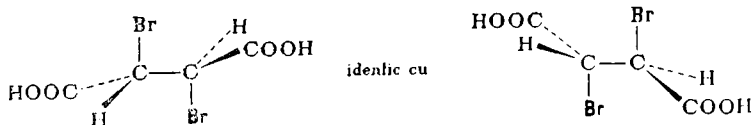


Intermediarul de mai sus are configurație *cis* (comparați cu acidul *cis*-ciclopropan-dicarboxilic, I, pag. 629). Prin reacție cu Br^- , acest intermediar va da deci un racemic.

În reacția de aditie a bromului la acidul fumaric, intermediarul are configurație *trans*:



În reacția cu ionul Br^- (de asemenea cu inversie Walden), la oricare din cei doi atomi de carbon, ia naștere acidul *mezo*-dibrom-succinic:



Intermediarii ciclici, de tipul discutat aici, se formează probabil în toate reacțiile de aditie ale halogenilor la dubla legătură olefinică, dar ei nu pot fi puși în evidență decit atunci cind produșii de reacție sînt asimetrici.

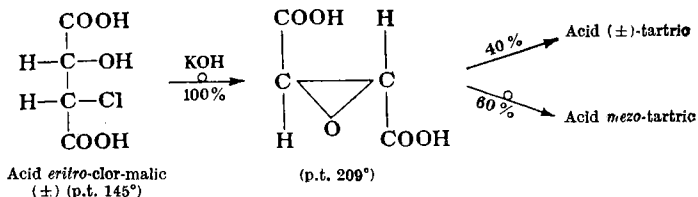
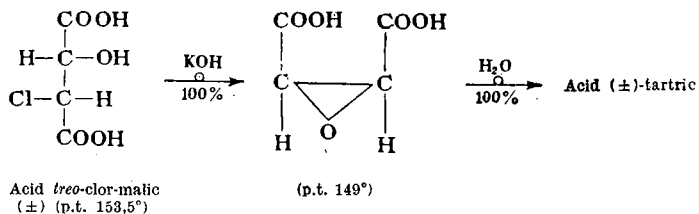
În formulele de mai sus, s-a admis că legăturile dintre brom și carbon, în intermediarul ciclic, sînt de tipul legăturii covalente; nu este însă exclus ca această legătură să fie de natură electrostatică (același caz ca la reacțiile de substituție cu păstrarea configurației prin intervenția unei grupe „protectoare” vecine; v. pag. 145).

Stabilitatea intermediarului ciclic determină proporția mai mare sau mai mică de racemic sau de formă *mezo*, în produsul de reacție (*stereospecificitatea reacției*). Faptul, semnalat mai sus, că anionii de maleat (spre deosebire de acidul maleic liber) dau, prin aditie de brom, acid *mezo*-dibrom-succinic, la fel ca ionii de fumarat, este datorit probabil respingerii dintre cele două grupe COO^- , care determină o transpoziție *cis-trans* a intermediarului provenit din maleat.

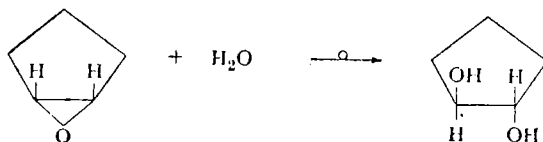
O asemenea transpoziție (reversibilă) este responsabilă probabil și pentru apariția racemicului și a formei *mezo*, în proporții aproximativ egale, la aditia clorului la stilben (v. mai sus).

Nestabilitatea intermediarului ciclic este mult accentuată, în acest caz, de grupele fenil vecine (cu efect +E). La olefinele din seria alifatică se constată însă o stereospecificitate perfectă a reacțiilor de adiție (v. pag. 170).

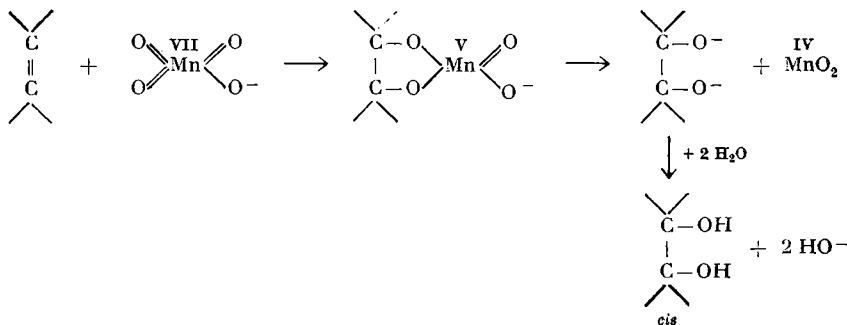
3. În legătură cu ipoteza (implicită) făcută mai sus, după care inelul intermediarului ciclic se deschide printr-o adiție *trans* (cu inversie Walden) este important faptul că inelul epoxizilor se deschide de asemenea prin adiție *trans*, după cum se vede din reacțiile de hidroliză ale celor doi acizi epoxi-succinici. Acești epoxi-acizi se formează din acizii clor-malici (prin eliminare de HCl de asemenea cu inversie Walden) (R. Kuhn, 1925) :



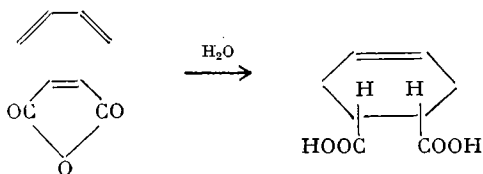
• În mod similar oxidul de ciclopentană trece prin hidroliză în *trans*-1,2-ciclopentandiol, scindabil în antipozii optici (J. Böeseken, 1920) :



4. *Adiții cis.* a. Oxidarea dublei legături cu permanganat (v. pag. 146) (la fel și cu apă oxigenată în prezență de tetroxid de osmiu, I, pag. 208) este o adiție *cis* (căci duce la *eritro* sau *mezo*-derivați, după cum s-a arătat). Mecanismul probabil comportă formarea unui intermediar ciclic, care se rupe fără atingerea centrelor asimetrice :

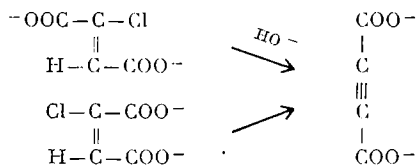


b. Sinteza dien decurge întotdeauna prin adicție *cis*, de ex. (K. Alder, 1937):

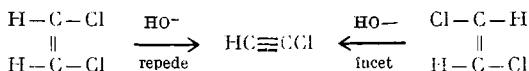


(Despre izomeria *exo-endo* întâlnită la aducții dien, v. I, pag. 244).

Stereochimia reacțiilor de eliminare. 1. Formarea triplei legături are loc cu viteză mult mai mare atunci când atomii care se elimină ocupă poziții *trans*, decât atunci când sînt situați în *cis*. Astfel acidul clor-fumaric este transformat de alcalii, în acid acetilen-dicarboxilic, de cca. 50 de ori mai repede decât acidul clor-maleic (A. Michael, 1895):

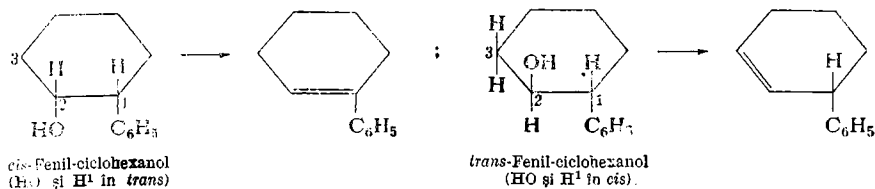


De asemenea *cis*-diclor-etena trece în clor-acetilenă cu o viteză de 20 de ori mai mare decât izomerul *trans* (G. Chavanne, 1912):

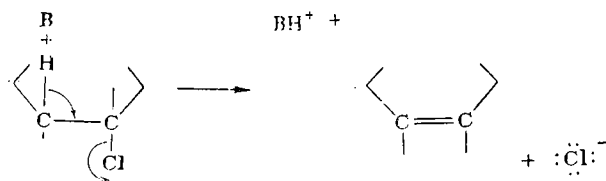


La fel, nitrili se formează mult mai ușor din *anti*-aldoxime decât din izomerii *sin* (I, pag. 599).

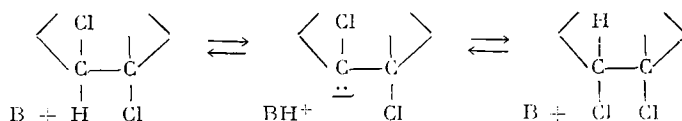
2. Formarea dublei legături, în reacții de eliminare heterolitice, decurge de asemenea mult mai ușor când grupele care se elimină ocupă poziții *trans* decât atunci când sînt în *cis*. (Această favorizare a eliminării *trans* nu poate fi observată firește decât la derivații cicloparafinici, în care rotația liberă a legăturii simple nu este posibilă.) Astfel, eliminarea apei din cei doi izomeri *cis-trans* ai 2-fenil-ciclohexanolului (cu acid fosforic) duce la produși de reacție diferiți, dar rezultînd ambii din eliminări *trans* (C. C. Price, 1940):



3. Eliminarea acidului clorhidric din hexaclor-ciclonexanii stereoisomeri, sub influența alcaliilor, decurge repede la izomerii α , γ și δ (energia de activare, $E=19-21$ kcal) și mult mai încet la izomerul β ($E=32$ kcal). Examinarea formulelor de configurație (I, pag. 343) ne arată că în izomerul β nu există nici o pereche de atomi Cl și H vecini, în poziție *trans*, în timp ce în ceilalți izomeri există asemenea perechi. În izomerii α , γ și δ are loc eliminarea *trans* printr-o reacție cu mecanism bimolecular, într-un singur stadiu (E2) (I, pag. 155) ce poate fi formulată astfel:

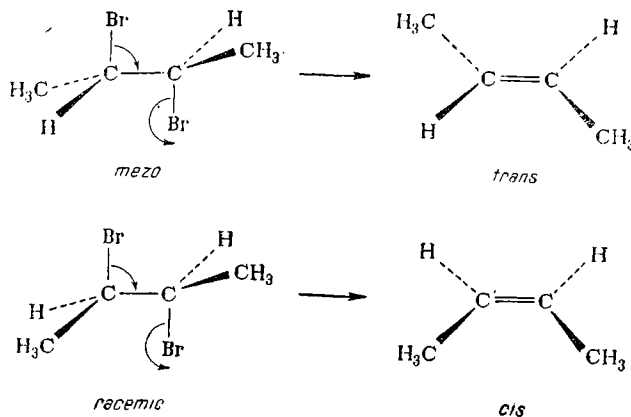


În izomerul β , eliminarea *cis* este numai aparentă: se produce întâi o disociere protolitică sub influența bazei, iar anionul format suferă, la recombinarea cu protonul, o transpoziție ducând la izomerul δ (I, pag. 343):

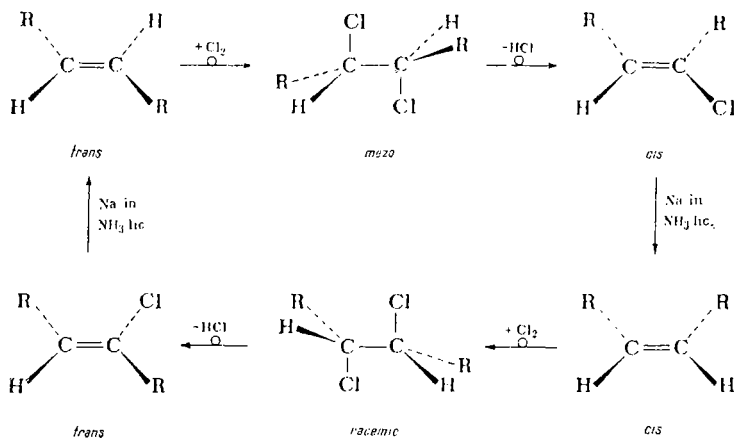


Mecanismul acesta a fost dovedit prin efectuarea eliminării în C_2H_5OD ca dizolvant și întreruperea reacției înainte de sfârșit. Izomerul β neintrat în reacție conține, în aceste condiții, deuteriu ($C_6H_5DCl_6$), ceea ce nu se poate explica decât prin reacția carbanionului cu alcoolul greu, primul stadiu al reacției fiind reversibil (S. J. Cristol, 1947).

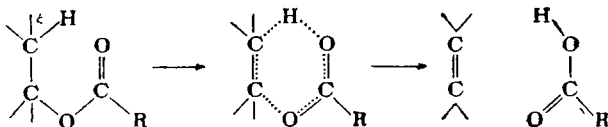
4. Eliminarea bromului cu zinc sau cu ioni de iodură, este de asemenea stereospecifică; din *mezo*-2,3-dibrom-butan se obține *trans*-butenă, iar din (\pm)-2,3-dibrom-butan, *cis*-butenă, în ambele cazuri printr-o eliminare *trans* (Young, Lucas, 1930):



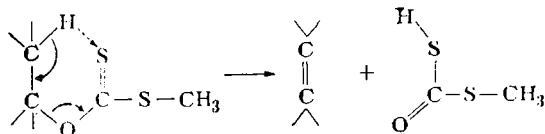
5. Printr-o serie de reacții de adiție și de eliminare stereospecifice este posibil să se transforme o olefină în izomerul ei geometric, după cum se poate vedea din următoarea schemă (M. C. Hoff și colab., 1951):



6. Spre deosebire de reacțiile heterolitice (catalizate de acizi sau de baze) descrise mai sus, formarea olefinelor prin *descompunerea termică* a esterilor (I, pag. 203), decurge prin eliminări *cis*. Se admite o stare de tranziție ciclică (D. H. R. Barton, 1949):



Un mecanism similar este foarte probabil în reacția Ciugaev (I, pag. 709), care de asemenea decurge fără schimbare de configurație:



Interconvertirea izomerilor *cis-trans*. Izomerii *trans* sînt de obicei mai stabili decît izomerii *cis*, adică ei au o energie liberă de formare mai mică¹⁾. De aceea izomerii *cis* tind să se transforme în izomeri *trans*, cu degajare de energie. Această izomerizare poate fi accelerată de căldură, de lumină sau de catalizatori. Izomerizarea inversă *trans-cis*, necesită absorbție de energie. (Ea nu poate fi efectuată decî catalitic.)

¹⁾ Energia liberă se poate evalua din căldura de ardere, care este de obicei cu cîteva kilocalorii mai mare la izomerul *cis* decît la *trans* (v. valorile pentru acidul fumaric și maleic, I, pag. 644). Datele din literatură sînt de multe ori nesigure, căci măsurile măsurate intră în limitele erorilor experimentale probabile ale metodei.

1. a. La temperatură joasă, echilibrul de izomerizare *cis-trans* este, de obicei, practic complet deplasat în favoarea izomerului *trans*. Astfel, acidul maleic trece încet, prin încălzire peste 130°, în acid fumaric (I, pag. 644), acidul *cis*-cinamic, la distilare, în acid *trans*-cinamic (I, pag. 639), *cis*-stilbenul la 170° în *trans*-stilben (I, pag. 278) etc. Încălzirea are, în aceste izomerizări, numai rolul de a accelera o reacție termodinamic spontană, decurgând în sensul stabilirii echilibrului: transformarea izomerului labil în cel stabil.

La temperatură mai înaltă, echilibrul se deplasează (conform principiului lui Le Châtelier) în favoarea formei *cis*, mai bogate în energie. Astfel, după cum s-a arătat (l.c.), acidul fumaric trece când este distilat repede, la 300°, în anhidridă maleică. (Formarea anhidridei maleice în această reacție, dovedește numai existența unui echilibru *cis-trans*, turburat neconținut prin sustragerea acidului maleic sub formă de anhidridă volatilă; ea nu spune nimic despre proporția ambilor acizi, în amestecul de echilibru.)

În alte cazuri se cunosc date mai exacte. Cele două 2-butene izomere *cis-trans*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}=\text{CH} \cdot \text{CH}_3$, sînt în echilibru, la 350°, în proporție de 46% *trans* și 33% *cis* (alături de 21% 1-butenă), iar la 630° în proporție de 37% *trans* și 28% *cis* (alături de 35% 1-butenă). La cele două diclor-etene, $\text{ClCH}=\text{CHCl}$ (I, pag. 30), predomină însă forma *cis*, la temperatură mai ridicată; amestecul conține, la 300°, 63% *cis* și 37% *trans*.

b. Viteza reacției de izomerizare *cis-trans* variază în limite foarte largi, cu structura substanței. Unii izomeri *cis* se transformă în formele stabile *trans* cu cea mai mare ușurință, la temperatura camerei, de ex. *cis*-azobenzenul (I, pag. 473), *cis*-indigoul, izomerii *cis* ai carotinoizidelor (v. acolo).

Energia de activare, în aceste reacții, este foarte mică. Moleculele acestea foarte reactive conțin sisteme conjugate lungi sau grupe funcționale lângă legătura $\text{C}=\text{C}$. Spre deosebire de acestea acidul oleic (în care dubla legătură este depărtată de grupa funcțională activantă) poate fi distilat (la 250°, cu aburi supraîncălziți) fără a se izomeriza.

Energii de activare ale izomerizării termice cis-trans

Acid maleic	15,8 kcal/mol
Maleat de metil	26,5 „
2-Butenă	18,0 „
Stilben	42,8 „

c. Izomerizarea *cis-trans*, prin activare termică, comportă o rotire în jurul dublei legături. O decuplare a electronilor π ai dublei legături ar necesita un consum de energie de cel puțin 65 kcal (la etenă, v. I, pag. 52). Energiile de activare ale reacțiilor de izomerizare *cis-trans* fiind în general mult mai mici, este probabil că mecanismul de reacție al izomerizării termice este un altul. Mecanica cuantică prevede posibilitatea unor tranziții electronice în molecule excitate, decurgând cu consum de energie mai mic.

2. Lumina ultravioletă sau solară catalizează atât izomerizarea *cis-trans* cât și *trans-cis*, pînă la atingerea unui echilibru. Se obține deci un amestec cu aceeași compoziție, indiferent dela care din cei doi izomeri *cis-trans* se pornește. Firește sînt active numai lungimile de undă absorbite.

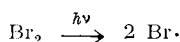
Prin iluminarea cu lumină ultravioletă a unei soluții diluate de acid fumaric sau maleic se obține un amestec conținând aproximativ 70% acid maleic (v. și I, pag. 640).

3. a. Numeroase substanțe produc o *transformare catalitică* a izomerului labil, de obicei *cis*, în izomerul stabil. Astfel urmele de brom sau iod, dar numai în prezența luminii, transformă mulți izomeri *cis* în *trans*. Acidul azotos produce o transformare de acest fel la multe olefine (reacție observată întâi la transformarea acid oleic → acid elaidic; Poutet, 1814). Sodiul metallic izomerizează maleatul de etil în fumarat și *cis*-stilbenul în *trans*-stilben, fără a suferi vreo modificare vizibilă.

Acizii tari transformă mulți izomeri labili din clasa acizilor carboxilici în izomerii lor stabili, de ex. acidul maleic în acid fumaric, sau acidul *cis*-1,2-ciclohexan-dicarboxilic în izomerul său *trans*; esterul acestui acid suferă o izomerizare similară sub acțiunea etoxidului de sodiu sau de potasiu în soluție etanolică.

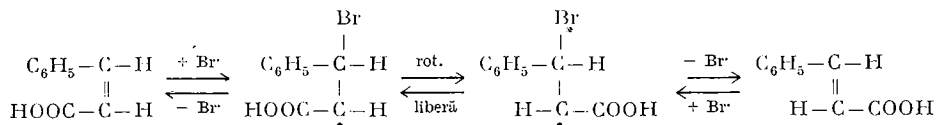
b. Catalizatorii de izomerizare *cis-trans*, menționați mai sus, sînt compuși care se pot adăuna la dubla legătură. De aceea, o veche teorie admitea un mecanism comportînd adăugarea catalizatorului la dubla legătură, cu formarea unui intermediar în care rotația liberă este restabilită; prin eliminarea ulterioară a catalizatorului s-ar forma apoi izomerul cel mai stabil. Examinarea citorva cazuri particulare a arătat însă că presupușii intermediari sînt substanțe stabile izolabile, lipsite de orice tendință de a trece spontan în unul din izomerii *cis-trans*.

c. Reacția de izomerizare *cis-trans*, prin urme de brom în soluție, în prezența luminii solare sau ultraviolete, are loc printr-un mecanism homolitic înlănțuit, astăzi bine înțeles. Cînd iluminarea este slabă, viteza reacției este proporțională cu rădăcina patrată a intensității luminii; cînd intensitatea luminii întrece posibilitatea de absorbție a soluției, viteza de reacție este proporțională cu rădăcina patrată a concentrației halogenului. Aceasta dovedește (ca și în alte reacții fotochimice, I, pag. 328—329) că reacția inițială a procesului este ruperea moleculei de brom în atomi liberi (F. Wachholtz, 1927):



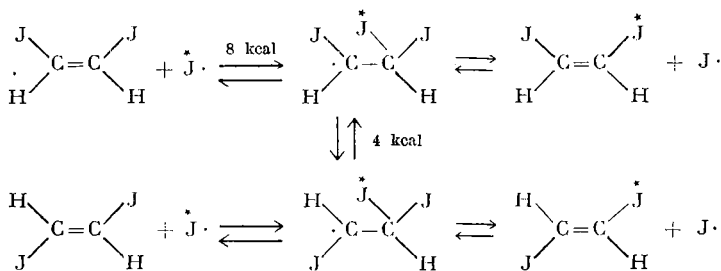
Apariția de atomi liberi de halogen a mai fost dovedită și pe altă cale: *cis*-stilbenul este izomerizat în *trans*-stilben de acidul bromhidric uscat la întuneric, însă numai dacă este de față oxigen sau un peroxid (Kharasch, 1937). Se știe că în aceste condiții, se formează atomi liberi de brom (v. „Efectul peroxidic”, I, pag. 331).

Atomul liber de brom se fixează la unul din atomii dublei legături, dînd un intermediar radicalic, în care rotația liberă este posibilă. Prin eliminarea atomului de brom, se reconstituie dubla legătură și anume se formează izomerul cel mai stabil:



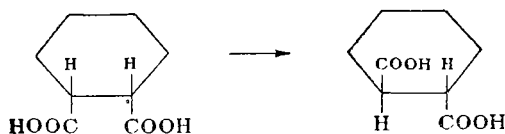
Radicalul liber intermediar se poate stabili în două moduri diferite: prin cedarea atomului de brom unei noi molecule de olefină (care suferă și ea izomerizare sterică) și prin fixarea unui nou atom de brom, în care caz se formează dibrom-derivatul saturat, stabil, și procesul de izomerizare încetează. Este evident că acest mod de stabilizare din urmă are o viteză mult mai mică decît primul.

Mecanismul acesta este confirmat de izomerizarea *cis* și *trans*-diiod-etenei, cu atomi de iod produși fotochimic. Adiția unui atom de iod necesită o energie de activare de 8 kcal, după cum se constată din reacția de schimb cu atomi de iod marcați izotopic (radioactivi). Reacția de schimb izotopic are o viteză mai mare decât izomerizarea *cis-trans*; aceasta înseamnă că intermediarul radicalic poate elimina atomul de iod și fără izomerizare. Fiecare din izomerii *cis-trans* dă deci naștere unui intermediar radicalic diferit, iar din măsurarea vitezei de izomerizare se calculează că trecerea intermediarului radicalic provenit din izomerul *cis*, în cel provenit din izomerul *trans*, necesită o energie de activare suplimentară de 4 kcal (R. M. Noyes, 1945):



Peroxidul de benzoil produce izomerizarea *cis*-stilbenului în *trans*-stilben, la întuneric. Reacția aceasta este inhibată de antioxidanți, cum este hidrochinona, și ea purcede deci, de asemenea, prin radicali liberi.

d. Izomerizările *cis* → *trans* la acidul 1,2-ciclohexan-dicarboxilic și la mulți alți acizi carboxilici ai cicloparafinelor, precum și la esterii lor, sînt reacții catalizate de acizi sau de baze tari (pag. 117), al căror mecanism este întru totul analog cu acela al racemizării hidroxi-acizilor (prin formarea intermediară a unui carbanion sau a unui enol, v. pag. 134):



e. Enolii acizilor β-cetonici și ai derivaților lor pot exista, în stare solidă, în forme izomere *cis-trans* stabile (pag. 82). Acestea se izomerizează reciproc, în topitură sau în soluție, prin intermediul formei cetonice, ce ia naștere datorită echilibrului prototropic *ceto-enol*. Forma enolică *cis* este adesea mai stabilă decât forma *trans*, datorită unei legături de hidrogen intramoleculare (pag. 83).

Din cele arătate în paginile precedente se vede că studiul stereochemiei este important nu numai pentru cunoașterea configurației moleculelor și explicarea izomeriilor observate, ci constituie și o metodă prețioasă pentru interpretarea mecanismelor multor reacții chimice.

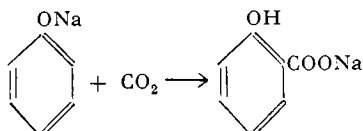
2. ACIZI FENOLICI

Acizii fenolici sînt mult răspîndiți în natură. O deosebită însemnătate au unii acizi polihidroxi-benzoici, care se obțin din tananții naturali și din alți compuși de origine vegetală, prin hidroliză sau topire alcalină.

Metode de preparare. Se pot prepara acizi fenolici prin aplicarea metodelor generale, de ex. prin oxidarea grupei metil a cresolilor, după protejarea hidroxilului fenolic (transformare în sulfat sau fosfat), prin topirea alcalină a aldehidelor fenolice greu oxidabile pe altă cale sau

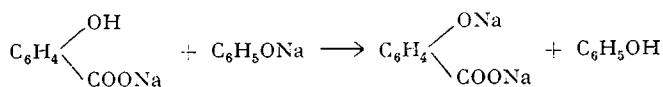
prin diazotarea, urmată de hidroliză, a amino-acizilor aromatici, cum este de ex. acidul antranilic. Deosebit de importantă este însă următoarea metodă de carboxilare directă a fenoxizilor alcalini.

Sinteza acizilor fenolici după Kolbe-Schmitt. 1. a. Prin încălzirea fenoxidului de sodiu perfect uscat, cu bioxid de carbon, se obține salicilatul de sodiu, din care se pune în libertate, prin acidulare, *acidul o-hidroxi-benzoic* sau *acidul salicilic* :



Reacția decurge, în modul indicat de această ecuație, atunci când se lucrează într-un vas închis, sub o presiune de bioxid de carbon de 6 At, la 125°. Acesta este procedeul tehnic (după R. Schmitt, 1885), singurul aplicat astăzi.

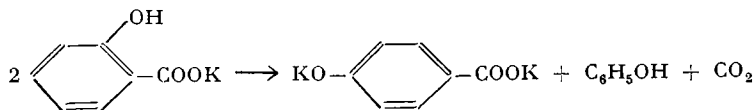
În forma inițială (Kolbe, 1860), reacția se efectua la presiunea atmosferică și la 180–200°, obținându-se sarea disodică a acidului salicilic. Aceasta ia naștere din reacția salicilatului de sodiu cu fenoxidul de sodiu în exces. Fenolul liberat astfel este antrenat de excesul de bioxid de carbon :



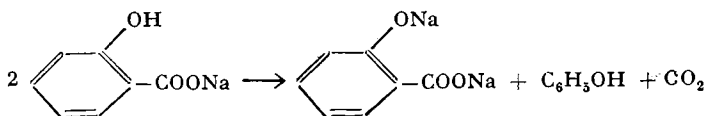
Prin urmare, la efectuarea reacției în vas deschis, nu se transformă în acid salicilic decât jumătate din fenolul introdus în reacție.

b. La tratarea fenoxidului de potasiu, cu bioxid de carbon, în condițiile indicate mai sus (variantea Kolbe) se obține, la 125°, aproape numai salicilat dipotasice; la 220° se formează însă numai *p*-hidroxi-benzoat-dipotasic.

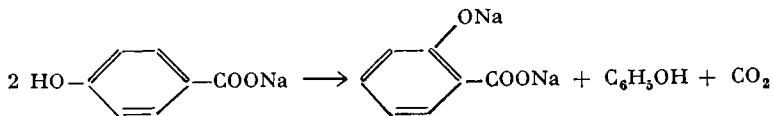
Prin încălzirea salicilatului de potasiu la 230° se obține *p*-hidroxi-benzoat dipotasice, fenol și bioxid de carbon (metodă de preparare pentru *acidul p-hidroxi-benzoic*) :



Salicilatul de sodiu tratat în mod asemănător nu suferă izomerizare în *p*-hidroxi-benzoat, ci dă numai salicilat disodic :

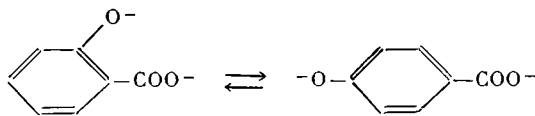


Dimpotrivă *p*-hidroxi-benzoatul de sodiu trece la 280°, în curent de CO₂, în salicilat disodic :



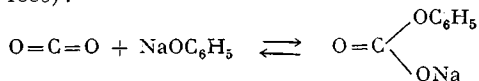
La fel se comportă și salicilatul de litiu.

Rezultă de aici că reacția Kolbe este o reacție reversibilă și că la temperatură înaltă se ajunge la echilibru (reacție controlată termodinamic). Pe de altă parte se constată că echilibrul dintre anionii izomeri *orto* și *para*:



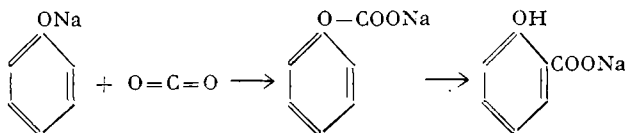
este influențat în mod diferit de cationii sodiu și potasiu. Explicația probabilă a acestui fenomen, unic în felul său, este următoarea: ionii de sodiu și litiu formează complexi chelatici care stabilizează forma *orto*, în timp ce ionul de potasiu cu volum mai mare, chelatizează mult mai slab și la temperatură înaltă deloc. În cazul acestui ion din urmă se formează, la temperatură joasă (125°), un amestec de izomeri *orto-para* (control cinetic sau chelatizare slabă). Prin încălzire prelungită, echilibrul se deplasează apoi în favoarea formei termodinamic stabile, care este forma *para*.

c. *Mecanismul sintezei Kolbe*. Prin tratarea fenoxidului de sodiu, cu bioxid de carbon, la rece, se formează un compus cristalizat, cărui i s-a atribuit formula unui ester-sare al acidului carbonic (R. Schmitt, 1885):



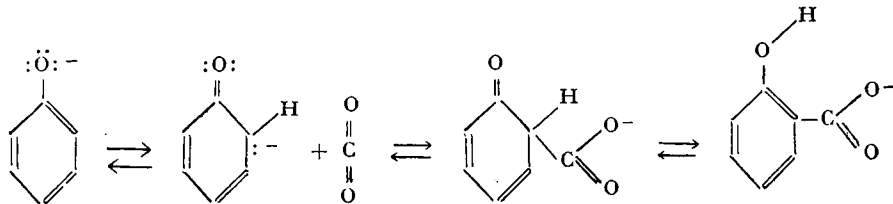
Formularea aceasta este foarte plauzibilă căci alcoxizii metalelor alcaline reacționează în mod analog cu bioxidul de carbon, dând carbonați mixti de metal alcalin și alchil (I, pag. 700). Ca și acești compuși alifatici, carbonatul de fenil-sodiu se hidrolizează în contact cu apa și se descompune reversibil în componente, la presiune joasă sau la 80°, la presiunea normală.

În conformitate cu o teorie veche a substituției aromatice (I, pag. 462) s-a admis multă vreme că esterul-sare de mai sus este un intermediar în sinteza Kolbe, care ar fi deci o transpoziție de la grupa funcțională la nucleu:



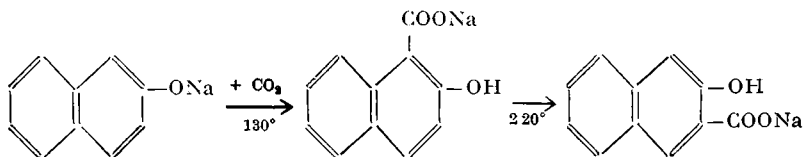
Teoria aceasta este contrazisă de fapte. În primul rând, esterul-sare se descompune termic la o temperatură mult mai joasă decât aceea la care are loc formarea salicilatului de sodiu, și deci nu poate apărea ca intermediar în condițiile în care are loc efectiv sinteza Kolbe. Pe de altă parte, s-a preparat un ester-sare cu $^{14}\text{CO}_2$ și s-a tratat acest compus cu CO_2 nemarcat la 170° și 6 at. Salicilatul de sodiu obținut nu conținea o proporție de ^{14}C mai mare decât cea calculată pentru cazul că tot bioxidul de carbon provine din faza gazoasă (E. A. Șilov).

Bioxidul de carbon este un reactant electrophil, după cum se constată din reacția sa cu diferiți anioni organici, cum sînt aceia ai compușilor organo-metalici (I, pag. 604) și ai cetonelor sodate (II, pag. 52). Activitatea electrophilă a bioxidului de carbon este însă mică, de aceea el nu reacționează decât cu donori de electroni foarte eficace. Ionul de fenoxid este deosebit de eficient în acest sens, el putînd reacționa, datorită efectului de conjugare, în pozițiile *orto* sau *para*:



Potrivit acestui mecanism, sinteza Kolbe nu este altceva decît o inversare a reacției de decarboxilare (I, pag. 623). Efectul de conjugare fiind mai puternic în fenolii dihidroxilici, aceștia reacționează mai ușor, după cum se arată mai departe.

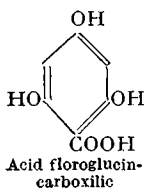
2. Sinteza Kolbe-Schmitt (sub presiune) se aplică la mulți fenoli monohidroxilici, de ex. la β -naftol. Acesta dă, la 130° , *acidul 2-hidroxi-1-naftoic*, care se transformă, la $180-220^\circ$, în *acidul 2-hidroxi-3-naftoic*:



Compusul acesta din urmă este un intermediar prețios al coloranților azoici (v. „Naftol AS”).

3. Fenolii di- și trihidroxilici, în special cei conținînd hidroxil în poziția *meta*, reacționează mult mai ușor decît fenolii monohidroxilici.

În aceste reacții nu mai este necesară excluderea riguroasă a apei, ci este suficientă încălzirea fenolului cu o soluție de carbonat de amoniu sau de carbonat acid de potasiu, la $130-160^\circ$. Din resorcină se obține astfel *acidul β -resorcilic* (2,4-dihidroxi-benzoic), iar din pirocatechină *acidul protocatehic* (3,4-dihidroxi-benzoic) (v. formulele pag.179). Acidul *floroglucin-carboxilic* (2,4,6-trihidroxi-benzoic) se formează și mai ușor, încălzind floroglucina, scurtă vreme a $70-100^\circ$, cu o soluție de bicarbonat de potasiu.

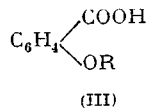
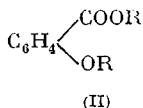
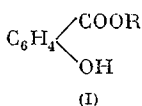


Însușiri. Acizii fenolici sînt substanțe cristalizate. În apă rece sînt în general greu solubili, în apă caldă ușor; de asemenea se dizolvă în alcool și eter. Despre tăria acizilor fenolici v. pag. 25.

Acizii fenolici dau, cu clorura ferică, intense colorații violete pînă la negre, datorite formării unor compuși asemănători cu ai fenolilor simpli (I, pag. 391).

Cu carbonații alcalini acizii fenolici formează săruri numai la grupa carboxil, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COONa}$; cu hidroxizii alcalini în exces, se formează și sărurile grupelor fenolice, $\text{NaO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COONa}$.

Prin încălzire cu alcooli, în prezență de acizi minerali, se obțin esteri carboxilici normali (I). Prin metodele obișnuite de alchilare, de ex. prin tratare cu iodură de metil sau sulfat de metil, în prezența hidroxidului de sodiu, sau cu diazo-metan în soluție eterică, se obțin eteri-esteri (II). Prin hidroliza alcalică a celor din urmă, se obțin eterii fenolici (III).



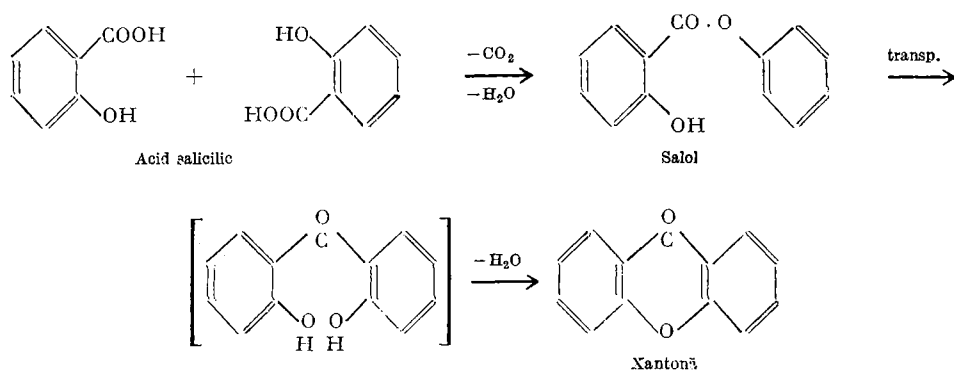
Grupele fenolice se pot acila prin tratare cu cloruri acide sau cu anhidride. Clorurile acizilor fenolici nu se pot obține, în general, prin reacțiile obișnuite, fiindcă grupa COCl reacționează cu grupele OH din alte molecule, dând esteri polimoleculari. Acidul salicilic formează o clorură acidă normală când este tratat cu SOCl_2 și urme de AlCl_3 . Această clorură acidă reacționează însă cu ea însăși la încălzire. Derivații acizilor fenolici, în care grupele OH sînt protejate prin acilare, formează cloruri acide în mod normal.

La încălzire, acizii fenolici, deosebit de ușor cei polifenolici, suferă decarboxilare, trecînd în fenolul respectiv și în bioxid de carbon. Această labilizare a carboxilului prin hidroxilul fenolic are loc numai atunci cînd cele două grupe se află în poziția *orto* sau *para* una față de alta.

Derivați mai importanți. *Acidul salicilic*, *acidul o-hidroxi-benzoic*, se găsește în stare liberă în frunzele de siminichie, în florile de mușețel și de crețușcă (*Spirea ulmaria*) și, sub formă de ester metilic, în multe uleiuri eterice, cum sînt uleiul de Wintergrün (din *Gaultheria procumbens*, nordamericană), uleiul de cuișoare, de tuberoză etc. În plante, esterul metilic al acidului salicilic este combinat cu zaharuri, sub formă de glicozide, care se hidrolizează ușor sub influența enzimelor plantei.

Recristalizat din apă, acidul salicilic formează cristale aciculare, cu p.t. 157° . Sublimează cînd este încălzit sub presiune redusă și este antrenabil cu vapori de apă supraîncălziți. În apă rece este greu solubil, în apă caldă ușor. Se dizolvă și în cloroform. Cu clorură ferică, acidul salicilic dă o colorație intensă violet-roșie, care servește la recunoaștere.

Prin încălzire, acidul salicilic formează *salicilatul de fenil* (salol), care se transformă, în parte, în *xantonă* :



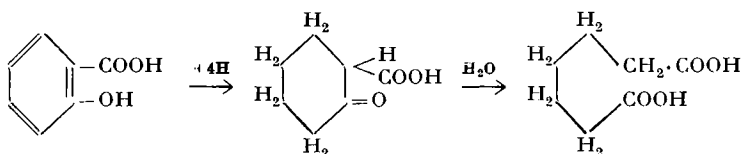
Acidul salicilic servește ca antiseptic slab și ca agent de conservare al produselor alimentare. Sub forma sării de sodiu, se întrebuințează ca medicament împotriva reumatismului articular. Derivatul acetilat la grupa hidroxil, *acidul acetil-salicilic* (p.t. 135°), este un medicament cunoscut sub numele de *aspirină*.

Ca medicament servește și *acidul salicil-salicilic (diplosal)*, $\text{HO} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{COOH}$, cea mai simplă dintre depside (v. pag. 183); se obține prin tratarea acidului salicilic sau a sărurilor sale cu SOCl_2 sau PCl_3 și prin alte metode.

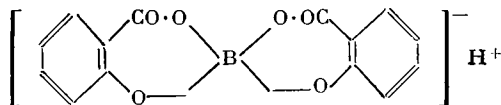
Salicilatul de metil (lichid, p.f. 222°) servește, datorită mirosului său puternic, în parfumerie. *Salicilatul de fenil, salolul* (p.t. 43°), se utilizează ca antiseptic slab. Se prepară prin tratarea salicilului de sodiu, cu fenoxid de sodiu și oxiclorig de fosfor.

Tot ca medicament, și anume cu aceleași indicații ca aspirina, servește și *amida acidului salicilic* (salicilamida), p.t. 138° , care se obține din salicilat de metil și amoniac.

Prin reducerea energetică a acidului salicilic cu sodiu, în soluție de alcool amilic, se obține *acid pimelic*, care ia naștere prin scindarea acidă a acidului ciclohexanon-carboxilic, format intermediar:



Acidul salicilic formează cu acidul boric, *acidul bor-salicilic* un acid complex, scindabil în antipozii optici datorită structurii sale spiranice (v. I, pag. 26) (Böesecken):



Acidul salicilic se întrebuințează în cantități mari pentru fabricarea unor coloranți azoici.

Acidul m-hidroxi-benzoic, p.t. 188° , se prepară din acidul *m*-sulfo-benzoic, prin fuziune alcalină. Sublimează fără să se descompună, este ușor solubil în apă, nu dă reacție cu clorură ferică și nu are însușiri antiseptice.

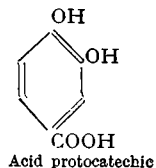
Acidul p-hidroxi-benzoic, preparat în modul arătat mai sus, conține o moleculă de apă de cristalizare, pe care o pierde la 100° , și se topește apoi la $213-214^\circ$, descompunându-se în fenol și bioxid de carbon. Spre deosebire de acidul salicilic, nu se dizolvă în clorofom. (Acidul salicilic este nepolar datorită legăturii sale de hidrogen interne, în timp ce moleculele acidului *p*-hidroxi-benzoic sînt legate între ele prin legături de hidrogen; v. pag. 27 și un caz similar la nitrofenoli, pag. 15.)

Eterul metilic al acidului *p*-hidroxi-benzoic, *acidul anisic* (p.t. 184°), se găsește în uleiul de anason, unde provine din anetol (I, pag. 408) prin oxidație.

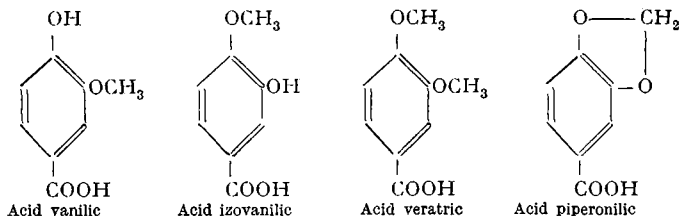
Acizi dihidroxi-benzoici. *Acidul protocatehic* se găsește rareori în stare liberă în natură, dar se formează prin topirea cu hidroxid de sodiu

a multor produși naturali, cum sînt tananții din clasa catechinelor (v. pag. 186) și unele rășini vegetale, de ex.: guajacul, benzoe și aerele sau asa foetida (din *Ferula asa foetida*).

Acidul protocatehic se obține din pirocatechină, prin încălzire cu o soluție de carbonat de amoniu la 130° (alături de acidul 2,3-dihidroxi-benzoic) și se mai formează din acidul *p*-hidroxi-benzoic, prin bromurare și topirea alcalină a acidului *p*-hidroxi-*m*-brom-benzoic format. Cristalizează cu o moleculă de apă și se topește la 199°. La distilare se descompune în pirocatechină și bioxid de carbon. Acidul protocatehic este puternic reducător. Cu clorură ferică, în soluție apoasă, dă o colorație albastră-verde închisă.

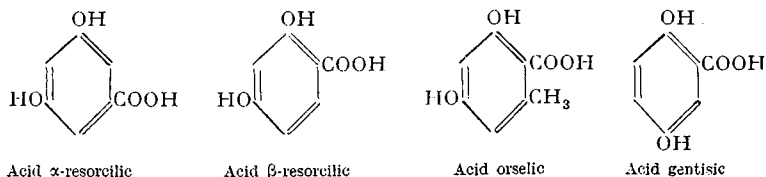


De la acidul protocatehic derivă următorii eteri fenolici :



Acidul vanilic (p.t. 211°) se obține prin oxidarea aldehidei respective, vanilina, a izoeugenolului (I, pag. 409) și a alcoolului coniferilic (v. acplo). *Acidul veratric* (p.t. 179°) se formează la degradarea mai multor alcaloizi. *Acidul piperonic* (p.t. 230°) este produsul de oxidație al aldehidei corespunzătoare, piperonalul, al safrolului, al izosafrolului și al acidului piperic (pag. 183).

Dintre acizii derivând dela resorcină vom menționa aici :



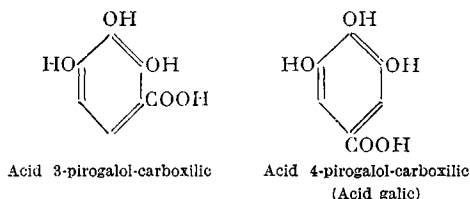
Acidul α-resorcilic (p.t. 232°) se prepară din acidul 3,5-disulfo-benzoic prin topire alcalină și servește la fabricarea unor coloranți azoici și oxazinici. Nu dă reacție cu clorura ferică.

Acidul β-resorcilic (p.t. 213°) se formează la încălzirea resorcinului cu o soluție de carbonat de amoniu. Cu clorură ferică dă o colorație roșie.

Acidul orselic (p.t. 176°), omologul metilic al acidului β-resorcilic, se descompune prin încălzire peste punctul de topire, în bioxid de carbon și orcină (I, pag. 394). Cu clorură ferică se colorează violet intens. Despre apariția sa în plante, v. pag. 184.

De la hidrochinonă derivă *acidul gentisic*, acid 2,5-dihidroxi-benzoic, cu p.t. 200°. Se obține din hidrochinonă, prin sinteză Kolbe, mai bine din acidul 5-brom-salicilic, prin topire alcalină, sau din acidul salicilic, prin oxidare cu persulfat de potasiu. Încălzit la 215°, acidul gentisic se descompune în hidrochinonă și bioxid de carbon. Cu clorură ferică acidul gentisic dă o colorație albastră, oxidându-se după câțiva timp la chinonă și bioxid de carbon. Acidul gentisic servește ca medicament pentru tratarea reumatismului.

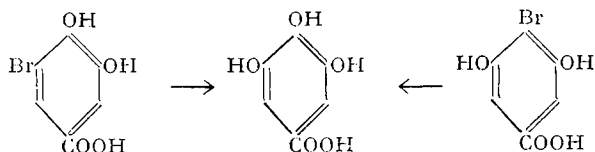
Acizi trihidroxi-benzoici. *Acidul 3-pirogalol-carboxilic*, un produs sintetic, se obține din pirogalol, prin încălzire cu o soluție de bicarbonat de amoniu sau de potasiu. La 195–200°, acest acid se descompune în bioxid de carbon și pirogalol.



Acidul 4-pirogalol-carboxilic, *acidul galic*, cel mai răspândit reprezentant al clasei se găsește în stare liberă numai în cantitate mică, în gogoșile de ristic, în coaja de stejar, în frunzele de ceai, și în unele taninuri; în stare combinată, este componenta principală a galo-taninurilor, din care se obține prin hidroliză acidă sau enzimatică (pag. 188).

Pentru prepararea industrială, se folosesc extracte apoase, bogate în tanin, ale gogoșilor de ristic. Acestea se hidrolizează cu acid sulfuric diluat sau cu mucegaiuri (*Penicillium glaucum* și *Aspergillus niger*), care conțin o enzimă, *tanaza*, capabilă să hidrolizeze taninul.

Structura acidului galic rezultă din următoarele sinteze, pornind de la acizii protocatechic, respectiv α -resorcilic, monobromurați. Aceștia trec, prin topire alcalină, în acid galic :



Acidul galic cristalizează în ace incolore, mătăsoase, cu o moleculă de apă de cristalizare. Se topește, anhidru, la 222°, descompunându-se în bioxid de carbon și pirogalol. Reacția aceasta servește la prepararea pirogalolului. Acidul galic se dizolvă greu în apă rece, ușor în apă caldă, în alcool și în eter. Are un gust acrișor și astringent.

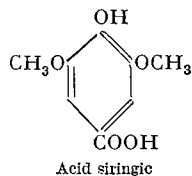
Acidul galic are însușiri reducătoare puternice: precipită metalul din soluțiile sărurilor de argint și de aur. În soluție alcalică absoarbe

oxigen din aer, întocmai ca pirogalolul (I, pag. 395), colorându-se brun. Sarea feroasă a acidului galic este solubilă în apă și incoloră; sarea ferică este, dimpotrivă, colorată intens și insolubilă. Clorura ferică produce, de aceea, în soluția apoasă a acidului galic, un precipitat albastru-negru.

Cerneala neagră, mult utilizată înainte, era o soluție apoasă de acid galic sau tanin, sulfat feros, puțin acid sulfuric și gumă arabică. Cernelurile folosite astăzi conțin numai coloranți organici.

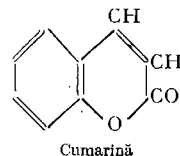
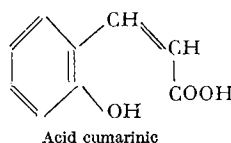
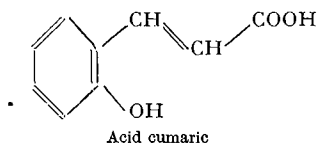
Sarea bazică de bismut a acidului galic, $(HO)_3C_6H_2 \cdot COOBi(OH)_2$, se întrebuintează în medicină, ca dezinfectant extern inodor, sub numele de *dermatol*.

Eterul dimetilic al acidului galic, *acidul siringic*, se formează la degradarea moleculelor mai multor produși naturali, cum sînt antocianidinele: malvina și oenina (v. acolo).



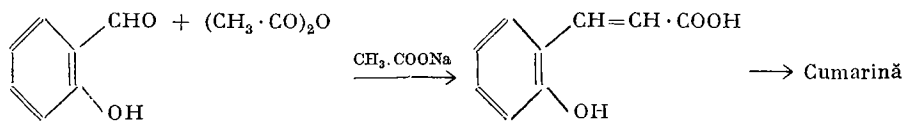
Acizi hidroxi-cinamici și derivații lor. Printre acizii fenolici cu carboxilul legat de o catenă laterală, vom menționa aici numai câțiva derivați ai acidului cinamic, care au însemnătate ca produși naturali.

Se cunosc doi *acizi orto-hidroxi-cinamici* stereoizomeri: unul derivă de la acidul *trans*-cinamic și este numit *acidul cumaric* (sau *orto-cumaric*), celălalt de la acidul *cis*-cinamic, și este numit *acidul cumarinic*:

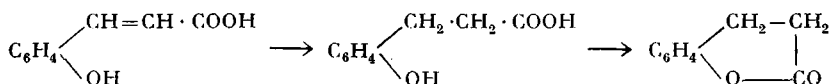


Numai acidul cumaric poate exista în stare liberă (cristale aciculare cu p.t. 214°). El se obține din acidul *o*-amino-cinamic, prin diazotare și hidroliză, și se găsește și în unele plante alături de cumarină. Acidul cumarinic, fiind un δ -hidroxi-acid, se transformă cu mare ușurință în lactona sa, *cumarina*, de aceea nu este cunoscut decît în această formă și ca săruri, obținute din cumarină prin desfacerea inelului cu hidroxizi alcalini. Soluțiile sărurilor acidului cumarinic sînt galbene. Prin încălzirea lor îndelungată, cu un exces de hidroxid alcalin, ele se izomerizează dînd sărurile acidului cumaric, stabile. Pe de altă parte, acidul cumaric se transformă, sub acțiunea luminii ultraviolete, în acid cumarinic (v. I, pag. 640).

Cumarina se obține sintetic prin reacția Perkin (I, pag. 552), aplicată la aldehida salicilică:



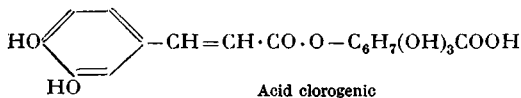
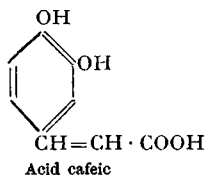
Prin hidrogenare, atât acidul cumaric cât și acidul cumarinic trec în *acidul orto-dihidro-cumaric* sau *acidul melilotic*. Compusul acesta elimină ușor o moleculă de apă și dă lactona, *dihidro-cumarina*, care se poate obține și din cumarină, prin hidrogenare catalitică cu platină sau paladiu :



Acidul melilotic se găsește în florile de sulfină.

Despre cumarină și derivații ei v. și cap. „Benzo-pirani”.

Acidul cafeic, *acidul 3,4-dihidroxi-cinamic*, este mult răspândit în natură ; se găsește de ex. în cucută, în degețelul roșu (*Digitalis purpurea*), în rășina coniferelor și este o componentă a *acidului clorogenic*, a cărui sare de potasiu apare, sub forma unei combinații moleculare cu cafeina, în concentrație mare, în boabele de cafea (K. Freudenberg). Acidul clorogenic este o depsidă a acidului cafeic cu acidul chinic (pag. 113), în care acidul cafeic este esterificat cu hidroxilul din poziția 3, a acidului chinic.

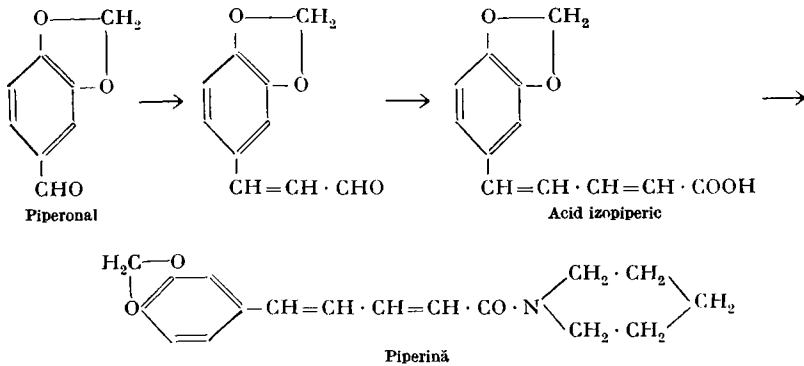


Acidul cafeic se obține din acidul clorogenic, prin hidroliză. El are însușiri reducătoare și dă, cu clorura ferică, o colorație verde. Prin topire cu hidroxid de potasiu, trece în acidul protocatehic. Acidul cafeic a fost sintetizat pornindu-se de la aldehida protocatehică, prin condensare cu acid malonic, în prezența unei amine secundare (I, pag. 553).

În natură se găsesc și cei doi eteri mono-metilici ai acidului cafeic. Unul dintre ei, *acidul 4-hidroxi-3-metoxi-cinamic*, sau *acidul ferulic*, a fost izolat din *aerel*, sau *asa foetida*, o rășină extrasă din rădăcina plantei ferula, din familia umbeliferelor. *Acidul izoferulic* sau *hesperetic* (*acidul 4-metoxi-3-hidroxi-cinamic*) se obține prin scindarea glucozidei hesperetina, izolată din portocale necoapte.

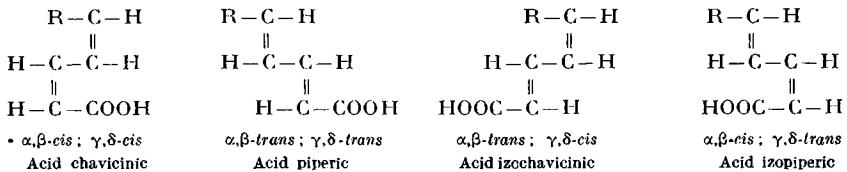
Acidul piperic (p.t. 217°) se formează prin hidroliză, alături de piperidină (v. acolo), din alcaloidul *piperina*, una din componentele cu gust arzător, ale piperului. Piperina este deci piperidida acidului piperic. *Acidul izopiperic*, un stereozomer al acidului piperic, a fost obținut din piperonal, prin condensare cu acetaldehidă (v. I, pag. 547),

urmată de o condensare Perkin cu anhidridă acetică și acetat de sodiu :



Componenta principală cu gust arzător, din piperul negru, *chavicina*, este un stereozomer lichid al piperinei. Ea apare alături de piperină, dar în proporție mai mică decât aceasta, în piper.

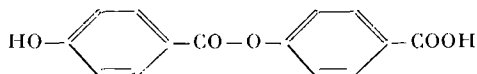
Acidul piperic poate exista în patru forme stereizoimere :



Chavicina este, cu mare probabilitate, piperidida acidului chavicinic. Acest acid nu poate fi însă izolat pur din chavicină, prin hidroliză alcalică, deoarece suferă izomerizare în acid izochavicinic (p.t. 202°) sub influența alcaliilor. Acidul izopiperic (p.t. 145°) se formează prin sinteza formulată mai sus.

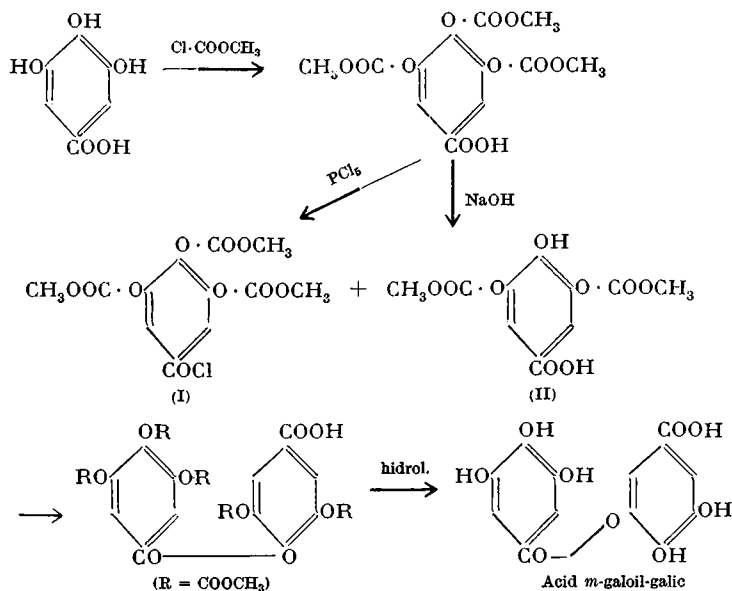
Depside. Sub denumirea de depside (de la depsein = a tăbăci) se cuprind, după Emil Fischer, combinații rezultate din două sau mai multe molecule de acizi fenolici, unite între ele prin legături esterice și având însușiri mai mult sau mai puțin asemănătoare cu ale taninurilor naturale.

Ca exemplu vom menționa acidul *di-p-hidroxi-benzoic* (o didepsidă) obținut pe cale sintetică, din acid *p*-hidroxi-benzoic prin protejarea grupei fenolice, transformare în clorură acidă și condensare cu o nouă moleculă din acest acid :



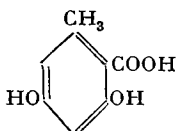
Deosebit de însemnată este o didepsidă a acidului galic, acidul *m-galoil-galic* sau acidul *m-digalic*, care apare în natură ca o componentă

a unora dintre taninuri (v. mai departe); se obține din tainnuri, de ex., din taninul chinezesc, prin hidroliză blândă. Acidul *m-galoil-galic* a fost sintetizat pornindu-se de la acidul galic, pe următoarea cale: grupele fenolice se protejează întâi prin acilare cu cloroformiat de metil (I, pag. 700), obținându-se acidul tricarbometoxi-galic. Acesta se transformă, prin tratare cu pentaclorură de fosfor, în clorura acidă (I), și, prin saponificare parțială cu hidroxid de sodiu la rece, în acidul dicarbometoxi-galic (II). Acești doi compuși se combină între ei și dau derivatul pentacarbometoxilat al depsidei. La saponificarea acestuia, pentru îndepărtarea grupelor carbometoxi, se produce și o neașteptată izomerizare a legăturii depsidice, din poziția *para* în *meta* (E. Fischer):

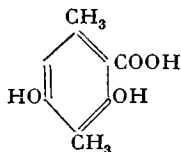


Acidul *m-galoil-galic* formează cristale cu p.t. 285°. El precipită gelatina, din soluție apoasă, întocmai ca tananții (spre deosebire de depsidele simple, cum este acidul di-*p*-hidroxi-benzoic, cărora le lipsesc aceste însușiri).

Depsidele izolate din licheni, în număr foarte mare, derivă, după Y. Asahina, de la următorii doi acizi fenolici:



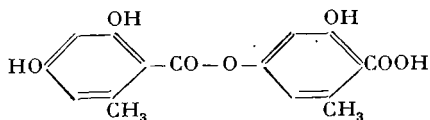
Acid orcinic (Acid orcinil-carboxilic)



Acid metil-orcinic (Acid metil-orcinil-carboxilic)

În depsidele naturale se găsesc și numeroși derivați ai acestor acizi, în care grupele metil sînt înlocuite cu alchili superiori sau cu CH_2OH , CHO , COR , COOH sau CH_2OR . În unele depside naturale, una sau mai multe grupe OH sînt metilate. Vom menționa aici numai puține exemple.

Acidul lecanoric, p.t. 166°, o didepsidă a acidului orselic (v. pag. 179), a fost izolat din genurile *Lecanora*, *Rocella* și *Variolaria*.



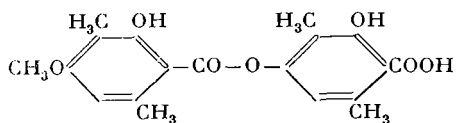
Acid lecanoric

Prin hidroliză, acidul lecanoric dă două molecule de acid orselic. Acidul lecanoric a fost obținut și pe cale sintetică, din acid orselic, printr-o metodă analogă celei folosite la sinteza acidului *m*-galoil-galic (E. Fischer).

Eritrina, p.t. 148°, esterul acidului lecanoric cu alcoolul tetrahidroxilic eritrita (I, pag. 366) se găsește în *Rocella tinctoria*. *Acidul evernic*, p.t. 169°, eterul metilic al acidului lecanoric (cu grupa metoxi în poziția *para* față de carboxilul depsidic) apare în unele specii de *Evernia*.

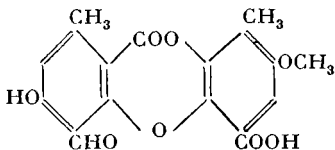
Acidul giroforic este o tridepsidă, compusă din trei molecule de acid orselic legate în același mod ca în acidul lecanoric; a fost izolat din *Gyrophora esculenta* (Asahina).

Acidul barbatic, p.t. 191°, din *Usnea barbata* (barba ursului sau mătreață de arbori) este o didepsidă metilată a acidului metil-orscin-carboxilic:



Acid barbatic

Printre acizii din licheni se întâlnesc substanțe compuse din două molecule de acid fenol-carboxilic unite prin două legături, una eterică alta esterică. Acestea au fost numite *depsidone* (Asahina). Ca exemplu vom menționa *acidul psoromic*, p.t. 264° (desc.) izolat din *Psoroma crassum*:



Acid psoromic

Au fost găsite câteva depsidone conținând clor legat de unul din inelele fenolice.

Taninuri naturale și sintetice

Se numesc *taninuri* acele componente cu gust astringent, ale plantelor, care au, în soluție apoasă, însușirea de a transforma pielea crudă în piele tăbăcită. Noțiunea de tanin nu decurge deci din clasificarea chimică, ci din tehnologie. Păstrarea ei este totuși justificată de faptul că acești compuși au o serie de însușiri comune: ei sînt absorbiți în întregime, din soluție apoasă, de praful de piele; ei dau cu gelatina, cu alcalozii și cu acetatul de plumb, precipitate și se colorează intens cu clorura

ferică. Ultimele două dintre aceste reacții sînt specifice fenolilor și dovedesc caracterul fenolic al acestor substanțe.

Taninurile sînt mult răspîndite în natură. Ele se găsesc în coaja frunzele și fructele multor plante. Printre taninurile izolate din plante crescînd în zona temperată, singurele care au întrebuințări tehnice sînt cele din coaja de stejar (*Quercus sessiliflora* și *Q. pedunculata*) și din coaja de molid (*Picea excelsa*). Se mai întrebuințează (în URSS) și coaja de salcie (*Salix viminalis* și *S. caprea*) și de mesteacăn (*Betula alba*). Mult mai numeroase și mai importante pentru tehnică sînt taninurile obținute din vegetale exotice. Vom menționa dintre acestea : *sumachul*, din scoarța de scumpie (*Rhus cotinus*), un arbust crescînd în Europa sudică și orientală ; *valoneea*, din ghindele unor stejari din Grecia și Asia Mică (*Quercus aegilops* și *Q. valonea*) ; taninul din lemnul castanului nobil (*Castanea vesca*) ; *divi-divi*, din fructele arborelui *Caesalpinia coriaria* și *algarobilla* din fructele de *Caesalpinia brevifolia*, două specii de acacia, crescînd în America centrală și sudică ; *quebracho* din lemnul arborilor *Schinopsis Lorentzii* și *Quebracho colorado* ; *mimoza*, coaja unor specii de acacia australiene ; *maletul*, coaja de *Eucalyptus occidentalis*, crescînd în Australia ; *catechu* sau *gambirul*, din lemnul de *Acacia catechu* din India și Sumatra și *mirobalanetele*, fructele uscate ale plantei *Terminalia chebula*, crescînd în India.

Gogoșile de ristic sînt excrescențe patologice, bogate în tanin, ce apar pe frunzele sau crengile mai multor specii de stejar, în urma înțepăturii unor insecte. *Taninul turcesc* se izolează din nucile de Alep ; acestea cresc pe crengile arbustului *Quercus infectoria* și sînt provocate de înțepătura viespei *Cynips calicis* trăind la sud de Dunăre și în Asia Mică ; *taninul chinezesc* provine din gogoșile de ristic de pe frunzele de *Rhus semialata* din Asia orientală. Taninul din comerț, acidul tanic al farmacopeei, se prepara, pînă la 1870, numai din gogoșile de ristic de *Quercus infectoria*. Astăzi este mai răspîndit taninul chinezesc din *Rhus semialata*. Și în frunzele de ceai se găsește un tanin.

După K. Freudenberg, taninurile naturale se împart în două mari clase : *taninuri hidrolizabile* și *taninuri condensate* sau *catechinice*. Taninurile din prima categorie dau prin hidroliză cu acizi minerali sau cu tanază (v. pag. 180) o monozaharidă, de obicei D-glucoză și acid galic sau un derivat al acestui acid, după cum se va arăta mai jos. Taninurile condensate nu conțin zaharuri și nu pot fi descompuse în molecule simple decît prin topire alcalină. Prin încălzire uscată, taninurile hidrolizabile dau pirogalol, iar taninurile condensate dau pirocatechină. De aceea primele se numesc și taninuri pirogalolice, iar cele din urmă taninuri pirocatechinice (Procter și Stenhouse). În prezentul capitol ne ocupăm numai de taninurile hidrolizabile. Taninurile condensate sînt derivați ai catechinei, un compus din clasa benzo-piranilor și vor fi tratați odată cu aceștia.

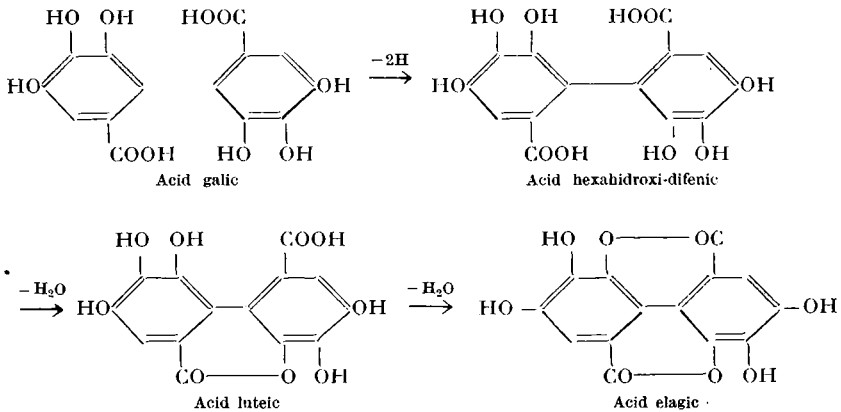
Clasa taninurilor hidrolizabile cuprinde, la rîndul ei, două categorii : *galotaninurile* și *elagotaninurile*. Primele două dau prin hidroliză, în afară de o monozaharidă, numai acid galic ; cele din urmă mai dau, în afară de acești compuși, și derivați mai complicați ai acidului galic, de tipurile arătate mai departe, printre care acidul elagic este cel mai răspîndit și cunoscut mai de multă vreme.

Taninurile naturale sînt solubile în apă, iar unele dintre ele și în etanol ; în ceilalți dizolvanți sînt insolubile. Din plante, taninurile se extrag cu apă. De cele mai multe ori aceste extracte sînt amestecuri din care nu se obțin decît cu greu substanțe cristalizate unitare (v. mai departe, taninul chinezesc). Din cauza aceasta, stabilirea structurii taninurilor naturale prezintă dificultăți considerabile. Cercetarea taninurilor,

începută de Emil Fischer cu elevii săi K. Freudenberg (1908) și M. Bergmann, a fost continuată, în timpul din urmă, cu deosebit succes, de O. Th. Schmidt, de W. Mayer, R. D. Haworth și alții.

Derivați ai acidului galic, componente ale taninurilor. În afară de *acidul m-galoil-galic*, descris mai sus, au fost izolați din taninurile naturale și alți compuși rezultați din împreunarea, în diferite moduri, a două molecule de acid galic.

Acidul elagic ia naștere în reacțiile de hidroliză ale multor taninuri, de obicei alături de acid galic. Acidul elagic se poate obține din acidul galic prin dehidrogenare oxidativă cu clorură ferică, acid arsenic sau permanganat (reacție Dianin, I, pag. 391). În aceste reacții se formează întâi *acidul hexahidroxi-difenic*, care se transformă însă foarte ușor în monolactona sa, *acidul luteic* și acesta în dilactona sa, *acidul elagic*:



Importanță pentru fiziologia vegetală este ușoara formare a acidului elagic prin simpla acțiune a aerului, în mediu alcalic, asupra esterilor acidului galic, printre care se numără și galotaninurile naturale. Pe această cale se formează, cu mare probabilitate, acidul elagic în natură (v. pag. 191). Acidul elagic formează cristale gălbui, foarte greu solubile în apă, insolubile în alți dizolvanți, descompunându-se la încălzire fără a se topi. Se dizolvă în hidroxizi alcalini cu o culoare galbenă intensă.

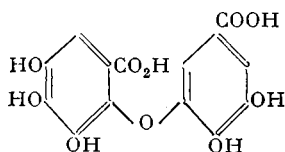
Acidul hexahidroxi-difenic, formulat mai sus, joacă un rol important în structura elagotaninurilor, după cum se va arăta mai departe (pag. 191). Acidul hexahidroxi-difenic a fost obținut pe cale sintetică și separat în antipozii optici. Aceștia se racemizează însă repede (I, pag. 27). Acidul hexahidroxi-difenic se transformă ușor și ireversibil, sub acțiunea catalitică a acizilor chiar slabi, în cele două lactone ale sale, formulate mai sus.

Acidul dehidro-digalic, izolat din plante tinere și din frunze de castan nobil, este compus din două molecule de acid galic, unite printr-o legătură eterică.

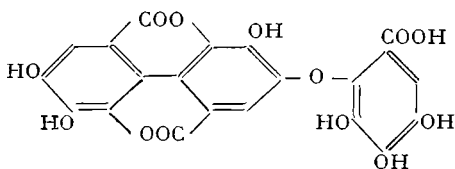
Dilactona acidului valoneic, izolată din extractul de valonea, are de asemenea structura unui eter, anume al acidului elagic cu acidul galic.

Acidul chebulic, „acidul de scindare”, se obține prin hidroliza acidului chebulinic și a acidului chebulagic, două taninuri izolate din mirobalane (fructe de *Terminalia chebula*). După cum se vede din formulă, acidul chebulic poate fi considerat ca un derivat al acidului luteic, în care unul din inele este hidrogenat și scindat oxidativ.

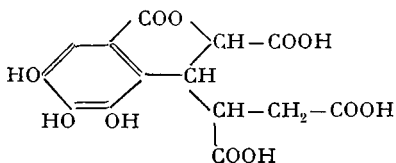
Acidul brevifolin-carboxilic se formează prin hidroliza unui tanin, cristalizat, de culoare galbenă, *brevilagina*, izolat din algarobilla (v. pag. 186). Din formula de mai jos reiese, și în cazul acesta, înrudirea cu acidul elagic respectiv luteic, în care unul din inele a fost oxidat la o di- sau tricetonă, care a suferit apoi o transpoziție de tip benzilic, cu îngustare de ciclu. Acidul brevifolin-carboxilic se decarboxilează relativ ușor, dând o ceto-lactonă fenolică, *brevifolina*.



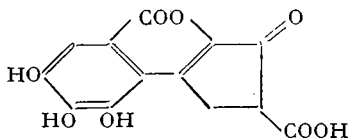
Acid dehidro-digalic



Dilactona acidului valoneic



Acid chebulic

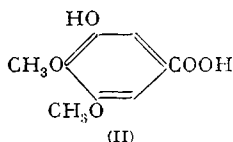
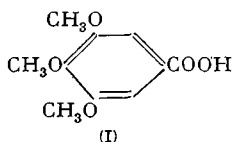


Acid brevifolin-carboxilic

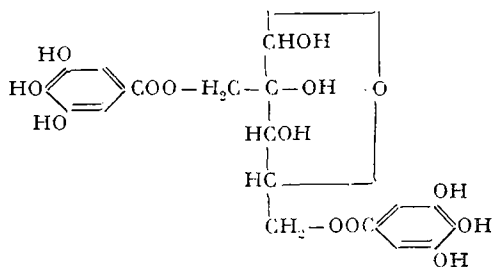
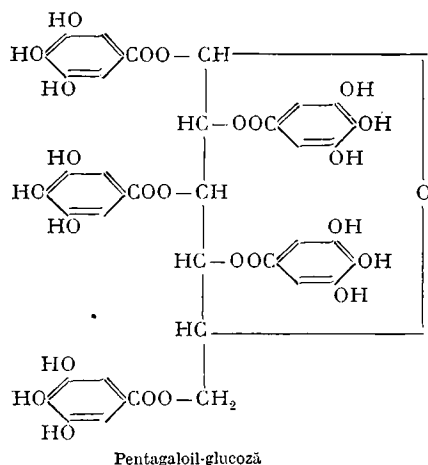
Galotaninuri. După cum s-a mai spus taninurile din această clasă dau, prin hidroliză, o monozaharidă și acid galic. Primele studii au fost efectuate cu taninul turcesc și taninul chinezesc (de E. Fischer și școala sa). Din aceste materiale nu a fost posibil să se izoleze substanțe unitare, nici chiar cu ajutorul metodelor moderne, cum sînt cromatografia de repartiție și repartiția în contra-curent. Din cauza aceasta este greu să se aplice, în această clasă de substanțe, criteriile ordinare de puritate și identitate.

Taninul turcesc $[\alpha]_D^{+5^\circ}$ (în H_2O) (v. originea pag. 186) dă prin hidroliză aproximativ cinci moli de acid galic, la un mol de glucoză, alături de puțin acid elagic. Prin metilarea totală a taninului turcesc cu diazo-metan, urmată de hidroliză, se obține în majoritate acid tri-O-metil-galic (I) și puțin acid 3,4-di-O-metil-galic (II). Urmează de

aici că o parte din acidul galic este conținut în moleculă ca acid *m*-galoil-galic :



Pentagaloil-glucoza sintetică seamănă mult cu taninul turcesc și tăbăcește pielea ca și acesta, dar identitatea nu este perfectă fiindcă, în taninul natural o parte din acidul galic este legat ca acid *m*-galoil-galic, iar taninul natural conține și acid elagic.



Tainin de hamameli

Taninul chinezesc, $[\alpha]_D$ cca. $+70^\circ$ (v. pag. 186) dă prin hidroliză *D*-glucoză și acid galic, în raport molar de 1 : 9. De aici s-a tras concluzia că aprox. patru molecule de acid galic sînt legate sub formă depsidică. Prin metilare totală cu diazo-metan și hidroliză se obțin eterii di- și trimetilici ai acidului galic, în proporție molară de aprox. 1 : 1 (J. Herzig). S-a dedus de aici că taninul chinezesc are o structură similară cu a taninului turcesc, dar conține patru resturi de acid *m*-galoil-galic și numai un rest de acid galic.

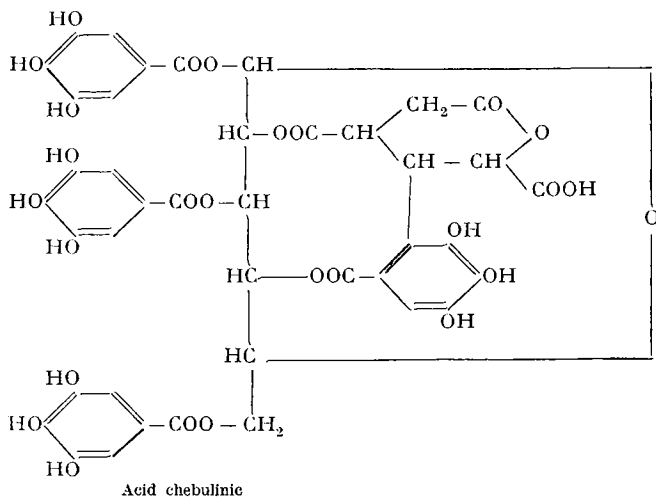
Prin sinteză s-a obținut o penta-*m*-digaloil-glucoză, pornindu-se de la clorura unui acid *m*-galoil-galic în care toți hidroxilii fenolici erau protejați cu grupe acetyl. Cu aceasta s-au esterificat hidroxilii glucozei, obținîndu-se derivatul acetyl total al penta-*m*-digaloil-glucozei, din care s-au îndepărtat apoi grupele acetyl prin hidroliză blindă. Produsul obținut este mult asemănător cu taninul chinezesc natural.

Asemănarea nu este însă perfectă, în special în ce privește activitatea optică. Mai tîrziu a fost posibil să se separe taninul chinezesc, prin adsorbție fracționată pe hidroxid de aluminiu, în mai multe fracțiuni cu $[\alpha]_D$ variînd de la $+30$ la $+158^\circ$ (în H_2O) și cu raportul glucoză : acid galic crescînd de la 1 : 8 la 1 : 10 (P. Karrer). Rezultă de aici că taninul chinezesc este un amestec de molecule construite după același plan, în care grupele hidroxil ale glucozei sînt esterificate în cea mai mare parte cu acid *m*-galoil-galic. dar și cu acid galic.

Taninul de hamamelis. frumos cristalizat, izolat din coaja arbustului nord-american, *Hamamelis virginica*, se distinge prin structura neobișnuită, ramificată a monozaharidei sale (2-hidroxi-

metil-D-riboză). Această monozaharidă este esterificată cu două resturi de acid galic, cu mare probabilitate la cele două grupe de alcool primar din moleculă. (v. formula) (Freudenberg).

Acidul chebulinic este un tanin cristalizat, izolat din mirobalane (v. pag. 186). Prin hidroliză cu apă la fierbere el dă 3,6-digaloil-glucoză, acid galic și „acidul de scindare”, numit mai târziu, după ce i s-a stabilit structura, acid chebulic (v. pag. 188). Formula probabilă a acidului chebulinic este (O. Th. Schmidt):

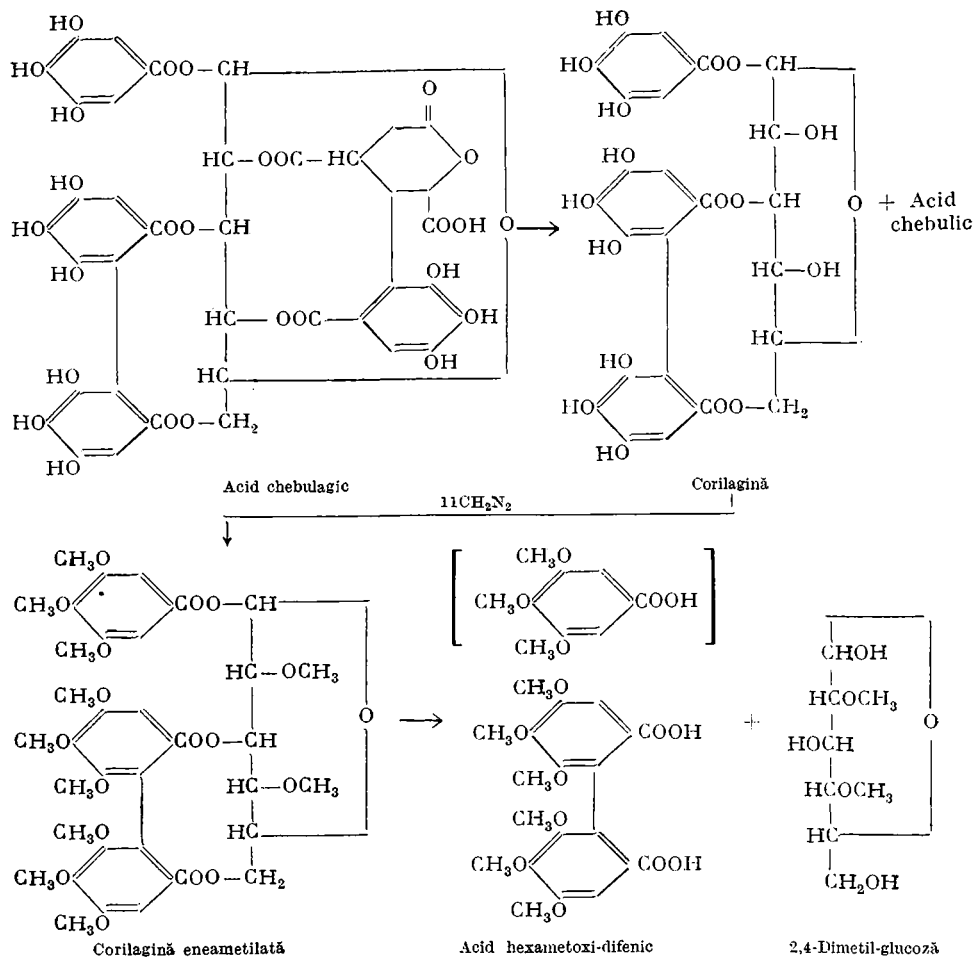


Elagotaninuri. Se cuprind, sub această denumire, taninurile care pun în libertate acid elagic la hidroliza acidă sau chiar la simpla conservare a extractelor apoase (extracte folosite în tăbăcărie, v. pag. 192). Elagotaninurile sînt mult răspîndite în natură și importante pentru tehnică. Din clasa aceasta fac parte taninurile conținute în valonea, mirobalane, divi-divi, algarobilla, castanul nobil și coaja de stejar (taninul extras din acest material din urmă dă, prin hidroliză, 18–24% acid elagic). În anii din urmă s-au înregistrat succese remarcabile în stabilirea structurii cîtorva reprezentanți mai importanți ai acestei clase.

Acidul chebulagic și *corilagina* sînt primele taninuri obținute în stare pură cristalizată; ele au fost izolate din mirobalane și divi-divi (O. Th. Schmidt, 1948). La purificarea acestor compuși au fost folosite metodele moderne de cromatografie pe hîrtie și repartiție în contra-curent.

Acidul chebulagic trece prin hidroliză cu acid sulfuric diluat în glucoză, acid galic, acid elagic și acid chebulic. În condiții de hidroliză mai blînde acidul chebulagic se transformă în corilagină și acid chebulic. Pe de altă parte, corilagina, metilată total cu diazo-metan, dă un eneametil-derivat, în care toate cele 11 grupe HO sînt eterificate. Din acesta se

obține, prin hidroliză alcalică, acid hexametoxi-difenic și 2,4-dimetil-glucoză. Din toate aceste reacții se deduc următoarele formule probabile ale celor două taninuri (O. Th. Schmidt) :



Un interes deosebit prezintă faptul că acidul hexametoxi-difenic, obținut pe calea indicată mai sus, este optic activ cu $[\alpha]_D + 25,8^\circ$. Acesta este primul caz de activitate optică prin împiedicarea rotației (v. I, pag. 26) întâlnit în natură. Desigur că și acidul hexahidroxi-difenic, din taninuri, este optic activ; cînd este pus în libertate, prin hidroliză, acest acid se transformă însă repede, prin deshidratare, în acid elagic (v. pag. 187) și totodată se racemizează. Acidul elagic nu este deci conținut ca atare în taninuri ci este un produs artificial, ce ia naștere în cursul prelucrării.

Privind formulele taninurilor, descrise mai sus, devine aparentă înrudirea lor biogenetică. Este foarte probabil că acidul chebulinic provine

din pentagaloil-glucoză, printr-o transformare oxidativă a două resturi de acid galic și că acidul chebulagic este rezultatul unei eliminări oxidative de hidrogen între două resturi de acid galic din molecula acidului chebulinic. Este posibil ca natura să urmeze un asemenea drum, în sinteza acestor taninuri, folosindu-se pentru împreunarea celor două inele de acid galic de enzime de dehidrogenare (dehidraze).

După cum s-a arătat mai sus (pag. 187) în alte taninuri naturale se găsesc o serie de compuși biciclici care de asemenea provin, în mod evident, din acid galic prin modificări oxidative.

Tăbăcirea pielii. Pielea crudă are însușirea de a se imbiba cu mari cantități de apă și, în această stare, este expusă putrezirii, prin acțiunea microorganismelor. În stare uscată este dură și transparentă. Prin tăbăcire, pielea pierde capacitatea de imbibare cu apă și se transformă într-un material imputrescibil, flexibil, cu o mult mai mare rezistență mecanică.

Pielea animalelor superioare se compune din trei straturi: cel exterior subțire, *epiderma*, cel intermediar, *corium* sau *cutis*, și cel interior sau *subcutis*. Epiderma este compusă dintr-o proteină cornoasă moartă, *keratina*, asemănătoare cu materia din păr, unghii și coarne. Epiderma ca și *subcutis* trebuie îndepărtate în operațiile premergătoare tăbăcirii. Corium singur este materia primă a tăbăcirii. Corium se compune din fibre de *colagen* (v. acolo) întrețesute intim, și dintr-o materie reformată, tot proteică (o glicoproteidă), *coriina*, care are rolul unui ciment între fibrele de *colagen*.

Coriina este solubilă în alcalii și se elimină, în cea mai mare parte, în timpul tratamentului premergător cu lapte de var (cenșerit), care are drept scop principal îndepărtarea epidermei și a părului. După curățirea prin mijloace mecanice a stratului interior, pielea este decalcificată, prin înnuieră în apă acidulată cu acizi minerali (clorhidric, sulfuric), sau cu acizi organici (formic, acetic, lactic). Îndepărtarea părului se poate face și prin operația numită *asudare*, o putrezire incipientă controlată, în care se formează amoniac.

Pielea se supune apoi unui proces fermentativ (sama), cu ajutorul unor enzime produse de bacterii ce se găsesc în tărâțe fermentate, în excremente de cini sau de păsări sau, cel mai bine, cu secreție pancreatică (oropon etc.). Aceasta conține enzime proteolitice (tripsină), care dizolvă unele proteine nefibroase și produc prin aceasta o afinare a fibrelor de *colagen* din corium, indispensabilă tăbăcirii ulterioare. Acțiunea samalei se întrerupe, în momentul voit, printr-o baie acidă (*picla*).

Pielea crudă (pielea gelatină) astfel preparată are un conținut mare de apă (70—80%). Abia acum se trece la tăbăcirea propriu-zisă.

1. **Tăbăcirea cu taninuri vegetale** este cunoscută încă din antichitate. Pielele se nmoaie, așezate în straturi, în putini sau în gropi cimentate, având între ele materialul tanant, de ex. coajă de stejar mărunțită. După ce coaja este epuizată, se repetă operația de trei până la cinci ori, cu coajă nouă. Întreaga tăbăcire durează, pentru piei mai groase, 8 luni până la 2 ani. Mediul, în timpul tăbăcirii, este slab acid.

Procesul poate fi scurtat până la aproximativ 80 de ore, în *tăbăcirea în butoi* sau *tăbăcirea cu extracte*. Aceasta se realizează în butoale rotative, în care pielea vine într-un contact mai intim cu o soluție concentrată a taninului. Aceste extracte tanante se prepară prin tratarea părților de plante, în special exotice, cum sînt quebracho, mimoza, valonea, lemnul de castan etc. cu apă, uneori în prezență de bisulfid de sodiu, și evaporarea soluțiilor obținute pînă la consistență păstoasă sau solidă.

2. **Tăbăcirea minerală** întrebunțează săruri de aluminiu (piele albă pentru mănuși), de fer și în special de crom. Se pornește de la alaua cromic sau de la bicromat de potasiu, care se reduce cu tiosulfat de sodiu sau cu alți agenți reducători. Soluția obținută conține o sare bazică a cromului trivalent, cu compoziția aproximativă $\text{Cr}_2(\text{OH})_2(\text{SO}_4)_2$ (în cazul soluției sulfurice). Această sare se transformă în complexi cu molecule mari (izo-poli-baze) și caracter coloid care se fixează pe fibră. Pielea obținută este de culoare deschisă, rezistentă, dar poroasă și lipsită de consistență. De aceea, de multe ori se aplică o tăbăcire combinată, cu săruri de crom și taninuri vegetale.

3. **Tăbăcirea cu grăsimi** se efectuează prin imbibarea pielii cu uleiuri de pește, conținând acizi nesaturați cu cel puțin patru duble legături și expunerea ei la oxidare cu aer. Se produce

o polimerizare oxidantă a grăsimii (I, pag. 675) iar polimerul rezultat rămâne strâns fixat de fibrele de collagen. Pielea obținută este moale, permeabilă pentru apă și ea poate fi spălată.

4. *Procedee speciale.* Pielea crudă, care urmează a fi tăbăcită cu grăsimi sau cu săruri de aluminiu se supune adesea unei tăbăcirii premergătoare cu *formaldehidă*. La fel și blănurile. Formaldehida reacționează cu proteinele, condensându-se cu grupele NH ale catenelor polipeptidice, în același mod cum se condensează cu ureea (I, pag. 704) și realizând deci legături rigide între catene, $>N-CH_2-N<$. Pielea tăbăcită numai cu formaldehidă este dură „tinichelosă”, deoarece resturile CH_2 , care se adaugă moleculei, au o greutate minimă, în raport cu a proteinei.

Chinona are, de asemenea, însușirea de a tăbăci pielea.

Un procedeu recent, deosebit de interesant, este *tăbăcirea cu sulfochloruri*, RSO_2Cl , și anume cu sulfochloruri alifatiche obținute din parafine cu catene de 15–30 atomi de carbon, prin procedul sulfochlorurării cu SO_2 și Cl_2 (mersoli; v. I, pag. 427). Sulfochlorurile se fixează de grupele $-NH_2$ ale fibrei de collagen, cu care formează sulfonamide, $RSO_2 \cdot NH-$, foarte rezistente. Procedul acesta este probabil destinat să înlocuiască tăbăcirea cu grăsimi, pentru obținerea pieilor moi.

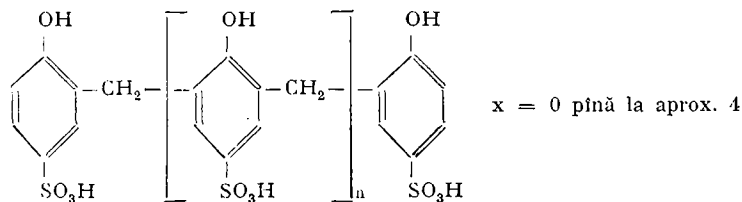
În sfârșit, mai trebuie menționată *tăbăcirea cu taninuri sintetice* care se răspîndește din ce în ce mai mult (v. mai departe).

Modul de fixare al taninurilor, pe macromolecula de collagen, diferă cu natura lor. După cum s-a arătat mai sus, pielea pregătită pentru tăbăcire (pielea gelatină) este îmbibată cu cantități mari de apă. Această apă este fixată de grupele polare ale macromoleculii de proteină, anume de grupele COO^- și NH_3^+ prin forțe ioni-dipoli (I, pag. 90) și de grupele OH și NH_2 , prin legături de hidrogen. Grupele $CO-NH$ ale macromoleculii de proteină fixează de asemenea apă de hidratare (solvatare). Rolul tăbăcirii este de a înlocui aceste molecule de apă, cu molecule de tanin mult mai tare legate de fibra de proteină, blocând astfel centrele polare capabile de a fixa apă, ale acesteia.

Sînt trei moduri diferite prin care taninul se poate fixa de fibra de collagen: 1. *prin condensare*, adică prin formare de legături covalente, așa cum s-a arătat mai sus la formaldehidă și la sulfochloruri. Tot ca o condensare poate fi socotită și formarea de complexi între sărurile bazice de crom și grupele NH_2 ale proteinei; 2. *prin formare de săruri*, cum este cazul la unele taninuri sintetice descrise mai departe; 3. *prin legături de hidrogen*. Acest mod de fixare este acela al taninurilor vegetale obișnuite. Taninurile vegetale sînt compuși fenolici, ale căror grupe HO formează legături de hidrogen cu grupele polare ale fibrei de collagen, în același mod ca moleculele de apă. Compușii rezultați sînt însă stabili numai atunci cînd taninul are o moleculă mare și posedă deci un număr mare de grupe HO putînd forma legături de hidrogen. De aceea, fenolii mononucleari simpli nu aderă la fibră și o bună fixare se observă numai la taninurile cu molecule mari, cum sînt taninurile naturale, ale căror soluții au caracter aproape coloid. Pe de altă parte, — taninul mai are în afară de funcțiunea de a bloca grupele reactive ale macromoleculii, și pe aceea de a constitui un strat protector în jurul fibrelor de collagen, împiedicînd lipirea lor. Formarea unui asemenea strat, de grosime considerabilă, mai reiese și din cantitățile mari de tanin ce se fixează de piele și care sînt, la taninurile vegetale, de minimum 25% și ajung pînă la 45% din greutatea pielei tăbăcite uscate.

După tăbăcirea propriu-zisă, pielea este supusă operațiilor de finisaj: stoarcere, egalizare (fălțuire), spălare, neutralizare, uscarea, vopsire și ungere.

Taninuri sintetice. 1. Primele încercări sintetice (Stiasny, 1911) au condus la rășini de tip novolac (I, pag. 556) sulfonate. Acestea se obțin pornindu-se de la fenoli sau cresoli sulfonați sau de la acid β -naftalin-sulfonic prin condensare cu formaldehidă. Producții („neradoli”) se pot reprezenta prin formule schematizate de felul:

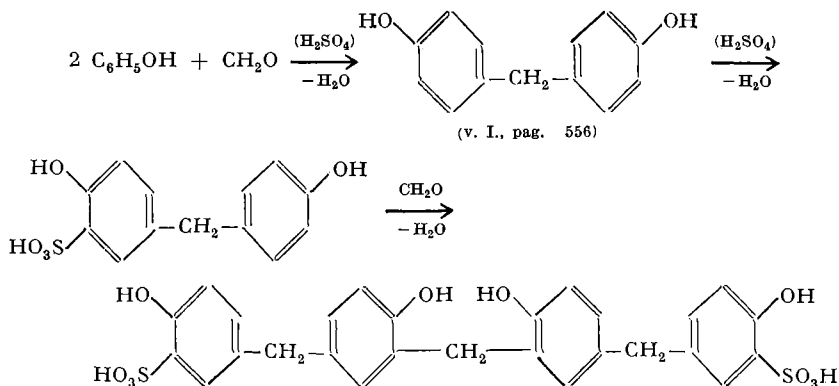


Substanțele de acest fel, puternic acide, se fixează de grupele bazice ale proteinei, ca săruri. Tăbăcirea se face la pH scăzut. Cantitatea de tanin astfel fixată de fibră, fiind limitată de proporția de grupe bazice ale acesteia, este mică. În consecință nu se poate realiza o tăbăcire completă și produșii de acest tip se utilizează numai ca *taninuri auxiliare*, tăbăcirea fiind apoi completată cu taninuri vegetale. Taninurile auxiliare se aplică uneori și simultan cu taninuri vegetale ceea ce prezintă mari avantaje tehnice, anume: scurtarea timpului de tăbăcire prin ușurarea pătrunderii taninurilor vegetale în piele, dizolvarea mai bună a acestor taninuri și deci o economisire a lor, apoi obținerea unei culori mai deschise a pielii.

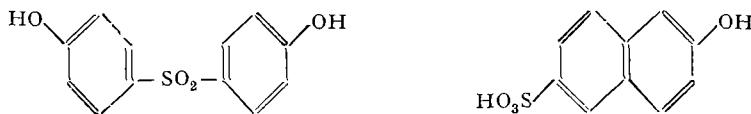
Ca taninuri auxiliare se folosesc și așa-numitele *extracte ligninice*, care se obțin, prin diferite operații de purificare, din leșiile bisulfite rezultate ca deșeu la fabricarea celulozei (v. „Tehnologia celulozei și a derivaților ei”). Componentele active ale acestor extracte ligninice sint *acizii lignin-sulfonici*, ce iau naștere prin degradarea ligninei sub acțiunea bisulfitului (v. „Lignina”).

2. Printr-o cercetare sistematică s-a ajuns la taninuri ce pot produce o tăbăcire completă, cu rezultate practice tot atât de bune ca taninurile naturale („taninuri de înlocuire”, „Sintani”). Dintre numeroasele substanțe descrise în literatură, vom alege aici câteva exemple:

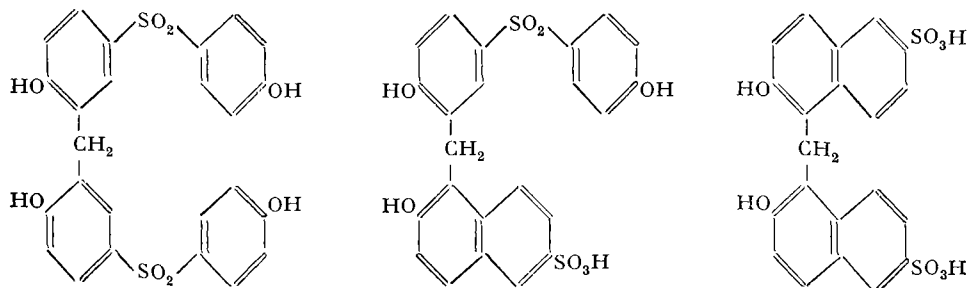
a. *Tanin sintetic pe bază de novolac* (Tanigan extra B):



b. *Tanin sintetic pe bază de diaril-sulfone* (Tanant QE). Prin condensarea fenolului cu cantități insuficiente de acid sulfuric se obține hidroxi-difenil-sulfona; o altă componentă, acidul 2-naftol-6-sulfonic se fabrică prin sulfonarea β -naftolului:

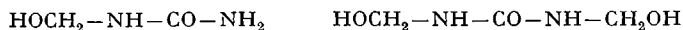


Amestecul acestor doi compuși, condensat cu formaldehidă în prezență de acid sulfuric duce la un amestec de trei substanțe, care constituie un tanin eficace:



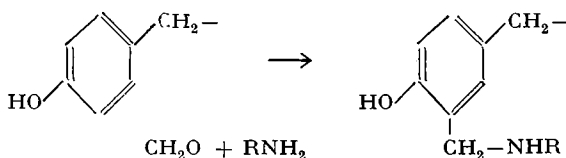
Taninurile de acest tip, neconținând grupe sulfonice sau conținând numai puține asemenea grupe se fixează pe proteină, întocmai ca și taninurile naturale, prin legături de hidrogen. Tăbăcirea se face, în acest caz, în soluții numai slab acide, deosebindu-se astfel de tăbăcirea cu taninuri auxiliare.

3. Așa-numita *tăbăcire cu rășini* se bazează pe principiul de a introduce în piele compuși cu molecule relativ mici, solubili în apă, care se transformă apoi, prin procese de policondensare, în compuși macromoleculari insolubili. În acest scop se utilizează *metilol-ureea* și *dimetilol-ureea* (v. I, pag. 704):



și, cu rezultate mai bune, *metilol-derivați ai cian-guanidinei* (I, pag. 719) și ai *melaminei* (I, pag. 722).

4. *Taninuri cationice* se obțin din taninuri sintetice fenolice, de tipul descris mai sus, prin condensare cu formaldehidă și o amină primară (reacție Mannich, v. I, pag. 561):



Dacă molecula conține și grupe sulfonice se obțin *taninuri amfotere*.

O variantă interesantă a metodei constă în a produce taninul chiar în cursul tăbăcirii. Pentru aceasta se tratează pielea, la *pH* scăzut, cu un fenol reactiv cum este resorcina și cu formaldehidă. În aceste condiții, rolul aminei primare în condensarea Mannich îl joacă grupele NH_2 (ale resturilor de lizină, v. cap. „Proteine”) din molecula colagenului.

IV. HIDROXI-ALDEHIDE ȘI HIDROXI-CETONE

Combinările conținând în moleculele lor, alături de o grupă aldehydică sau cetonă, grupe hidroxil, se împart în: 1. *Monohidroxi-aldehide* și *monohidroxi-cetone*; 2. *Polihidroxi-aldehide* și *polihidroxi-cetone* și 3. *aldehide* și *cetone fenolice*.

Printre polihidroxi-aldehidele și cetonele alifatică, cele mai însemnate sînt *monozaharidele*, compuse dintr-o catenă normală, purtînd o grupă carbonil și mai multe grupe hidroxil. Acestea, împreună cu derivații lor funcționali, *oligozaharidele* și *polizaharidele*, formează importanta clasă a *hidraților de carbon*.

1. MONOHIDROXI-ALDEHIDE ȘI MONOHIDROXI-CETONE

Hidroxi-aldehidele și hidroxi-cetonele sînt interesante pentru faptul că ele pot fi considerate ca modele simple ale monozaharidelor. Multe dintre reacțiile lor, de ex. formarea de semi-acetali ciclici și reacția cu fenilhidrazină a compușilor α -hidroxi-carbonilici sînt reacții caracteristice ale monozaharidelor. Glicol-aldehida este, de altfel, cea mai simplă dintre monozaharide.

Hidroxi-aldehidele și hidroxi-cetonele alifatică sînt substanțe reactive, din care cauză multe dintre ele sînt greu de obținut în stare

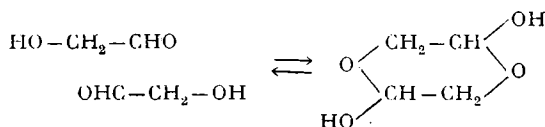
pură. Hidroxi-aldehidele și hidroxi-cetonele aromatice sînt însă mult mai stabile.

α -Hidroxi-aldehide. *Aldehida glicolică* sau *glicol-aldehida*, $\text{HOCH}_2 \cdot \text{CHO}$, se obține cel mai bine din acid dihidroxi-maleic, prin decarboxilare în soluție apoasă, la $50-60^\circ$ (v. pag. 81). Se mai formează prin ozonizarea alcoolului alilic, prin oxidarea glicolului cu apă oxigenată în prezență de sulfat feros (reactiv Fenton) și prin oxidarea divinil-eterului sau a acetatului de vinil, cu apă oxigenată în prezență de tetroxid de osmiu (v. și I, pag. 208):

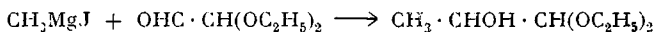


Se formează, de asemenea, glicol-aldehidă prin condensarea formaldehidei cu ea însăși, în prezență de carbonat de calciu sau de hidroxid de taliu (I, pag. 569), dar în această reacție iau naștere și alți compuși (v. pag. 263).

Glicol-aldehida trece ușor într-un *dimer*. Soluția apoasă, conservată mai multă vreme, conține monomerul (probabil ca hidrat): prin evaporarea, sub presiune redusă, la rece, a acestei soluții, se obține un sirop dulce, distilabil în vid înaintat, care este probabil monomerul. După cîtva timp, lichidul acesta cristalizează în plăci transparente cu p.t. $96-97^\circ$, care arată, la determinarea crioscopică în soluție proaspăt preparată, greutatea moleculară a dimerului. Dacă se repetă determinarea după 24 ore se găsește greutatea moleculară a monomerului; în soluție apoasă se produce deci depolimerizare lentă. Este probabil că dimerul are structura unui di-semiacetal (2,5-dihidroxi-1,4-dioxan) (E. Späth, 1946):



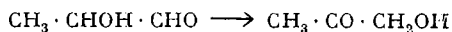
Aldehida lactică, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHO}$, se obține, sub formă de acetal, prin reducerea acetalului metil-glioxalului, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, sau pornind de la monoacetalul glioxalului:



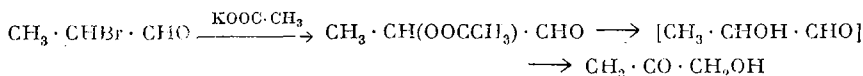
Acetalul obținut se hidrolizează apoi cu acid sulfuric diluat, rece.

Ca și omologul inferior, aldehida lactică formează un dimer cristalizat (p.t. 105°), care se depolimerizează în soluție apoasă. Prin evaporarea acesteia se obține un lichid mobil, distilabil în vid înalt, care după cîteva zile devine viscos și în sfîrșit cristalizează, dimerizîndu-se.

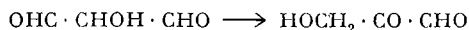
Remarcabilă este ușurința cu care aldehida lactică se izomerizează la încălzire, dînd hidroxi-acetona:



Reacția aceasta este analogă unei transpoziții importante din seria monozaharidelor (v. „Transpoziția Lobry de Bruyn-van Ekenstein“). Din cauza acestei ușoare izomerizări nu se obține aldehidă lactică, la hidroliza bazică a acetatului ei, ci hidroxi-acetonă :

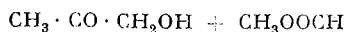
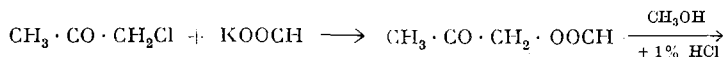


Hidroxi-malondialdehida, aldehida acidului tartronic, $\text{CHOH}(\text{CHO})_2$, este cunoscută numai în forma enolică, $\text{CHOH}=\text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CHO}$, numită *reductonă* (reductona triozelor). Se obține din diferiți hidrați de carbon, ca glucoza și dihidroxi acetona, prin tratare cu hidroxizi alcalini în condiții controlate și izolare ca sare de plumb (H. von Euler, 1933). Formează cristale, p.t. 146° (descomp.), solubile în apă și în alți dizolvanți polari. Este un acid de tăria acidului acetic; formează săruri cu metalele. Reduce iodul și indicatori caracteristici ca diclorfenol-indofenolul. Puterea reductoare mare se datorește structurii endiolice, ce se mai întâlnește încă în acidul reductiv. În acidul ascorbic și în acidul rodizonic. Se izomerizează ușor dând hidroxi-metilgloxal :



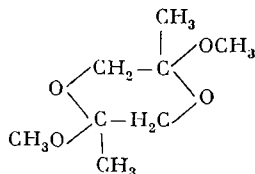
Toți endiolii dau reacții de culoare caracteristice cu clorurile de Fe(III) și Ti(III) în soluție de metanol cu piridină.

α -Hidroxi-ectone. *Hidroxi-acetona*, *acetolul*, *alcoolul piruvic*, *propanol-ona*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, se obține din clor- sau brom-acetonă, prin condensare cu formiat sau acetat de sodiu sau potasiu, urmată de metanoliză (substanța nesuportând hidroliză) :



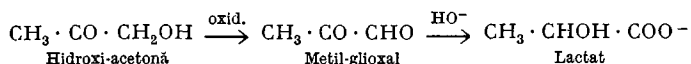
Se mai poate obține hidroxi-acetona prin fermentarea oxidativă a 1,2-propilen-glicolului cu bacterii de sorboză.

Hidroxi-acetona este un lichid cu p.t. — 17° și p.f. 147° (cu descomp.), miscibil cu apa, alcoolul și eterul în orice proporție. La conservare se polimerizează. Prin tratarea hidroxi-acetonei cu metanol și acid clorhidric se obține un eter al dimerului (acetal) :



Oxidarea hidroxi-acetonei cu soluție Fehling duce la acidul lactic; intermediar se formează metil-gloxal (izolabil în anumite

condiții) care suferă o reacție Cannizzaro intramoleculară (v. I, pag. 578):



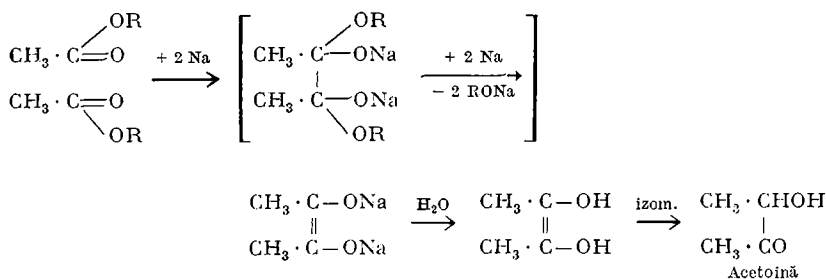
Reducerea fermentativă cu drojdie (v. pag. 254) duce la propilen-glicol; cu amalgam de sodiu se mai formează și alcool izopropilic.

Hidroxi-acetofenona, benzoil-carbinolul, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, cristale cu p.t. 87° , se formează din clor-acetofenonă prin reacții similare celor folosite la prepararea hidroxi-acetonei. Se poate obține și din fenil-glicol, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, prin oxidare. Cu metanol și acid clorhidric uscat dă un dimer, analog celui obținut din hidroxi-acetonă.

Reduce la rece soluția Fehling, dând acid mandelic, și de asemenea reduce soluția amoniacală de nitrat de argint, cu care formează formaldehidă și acid benzoic. Prin oxidare cu acid azotic dă acid fenil-glioxilic (pag. 50). Formează o oximă, o fenil-hidrazonă, o cianhidrină, o combinație bisulfitică etc.

Aciloine. α -Hidroxi-cetonele secundare alifaticе (α -cetoli secundari), numite și *aciloine*, se obțin prin mai multe metode.

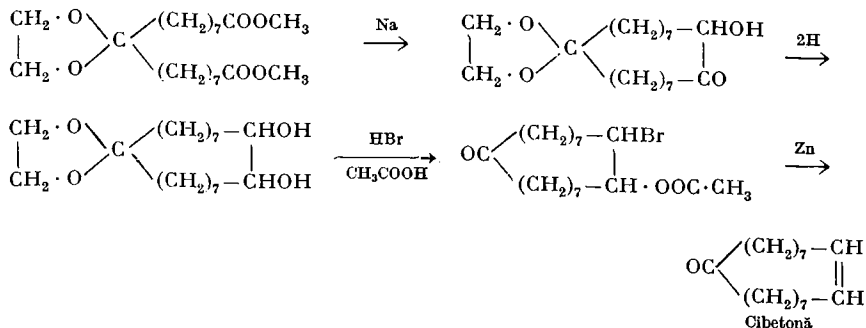
1. Se formează aciloine prin tratarea esterilor acizilor alifatici cu sodiu metalic, în soluție benzenică sau eterică, și hidroliza cu apă a combinației metalice obținute:



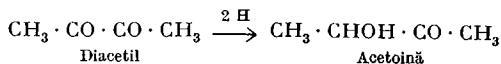
În reacția aceasta sînt necesari cîte doi electroni pentru fiecare moleculă de ester care reacționează (despre mecanism, v. și I, pag. 361) și se elimină două molecule de etoxid de sodiu. Din acetat de etil se obține astfel *acetoina*, din izobutirat de etil *izobutiroina* etc. Ca produși secundari se formează esteri β -cetonici. Clorurile acide reacționează la fel ca esterii.

Reacția aceasta se aplică cu deosebit succes la obținerea de aciloine ciclice, pornind de la esterii de acizi dicarboxilici. Ea dă randamente bune (peste 70%) atît la ciclurile mici (5—6 atomi de carbon), cît și la ciclurile mari (peste 15 atomi de carbon) și randamente satisfăcătoare (50%) chiar la ciclurile medii (8—12 atomi de carbon) unde celelalte metode dau rezultate slabe (v. I, pag. 199) (V. L. Hansley; V. Prelog). Nu este necesară aplicarea tehnicii ultradiluției (pag. 58).

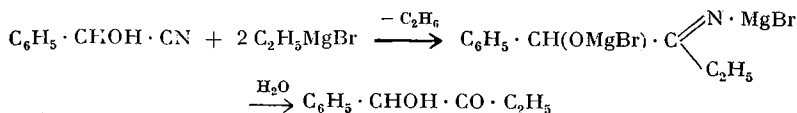
Pe calea aceasta a fost efectuată o sinteză a cibetonei (v. I, pag. 575), pornindu-se de la cetalul ciclic glicolic (I, pag. 542) al unui ceto-acid dicarboxilic cu 17 atomi de carbon (M. Stoll, 1948):



2. Se formează aciloine, prin reducerea α -dicetonelor cu zinc și acid sulfuric, de ex.:

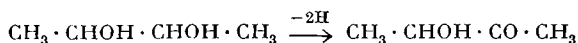


3. Prin acțiunea compușilor organo-magnezieni, asupra aldehyd-cianhidrinelor, se obțin hidroxi-cetone secundare, de ex. (v. și I, pag. 533):



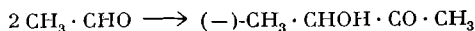
Tratate în mod asemănător, cianhidrinele cetonelor, $\text{R}_2\text{C}(\text{OH})\text{CN}$, dau hidroxi-cetone terțiare, $\text{R}_2\text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CO} \cdot \text{R}'$.

4. Se formează aciloine în diferite reacții biochimice. Astfel α -glicolii sînt oxidați de bacteriile de sorboză și de bacteriile de acid acetic și dau aciloine:



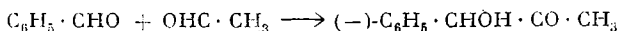
Dacă se pornește de la 2,3-butan-diol racemic, este atacat numai anti-podul levogir (v. și pag. 263).

În cursul fermentației monozaharidelor cu drojdie de bere (fermentație alcoolică) se formează ca produs secundar, în cantități mici, acetoină levogiră, prin condensarea a două molecule de acetaldehidă. Reacția aceasta este atribuită unei enzime speciale *carboli-gaza* (C. Neuberg, 1922):

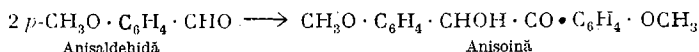


Acetoina găsită în vin, în cantitate mică, rezultă din această reacție. Se admite, de asemenea, că diacetilul din lapte provine, prin oxidație, din acetoina ce ia naștere într-o asemenea reacție fermentativă.

Dacă se adaugă benzaldehidă, într-o soluție de zahăr în curs de fermentație, se obține *fenil-propanol-onă* levogiră (acetil-fenil-metanol):



5. Aldehidele aromatice suferă, sub influența catalitică a cianurii de sodiu sau de potasiu, o condensare caracteristică, *condensarea benzoinică*, trecând în aciloine aromatice sau *benzoine* (v. I, pag. 568). În afară de benzaldehidă reacția mai poate fi aplicată la câteva benzaldehide substituie, de ex.:



precum și la aldehidele naftalinei și ale unor compuși heterociclici cum este furfurotul, nu însă la aldehidele alifaticе (v. însă pag. 263). Pornindu-se de la un amestec echimolecular a două aldehide aromatice, se obține un amestec al celor două benzoine mixte posibile:



Benzoine mixte pure se obțin mai ușor prin acțiunea compușilor organo-magnezieni (de ex. $\text{C}_6\text{H}_5\text{MgBr}$) asupra nitrilului sau amidei unui acid mandelic (v. pag. 199).

Structura unei benzoine mixte poate fi determinată prin oxidare sau topire alcalină, care duc la o moleculă de aldehydă și o moleculă de acid. Prima provine de obicei din jumătatea carbinolică, iar cea de a doua din jumătatea cetonică a benzoinei. Metoda nu este însă sigură, căci înainte de ruperea moleculei de benzoină se poate produce o izomerizare a benzoinei în izomerul său. Altă metodă se bazează pe transpoziția Beckmann a oximei:



Aldehyda provine din porțiunea carbinolică a moleculei, iar porțiunea oximică trece fie în nitril, fie în izonitril, după cum are configurația *trans* sau *cis* față de Ar' .

Acetoina, 2,3-butanol-ona, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, este un lichid la temperatura camerei; p.t. 15° ; p.f. 148° . Acetoina formează spontan un dimer, cunoscut în două forme, cu puncte de topire 95° și 85° . Dimerul acesta, mai puțin stabil decât dimerii hidroxi-aldehydelor, se depolimerizează prin simplă dizolvare în alcool sau eter.

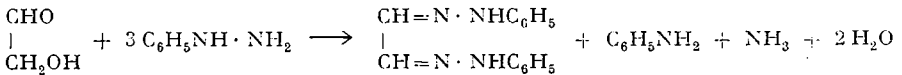
Benzoina, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, formează cristale cu p.t. 137° (fără nici o tendință de a dimeriza).

Înșușirile compușilor α -hidroxi-carbonilici. 1. Grupele HO și CO din α -hidroxi-aldehyde și -cetone prezintă reacțiile normale ale acestor grupe funcționale. Astfel hidroxi-aldehydele și cetonele trec prin reducere în glicoli, iar hidroxi-aldehydele prin oxidare în α -hidroxi-acizi. Grupele carbonil, din acești compuși, dau oxime, fenil-hidrazone, iau parte la reacții de condensare etc. și arată deci comportarea chimică normală a acestor grupe.

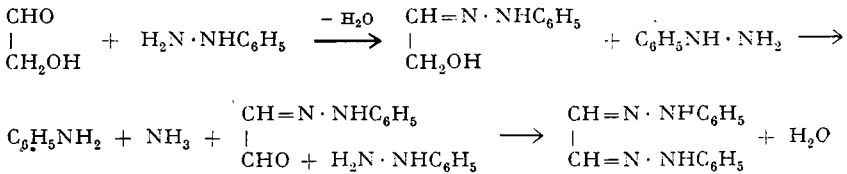
2. α -Hidroxi-aldehidele sînt agenți reducători puternici față de soluția Fehling, din care precipită, la temperatura camerei, oxid cupros și față de soluția amoniacală de nitrat de argint, din care precipită argint metalic. Remarcabil este faptul că α -hidroxi-cetonele sînt agenți reducători aproape la fel de tari ca α -hidroxi-aldehidele, spre deosebire de cetonele nehidroxilate care, după cum se știe, nu sînt reducătoare.

Reacțiile acestea amintesc pe ale monozaharidelor, la fel și reacția cu fenil-hidrazina.

3. α -Hidroxi-aldehidele și α -hidroxi-cetonele reacționează în mod caracteristic cu fenil-hidrazina și dau bis-fenil-hidrazonele, numite *osazone*, ale compușilor α -dicarbonilici corespunzători. Din glicol-aldehidă se formează astfel osazona glicoxalului :

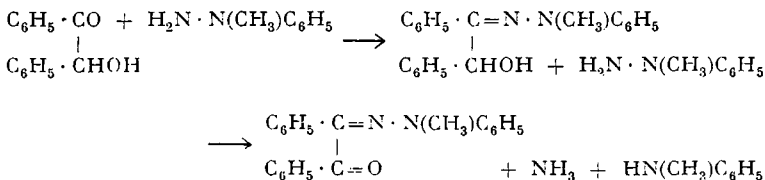


După cum se vede, la această reacție iau parte trei molecule de fenil-hidrazină, dintre care una este redusă la anilină și amoniac. Se admite de obicei (după E. Fischer) mecanismul următor (în cataliză acidă) :



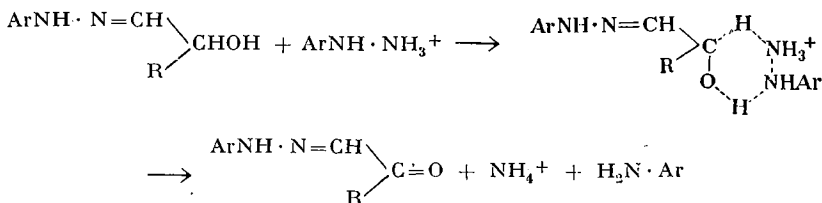
Surprinzător, la prima vedere, este faptul că fenil-hidrazina, cunoscută ca un agent reducător puternic, apare aici ca un agent oxidant. Se știe însă că fenil-hidrazina poate fi redusă la anilină și amoniac cînd este tratată cu agenți reducători puternici, în mediu acid (I, pag. 477). Rezultă de aici (și din alte observații) că sărurile fenil-hidrazinei pot funcționa ca agenți oxidanți (acceptori de electroni) spre deosebire de baza liberă.

S-a realizat o clarificare parțială a problemei prin studiul combinării benzoinei cu metil-fenil-hidrazina asimetrică. Dacă se combină cei doi reactanți în proporție molară de 1 : 3 se obține osazona conform schemei de mai sus. Dacă proporția de metil-fenil-hidrazină introdusă în reacție este însă mai mică, atunci singurul produs de reacție este monohidazona benzilului (alături de benzoină neintrată în reacție) (G. Hensecke, 1955) :



Mersul acesta al reacției este în concordanță cu mecanismul lui E. Fischer, dar nu exclude alte mecanisme. În reacția cu fenil-hidrazină nu a fost posibilă izolarea monofenil-hidrazinei dicetonei. Așa de ex., din benzoină și doi moli de fenil-hidrazină la temperatura camerei se obține numai monofenil-hidazona benzoinei ; la cald, cu trei moli de fenil-hidrazină se formează osazona.

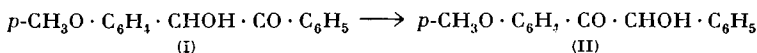
S-a propus pentru stadiul intermediar, de oxido-reducere, un mecanism cu stare de tranziție ciclică (E. A. Braude, 1951) (Ar = C₆H₅):



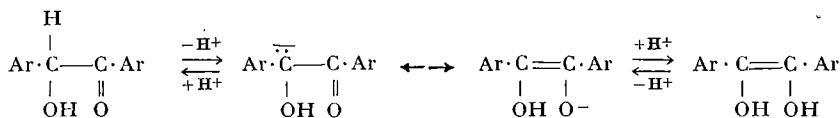
Este însă posibilă și o altă interpretare a reacției, după cum se va arăta în alt loc (pag. 234).

4. *Benzoinele* sînt cele mai ușor accesibile dintre toate 1,2-hidroxi-cetonele și de aceea au fost mult cercetate.

a. Cei doi izomeri ai unei benzoine mixte (pag. 200) nu sînt deopotrivă de stabili. Astfel în următorul caz, izomerul (I) trece ușor în (II) sub influența hidroxidului de potasiu, la temperatura camerei, ceea ce dovedește stabilitatea mai mare a izomerului (II):



Intermediar se formează, fără îndoială, sub influența bazei, un *ion de enolat* care, în mediu acid, trece într-un *endiol*:



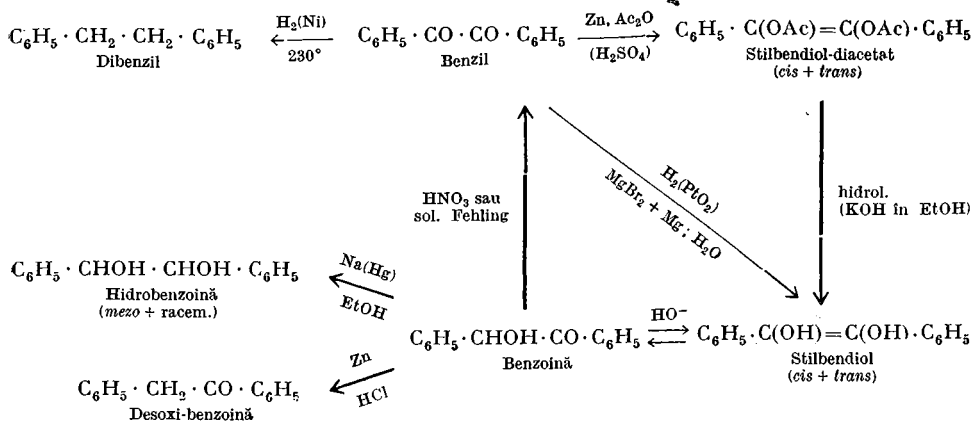
În cazul benzoinelor simetrice, ionul de enolat se transformă, cu egală probabilitate, în oricare din cei doi izomeri, iar în cazul benzoinelor asimetrice se transformă în izomerul termodinamic mai stabil.

b. Cum benzoinele posedă un atom de carbon asimetric, ele pot apărea într-o formă dextrogiră și una levogiră. (Acestea se obțin din amidele acizilor mandelici optic activi, cu compuși organo-magnezieni, în modul indicat mai sus.) Benzoinele optic active se racemizează în soluție alcalică. Și în cazul acesta este probabilă apariția reversibilă a unui enol sau enolat intermediar, care ne mai avînd carbon asimetric este optic inactiv (v. și pag. 134). Viteza racemizării este o indicație pentru viteza reacției de enolizare.

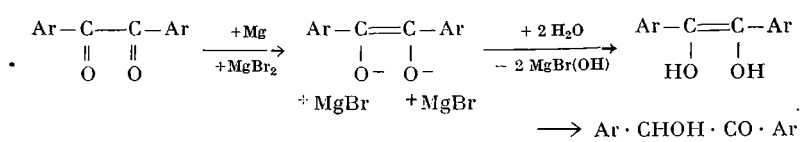
c. Sînt și dovezi mai directe pentru existența endiolilor derivînd din benzoine, respectiv a ionilor lor. Pentru prima oară au fost captați endiolii, sub formă de acetati, la reducerea benzilului cu zinc și anhidridă acetică, în prezența unei mici cantități de acid sulfuric conc. (J. Thiele, 1899) (v. schema pag. 203). În această reacție se obțin ambii izomeri

cis-trans ai acetatilor de endiol. Acetații endiolilor trec prin hidroliză bazică în benzoine.

Prođuși de transformare ai benzoinelor

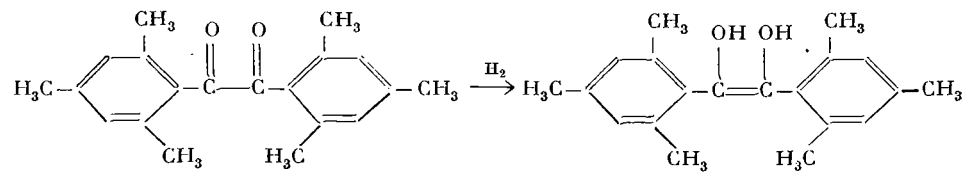


d. Reducerea benzilului reușește cel mai ușor cu un amestec de magneziu și bromură de magneziu, în eter anhidru. Se obține un endiolat magnezian. Endiolul care se formează la tratarea acestuia cu apă se transformă imediat în benzoină :

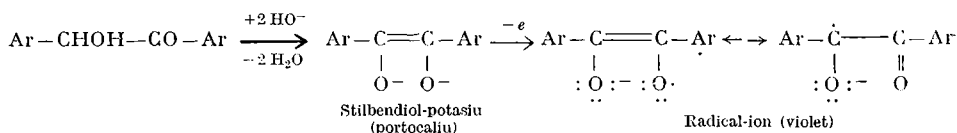


În cazul că se supune acestui tratament un benzil asimetric, se obține de obicei numai unul singur din cei doi izomeri posibili și anume cel stabil. Aceasta confirmă mecanismul izomerizării, prin intermediul endiolului, admis mai sus (v. pag. 202).

e. Când pozițiile 2,6- ale uneia sau ale ambelor grupe aril ale unei benzoine sînt ocupate cu substituenți voluminoși, se pot izola *endioli liberi*, mai mult sau mai puțin stabili (R. C. Fuson, 1939). Trecerea endiolului în benzoină este încetinită, în cazul acesta, din cauza unui efect de împiedicare sterică produs de substituenții vecini, care îngreuiază accesul reactanților sau catalizatorilor la centrul de reacție. Un astfel de endiol liber se obține de ex. prin hidrogenarea catalitică a hexametil-benzilului, cu PtO₂ și H₂; se obțin ambii izomeri *cis-trans* ai endiolului :



f. O reacție caracteristică a benzoinii constă în tratarea unei soluții alcoolice a acestei substanțe, cu o soluție apoasă de hidroxid de potasiu, în prezența aerului; apare o colorație violetă, care dispare însă după o agitare ceva mai lungă cu aer. S-a stabilit că este necesar, pentru apariția culorii, ca o parte din benzoină să se oxideze la benzil (culoarea apare și prin adăugare de benzil, în absența aerului); oxidarea completă a benzoinii, face să dispară culoarea. Fenomenul acesta curios a fost înțeles abia după ce a fost lămurită structura semichinonelor (v. acolo). Culoarea violetă se datorește unui radical-ion, care se formează prin oxidarea ionului de endiolat, ce ia naștere din benzoină și KOH:

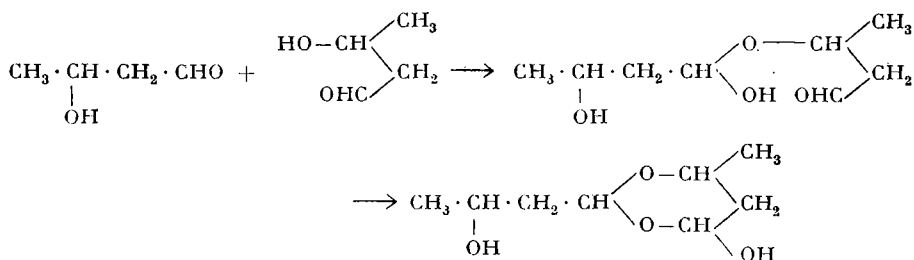


Stilbendiol-sodiul, de culoare portocalie, se obține cel mai ușor din benzil și amalgam de sodiu; intermediar apare culoarea violetă a radicalului-ion (Nef; Staudinger; Bachmann, 1934).

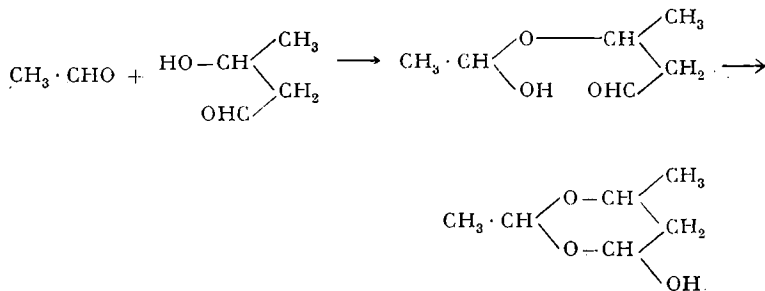
β -Hidroxi-aldehide (aldoli) și β -hidroxi-cetone (cetoli). Combinațiile din această clasă se formează ușor prin condensarea aldehydelor și cetonelor, sub acțiunea catalizatorilor acizi sau bazici, și ele au, după cum s-a arătat înainte (I, pag. 546), o mare importanță în sinteze. Deși aldolii sînt cunoscuți de multă vreme (acetaldolul a fost preparat întîi de Wurtz în 1872), comportarea lor complexă, în unele privințe, a fost lămurită abia relativ recent.

Acetaldolul, aldolul, β -hidroxi-butiraldehida, 3-butanol-1-al, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$, distilat proaspăt (în absența catalizatorilor care produc eliminarea apei; v, I, pag. 551) este un lichid mobil, miscibil cu apa și alcoolul, în orice proporție (p.f. $83^\circ/20$ mm). În cîteva ore acetaldolul se dimerizează spontan, trecînd în *paraldol* (cristale, p.t. 97°). Reacția de dimerizare este mult accelerată de acidul acetic, care scurtează timpul la cîteva minute. Se obține un amestec în echilibru de 80% paraldol, cu 20% acetaldol. Paraldolul se depolimerizează la distilare sub presiune redusă, trecînd în acetaldol.

Structura paraldolului a fost recunoscută ca aceea a unui derivat de 1,3-dioxan. Compusul acesta ia naștere prin două reacții consecutive de semi-acetalizare (E. Späth, 1941):

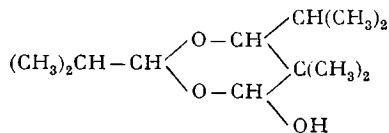


Stabilirea structurii dimerilor aldolilor a lămurit o serie de fapte observate mai de mult la *condensarea aldolică*. Astfel aldolii în stare brută, așa cum se obțin prin condensarea aldehydelor, conțin de obicei o mare proporție dintr-un produs de adiție a unei molecule de aldehydă cu o moleculă de aldol (E. A. Șilov; R. H. Saunders; E. Späth):



În anumite condiții acest compus poate fi izolat în stare liberă; de obicei însă se descompune, la distilare, într-o moleculă de aldehydă și una de aldol. Structura compușilor de tipul formulat mai sus s-a dovedit prin obținerea unui derivat acetat la grupa OH.

S-a putut astfel explica pentru ce, în multe condensări aldolice, randamentul nu trece de două treimi din cel teoretic. S-a încercat să se explice acest fapt printr-un echilibru între aldehyda inițială și aldol. Așa de ex., prin condensarea aldolică a izobutiraldehydei și *distilarea* produsului se obține 33% în greutate aldehydă și 66% aldol, adică tocmai proporția ce rezultă din descompunerea produsului de condensare între o moleculă de aldehydă și o moleculă de aldol:

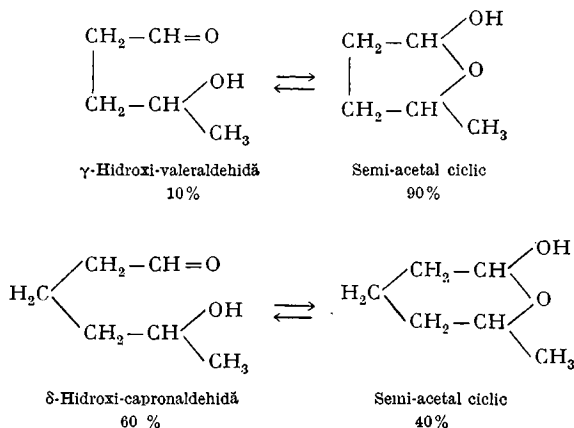


S-au obținut și compuși de acest fel prin condensarea unor aldehyde, cu aldoli preparați din aldehyde diferite.

Diaceton-alcoolul, 2-metil-2-pentanol-4-ona, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, obținut prin auto-condensarea acetonei, în prezență de hidroxid de calciu sau de bariu (I, pag. 548), sau prin adiția apei la oxidul de mesitil (la tratarea acestuia cu HCl de 1%), este un lichid cu p. f. 164°, fără tendință de a dimeriza. Diaceton-alcoolul pierde ușor apă prin distilare cu acizi și trece în oxid de mesitil.

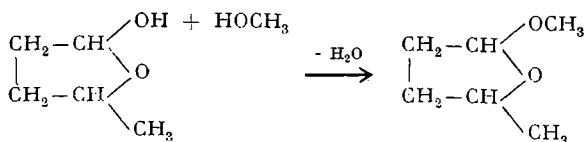
γ - și δ -Hidroxi-aldehyde și cetone. Combinațiile din această clasă au trezit interes prin asemănarea lor structurală cu monozaharidele, putând fi considerate ca modele mai simple ale acestora. Ele conțin grupele HO și CO într-o poziție favorabilă pentru formarea de semi-acetali ciclici (*lactoli*) fără tensiune. Cercetarea fizică și chimică a dovedit că asemenea semi-acetali ciclici se formează în realitate. Cifrele de sub formulele

de mai jos arată conținutul procentual la echilibru, în soluție dioxanică la 25°, al formelor aldehydice și lactolice determinate cu ajutorul spectrelor de absorbție în ultraviolet (Ch. Hurd, 1952):

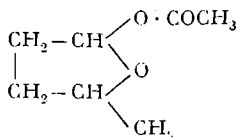


Compușii din această clasă se comportă față de unii reactivi ca și cum ar avea structură aciclică, iar față de alții ca și cum ar avea structură ciclică (*tautomerie de inel-catenă* sau *tautomerie oxo-ciclo*).

Astfel γ și δ -hidroxi-aldehidele reacționează cu fenil-hidrazina, dând fenil-hidrazone. De asemenea, ele reacționează cu soluția de fucsină decolorată cu bioxid de sulf și cu soluție amoniacală de nitrat de argint (I, pag. 573), la fel ca aldehidele obișnuite, dar cu viteză mai mică. Toate aceste reacții dovedesc existența formei aciclice cu grupa CHO liberă. Pe de altă parte, γ și δ -hidroxi-aldehidele dau și unele reacții ale formei ciclice, semi-acetale. Așa de ex., prin tratare cu metanol, conținând puțin acid clorhidric uscat (1-2%) ele formează eteri ciclici (analogi glicozidelor, v. pag. 215):



Prin tratare cu anhidridă acetică se obțin acetati ai formei ciclice (B. Helferich):



Toate aceste reacții seamănă mult cu ale monozaharidelor și confirmă structurile atribuite acestora (v. cap. următor).

2. HIDRAȚI DE CARBON

Capitolul de față tratează despre o clasă de hidroxi-aldehide, hidroxi-cetone și unii derivați de ai lor, numiți *hidrați de carbon*, încă de pe vremea în care structura lor nu era cunoscută. Numele acesta impropriu (fiindcă nu cuprinde desoxi-zaharurile) vine de la faptul că principalii reprezentanți ai clasei, ca de ex. *glucoza*, $C_6H_{12}O_6$, sau *celuloza* ($C_6H_{10}O_5$)_n, au formula generală $C_n (H_2O)_m$, a unor presupuși hidrați ai carbonului.

Clasa hidraților de carbon cuprinde un număr mare de combinații, dintre care unele au o însemnătate incalculabilă ca produși naturali și ca materii prime pentru industrie.

Hidrații de carbon se împart în : A. *Monozaharide*, B. *Oligozaharide* și C. *Polizaharide*.

Monozaharidele sînt hidroxi-aldehide sau hidroxi-cetone, cu grupa carbonil în parte modificată prin formare de semi-acetali interiori.

Oligozaharidele sînt derivați funcționali ai monozaharidelor cu caracter de *eteri*, rezultați din împreunarea a două sau a mai multor molecule de monozaharide, prin eliminare de apă. Legătura între moleculele de monozaharide, în oligozaharide, se face deci prin atomi de oxigen. Oligozaharidele se împart în *dizaharide*, *trizaharide*, *tetrazaharide* etc., după numărul de monozaharide care le compun.

Polizaharidele sînt compuse din macromolecule în care resturile de monozaharidă sînt unite între ele în același mod ca în oligozaharide, prin atomi de oxigen..

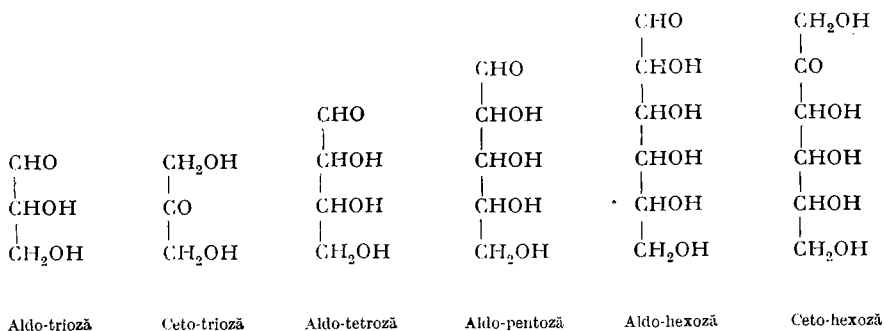
Oligozaharidele și polizaharidele se transformă în monozaharide, prin hidroliză acidă sau enzimatică.

A. MONOZAHARIDE

Monozaharidele pot fi considerate ca produși de oxidare ai poliolor alifatici simpli, cum sînt glicerina, tetritele, pentitele și hexitele (I, pag. 366), în care o grupă de alcool primar este oxidată în aldehydă, sau una de alcool secundar, în cetonă.

După această definiție, cea mai simplă monozaharidă este *glicol-aldehyda*, $HOCH_2 \cdot CHO$, descrisă mai sus. După numărul de atomi de carbon din moleculă, monozaharidele se împart în *trioze*, *tetroze*, *pentoze*,

hexoze etc.; după funcțiunea grupei carbonil, se disting *aldoze* și *cetoze*. De la glicerină va deriva deci o aldo-trioză, *glicerin-aldehida*, și o ceto-trioză, *dihidrox-acetona* în mod asemănător derivă de la polioli mai înalți, aldoze și cetoze :

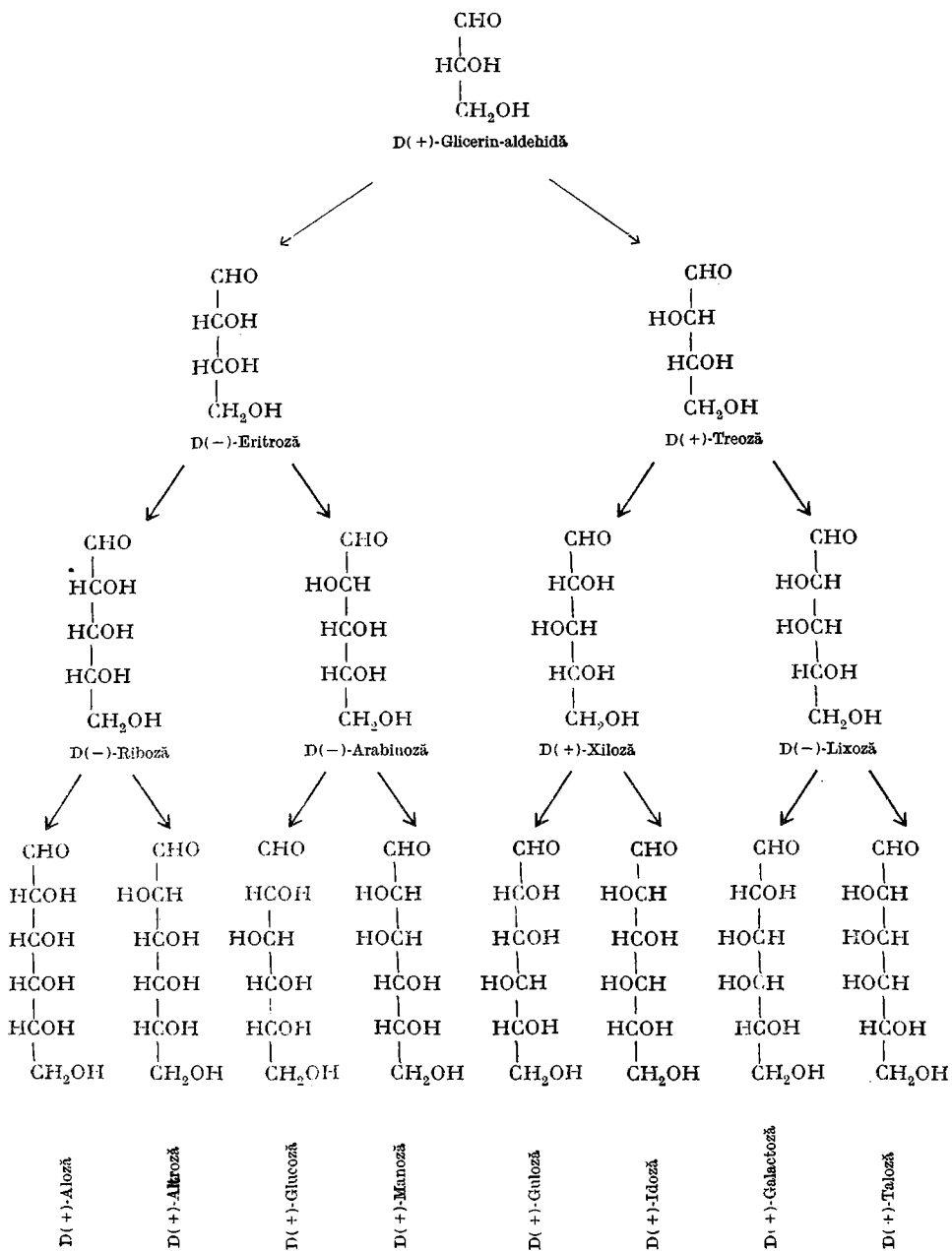


După cum este ușor de văzut, fiecare grupă CHOH din formulele de mai sus conține un atom de carbon asimetric. Se știe că o moleculă cu n atomi de carbon asimetrici poate exista în forma de 2^n izomeri optici (I, pag. 22). Urmează deci că vor exista 2 aldo-trioze, 4 aldo-tetroze, 8 aldo-pentoză și 16 aldo-hexoze stereoizomere. Cetozele conțin, în moleculele lor, un atom de carbon asimetric mai puțin decât aldozele cu același număr de atomi de carbon; vor exista deci o ceto-trioză, 2 ceto-tetroze, 4 ceto-pentoză și 8 ceto-hexoze.

În schema alăturată sînt redată formulele aldozelor din așa-numita „serie D”. Se poate ușor deduce o schemă analogă, aceea a „seriei L”, care cuprinde antipozii optici ai aldozelor din prima schemă. În mod analog se pot redacta formulele celor două serii, D și L, de cetoze. Schemele acestea cuprind formulele tuturor monozaharidelor posibile, în conformitate cu teoria atomului de carbon asimetric. Toate substanțele corespunzînd acestor formule sînt astăzi cunoscute. Semnificația simbolurilor D și L, precum și metodele prin care au fost atribuite fiecărei substanțe din această clasă, una din formulele prevăzute de teorie, vor fi expuse mai departe (pag. 239).

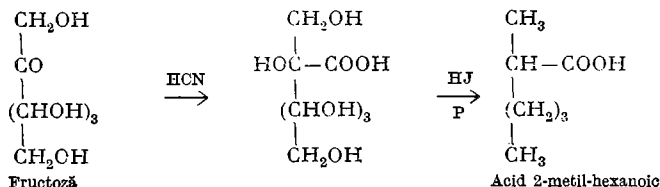
Pentozele și hexozele sînt cele mai importante dintre monozaharide, fiindcă unele dintre ele apar în natură, libere sau combinate, în cantități uriașe. De aceea, pentozele și hexozele au fost cel mai bine studiate și este natural să alegem printre ele exemple pentru reacțiile acestor combinații. Glicol-aldehida și tetrozele nu au fost găsite în natură. Triozele (sub formă de derivați) și heptozele apar ca intermediari în procese biochimice de cea mai mare importanță.

Seria D a monozaharidelor



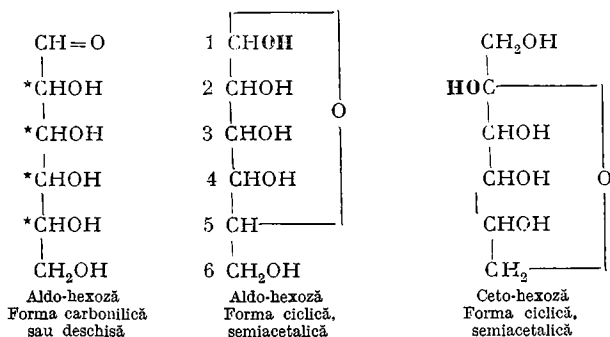
Structura monozaharidelor. Monozaharidele conțin o catenă neramificată ¹⁾, ceea ce se dovedește prin hidrogenare energetică, după Berthelot, cu acid iodhidric (I, pag. 183). Din glucoză s-a obținut, în modul acesta, 2-iod-hexanul.

Poziția 2 a grupei cetonice, în cetoze, a fost dovedită de Kiliani, pe calea următoare, ușor de înțeles din formule :



Existența grupelor alcoolice, în monozaharide, se recunoaște prin reacții de esterificare și eterificare, caracteristice pentru alcooli, după cum se va arăta mai departe.

Comportarea grupei carbonil este mai puțin simplă. De obicei această grupă nu se află în stare liberă, ca în aldehidele și cetozele simple, ci formează, cu una dintre grupele alcoolice din moleculă, un *semi-acetal ciclic (lactol)* printr-o adădire intramoleculară asemănătoare cu cea observată la γ - și δ -hidroxi-cetonele simple (pag. 205). În structura rezultată astfel, grupa carbonil este deci mascată și, în locul ei, apare o nouă grupă hidroxil, numită *hidroxil glicozidic*. Acesta are, după cum vom vedea, însușiri deosebite de ale celorlalți hidroxili din moleculă.



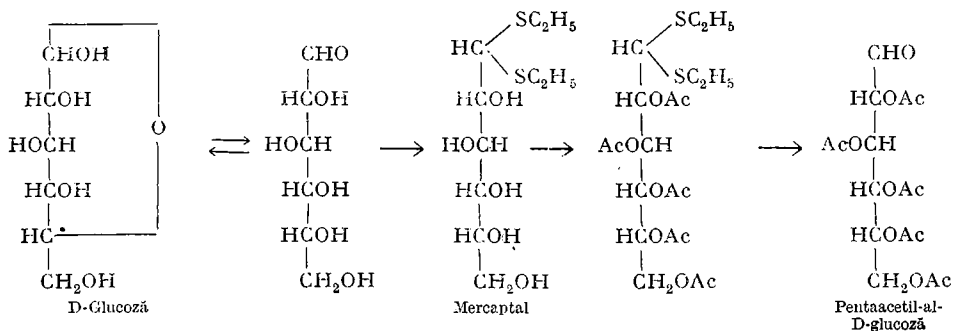
Formularea ciclică a monozaharidelor a fost propusă mai de mult (Colley, 1870 ; Tollens, 1884), admisă în mod general relativ târziu (E. Fischer, 1912), iar natura ciclului a fost stabilită abia în timpul din urmă (W. N. Haworth, 1926).

¹⁾ Se cunosc numai două monozaharide naturale cu catena ramificată : o pentoză, *apioza*, $(\text{HOCH}_2)_2\text{C}(\text{OH}) \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHO}$, din pătrunjel, și o hexoză, *hamameloza*, din taninul de hamamel (v. pag. 189). Catenă ramificată are și *streptoza*, o dialdehidă înrudită cu monozaharidele, obținută prin degradarea antibioticului streptomicina (v. acolo).

Vom expune principalele fapte pe care se bazează formularea ciclică a monozaharidelor.

1. Grupa carbonil arată unele dintre reacțiile normale ale acestei grupe, cum este formarea de oxime și hidrazone, dar nu pe toate. Așa de ex., aldezele nu dau reacția cu fucsină-bioxid de sulf, caracteristică pentru aldehide (I, pag. 573).

Se pot obține însă unii derivați ai aldozelor, în care toate grupele OH alcoolice sînt protejate prin acetilare sau metilare, așa încît nu mai este posibilă închiderea ciclului. D-Glucoza reacționează, de ex. cu mercaptanii, întocmai ca aldehidele simple (I, pag. 418) și dă un *mercaptal* derivînd de la forma carbonilică. Dacă se acetilează, în acest compus, grupele alcoolice prin tratare cu anhidridă acetică, și se elimină apoi resturile mercaptanice prin tratare cu săruri de mercur, se obține un derivat pentaacetilat (Ac=CH₃CO) al formei carbonilice a D-glucozei. În acest compus, grupa aldehydică dă reacția normală cu fucsină și bioxid de sulf (M. L. Wolfrom, 1929) :



În cazul unor cetoze se pot obține derivați ai formei carbonilice și prin acetilare energetică cu anhidridă acetică și clorură de zinc. Astfel se obține, din D-fructoză, un derivat pentaacetilat conținînd o grupă carbonil adevărată: CH₂OAc·(CHOAc)₃·CO·CH₂OAc. Aceste cazuri sînt însă excepționale.

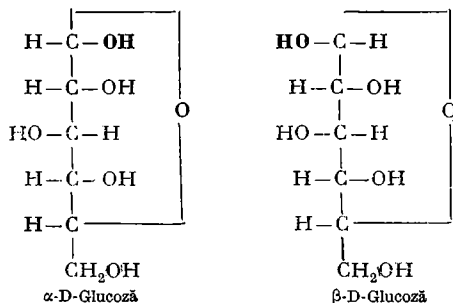
2. *Mutarotația și izomeria $\alpha \rightleftharpoons \beta$ (anomerie) a monozaharidelor.* După cum s-a arătat mai sus pot exista 16 izomeri optici ai aldo-hexozelor și aceștia sînt cu toții cunoscuți. S-a observat însă că fiecare din acești izomeri, poate apărea, la rîndul său, în două forme nestabile, transformîndu-se ușor una în alta, numite formele α și β . Apariția acestor izomeri supranumerari nu se poate explica decît prin formulele ciclice.

a. Existența formelor izomere α , β a fost descoperită în legătură cu fenomenul *mutarotației* (Dubrunfaut, 1846). Dacă se dizolvă, în apă, D-glucoză cristalizată și se măsoară imediat după dizolvare rotația specifică, se găsește $[\alpha]_D = \text{cca. } +112^\circ$. După cîtva timp rotația specifică scade, pînă ajunge la valoarea $+52,5^\circ$, unde rămîne constantă. Glucoza cristalizată obișnuită este forma α . Cealaltă formă, β , are, proaspăt dizolvată,

$[\alpha]_D = +18,7^\circ$. Soluția ei arată de asemenea mutarotație, ajungînd după cîteva ore la valoarea $+52,5^\circ$.

Soluția aceasta, cu rotația specifică $52,5^\circ$, conține ambele forme, α și β , în echilibru. Prin evaporarea acestei soluții pînă la suprasaturare, se depune forma cea mai greu solubilă, (cristalizată cu o moleculă de apă), care este forma α . Cum prin depunerea acestei faze solide se strică echilibrul din soluție, o parte din forma β se transformă în forma α , care se separă din nou cristalizată, așa încît, la evaporarea completă, se obține toată D-glucoza în forma α , cristalizată. Dacă se alege pentru recristalizare un alt dizolvant (acid acetic, piridină), în care forma β este mai greu solubilă decît forma α , se obține cea dintîi în stare solidă (Tanret, 1895).

Formularea celor două forme α și β nu este posibilă decît cu ajutorul structurilor cilice, în care atomul de carbon C^1 devine și el asimetric ; pot lua astfel naștere doi izomeri, deosebindu-se prin poziția hidroxilului glicozidic față de planul determinat de ciclu :



O izomerizare recunoscutibilă prin mutarotație la dizolvare, ca aceea descrisă mai sus la glucoză, se întîlnește la toate monozaharidele și la mulți derivați ai lor, precum și la oligozaharidele cu grupă aldehidică (potențială) liberă. Nu în toate cazurile însă cei doi izomeri α , β au putut fi izolați puri.

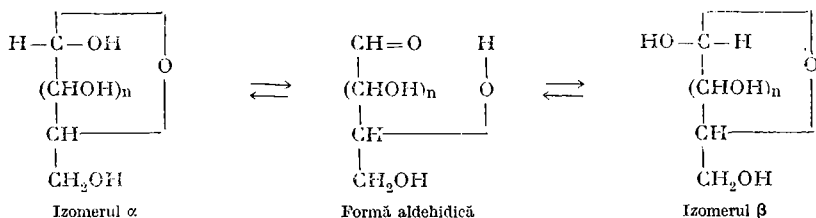
b. Din cauza ușurinței cu care cei doi izomeri ai unei aldoze se transformă unul în altul, nu este întotdeauna ușor de stabilit care dintre ei corespunde formulei α (cu hidroxilul glicozidic în dreapta în formula de proiecție) și care formulei β . În unele cazuri, o asemenea determinare de configurație a fost însă posibilă prin aplicarea unor metode fizico-chimice independente. Astfel, după cum se știe, glicolii ciclici, care conțin cei doi hidroxili de aceeași parte a ciclului, în poziția *cis*, măresc conductibilitatea unei soluții de acid boric, prin formarea unui complex ; glicolii *trans* sînt fără influență asupra conductibilității acestei soluții (I, pag. 365). După cum se vede din formulele de mai sus, numai formula α a glucozei conține doi hidroxili *cis*. În realitate s-a constatat (Böcseken, 1913) că unul din izomerii glucozei mărește mult, în momentul dizolvării, conductibilitatea unei soluții de acid boric ; apoi conductibilitatea soluției scade, pînă la o valoare constantă, pe măsură ce mutarotația avansează. Acest izomer are formula α -glucozei. Celălalt izomer, β , prezintă imediat după dizolvare într-o soluție de acid boric o conductibilitate scăzută ; aceasta crește cu timpul pînă la o valoare constantă.

O altă metodă se bazează pe observația generală că *trans*-glicolii au o refracție moleculară puțin mai mare decît *cis*-glicolii. S-a găsit că β -D-glucoza, β -D-galactoza și β -D-arabinoza au refracții moleculare cu cca. 7% mai mari decît izomerii lor α , ceea ce coincide cu configurația lor *trans* (C. N. Riiber). Prin această metodă refractometrică s-a mai stabilit că soluția D-glucozei, la echilibru, conține 38% izomer α și 62% izomer β .

În general se admite (după propunerea lui C. S. Hudson, 1909) pentru perechile de izomeri α - β (din seria D), că izomerul cu rotația pozitivă cea mai mare este izomerul α , iar cel cu rotația mai mică este izomerul β . În seria L situația se inversează; α -L-glucoza, antipodul optic al α -D-glucozei, are în seria această rotația specifică mai mică (calculată -112°), iar β -L-glucoza rotație mai mare ($-13,7^\circ$). (Despre seriile D și L, v. pag. 149 și 240).

Spectrul de absorbție în infraroșu permite de asemenea o distingere ușoară a anomerilor. S-a stabilit recent (1953) că α -D-glucoza și derivații ei (glicozide, polizaharide) arată o frecvență la 844 cm^{-1} , iar β -D-glucoza la 891 cm^{-1} .

c. Transformarea reciprocă reversibilă a izomerilor α - β , în soluție, nu poate avea loc altfel decât prin deschiderea ciclului și formarea intermediară a formei aldehydice :



La aldoze, concentrația formei aldehydice, în soluție apoasă neutră, este însă foarte mică, atât de mică încât grupa carbonil nu poate fi recunoscută prin reactivul ei cel mai specific, banda de absorbție cu lungimea de undă de cea. 2800 \AA , din spectrul ultraviolet. O asemenea bandă apare însă dacă se acidulează această soluție cu acid clorhidric sau sulfuric, care probabil deplasează echilibrul în favoarea formei aldehydice (în cazul glucozei apare o bandă la 2840 \AA ; E. Pacsu). Această soluție acidulată poate fi oxidată cu permanganat, ceea ce nu este posibil la soluția neutră. Soluția apoasă, neutră, a D-fructozei, o cetoză, conține forma cetonică în concentrație destul de mare spre a putea fi recunoscută prin spectrul în ultraviolet. După cum s-a arătat mai sus (pag. 211) D-fructoza reacționează parțial, la acetilare, în forma ei carbonilică.

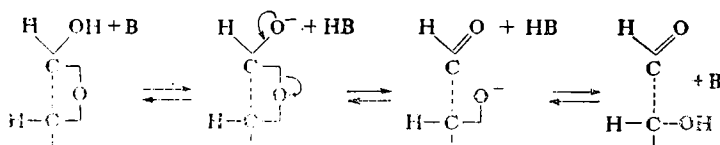
Soluțiile monozaharidelor conțin componente ușor reductibile la electrodul de mercur picător al polarografului, ce nu pot fi altceva decât izomerii lor cu formă carbonilică. Concentrațiile acestor izomeri (la 25° , în soluție $0,25\text{ m}$, la $pH\ 7$) sînt foarte mici la aldo-hexoze ($0,02-0,08$ moli la sută de moli de zahar), ceva mai mari la aldo-pentoze ($0,2-0,4$ moli la sută) și excepțional de mare la D-riboză ($8,5$ moli la sută; Cantor și Peniston).

După cum se vede, faptele experimentale ne obligă să admitem existența unei forme carbonilice, în soluțiile monozaharidelor, în echilibru cu formele ciclice (tautomerie ceto-lactol; P. Jacobson și R. Stelzner, 1913; J. W. Thorpe și C. K. Ingold, 1924). Numai astfel se pot explica reacțiile acestor compuși cu reactivii specifici ai grupeii carbonil cum sînt fenil-

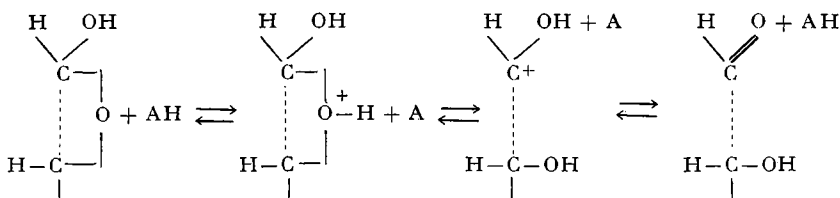
hidrazina, acidul cianhidric sau mercaptanii (v. pag. 211). Pe măsură ce cantitatea mică de formă carbonilică din amestec este eliminată prin reacția cu unul dintre acești reactivi, o parte din forma ciclică se transformă în forma carbonilică spre a restabili echilibrul; aceasta reacționează de asemenea cu reactivul prezent, așa că, pînă la sfîrșit, întreaga cantitate de monozaharidă se comportă ca și cum ar exista în forma carbonilică.

d. Mutarotația D-glucozei a fost mult studiată cinetic, reacția aceasta servind la stabilirea legilor catalizei. Mutarotația este o cataliză generală prin acizi și baze. În dizolvanți purificați în mod special, reacția poate fi întîrziată 2—3 săptămîni. Prin adăugare de catalizatori acizi și mai ales bazi, timpul în care se atinge echilibrul poate fi scurtat la cîteva minute, iar cu baze mai tari, ca NaOH sau NH₃, reacția este practic instantanee. După cum s-a arătat înainte (v. I, pag. 172, unde cinetica mutarotației este descrisă mai amplu) în intervalul de pH 4-6 acțiunea catalitică a ionilor hidrogen și hidroxil este neglijabilă și acțiunea catalitică numai acizii neionizați și anionii prezenți. În lipsa acestora reacția totuși nu încetează complet, căci, în aceste condiții, ea este catalizată de însăși D-glucoza, care este un acid slab ($K=6,6 \cdot 10^{-13}$). În dizolvanți în care acizii slabi nu sînt ionizați, cum este acetona, nu se produce mutarotație.

Mecanismul probabil al catalizei prin baze este următorul: baza (B) acceptă un proton cedat de molecula de D-glucoză. Acidul conjugat ce ia naștere (HB) restituie protonul atomului de oxigen al ciclului oxidic, care se deschide (săgețile reprezintă deplasările de electroni la deschiderea ciclului):



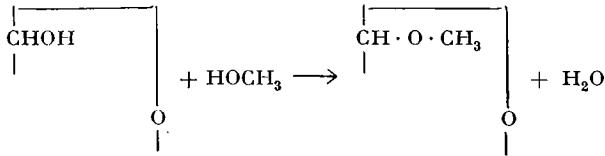
În cataliza acidă, catalizatorul (HA) donează un proton oxigenului ciclului oxidic, iar substratul elimină sincron un proton:



Reacțiile acestea fiind reversibile, iar echilibrele fiind mult deplasate spre stînga, forma carbonilică se retransformă repede în forma ciclică, și anume fie în izomerul inițial, fie în anomerul său (α sau β).

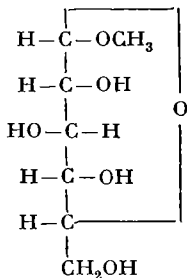
3. *Izomeria $\alpha \rightleftharpoons \beta$ (anomeria) la glicozide.* Prin încălzirea unei aldoze cu un alcool inferior (metanol, etanol), în prezență de acid clorhidric (1—3%) se obțin derivați cristalizați, cu caracter de acetali, numiți *glicozide*. Combinațiile acestea iau naștere prin eterificarea hidroxilului

glicozidic, o reacție întru totul analogă cu transformarea unui semi-acetal într-un acetal (I, pag. 542) :

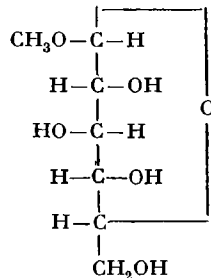


Glicozidele firește, întocmai ca și acetali, nu mai dau reacțiile grupei aldehydice, de ex. nu reacționează cu fenil-hidrazina și nu au însușiri reducătoare.

Important este faptul că, în reacția descrisă mai sus, aplicată de ex. la D-glucoză, se formează două glicozide izomere, una provenind de la α -glucoză, cealaltă de la β -glucoză (E. Fischer, 1893; van Eckenstein, 1894) :



Metil-glicozida α -D-glucozei
(α -Metil-glicozidă)



Metil-glicozida β -D-glucozei
(β -Metil-glicozidă)

Glicozidele nu arată mutarotație. Prin substituirea atomului de hidrogen de la hidroxilul glicozidic, molecula este stabilizată, „înghețată”, într-una din cele două forme anomere.

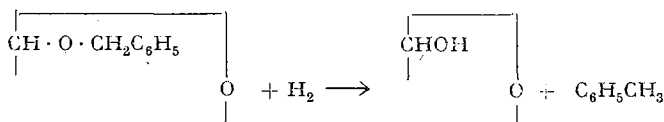
Metil-glicozida cu rotația specifică pozitivă cea mai mare are configurația α -D-glucozei; izomerul ei, cu rotația optică mică, pe a β -D-glucozei. Stabilirea acestor configurații s-a făcut pe baza reacțiilor de hidroliză.

Ca toți acetali, glicozidele nu se pot hidroliza cu baze, dar se hidrolizează cu acizi diluați, regenerând monozaharida inițială. De asemenea se hidrolizează cu *enzime*, care acționează în condiții mult mai blinde și își exercită influența în mod specific, asupra unei singure legături.

Metil-glicozida cu rotație pozitivă mare este hidrolizată de o enzimă numită *maltază*, dar nu de o altă enzimă, *emulsina* (v. pag. 285); izomerul ei cu rotație mică este hidrolizat de emulsină și nu de maltază. Dacă în experiența cu maltază, se măsoară la un moment dat rotația specifică și apoi se adaugă o picătură de amoniac (un catalizator al mutarotației; v. mai sus) rotația scade brusc. În această reacție s-a format deci α -D-glucoză, care, după cum s-a mai spus, mutarotește „în jos”. Procedând

la fel în experiența cu emulsină, rotația specifică crește brusc, ceea ce dovedește formarea β -glucozei. Metil-glicozida cu rotație specifică pozitivă mare este deci o α -glicozidă, iar cea cu rotație mică o β -glicozidă (E. Fischer, 1894; E. F. Armstrong, 1903). Mai rezultă din aceste încercări că maltaza este o enzimă specifică ce produce hidroliza α -glicozidelor (o α -glicozidază), iar emulsina este o enzimă specifică a β -glicozidelor (β -glicozidază).

La același rezultat s-a ajuns prin hidrogenoliza benzil-glicozidelor. Legătura dintre radicalul benzil și atomul de oxigen avînd o energie de legătură mică (I, pag. 105) ea poate fi scindată prin hidrogenare catalitică, în prezență de paladiu :



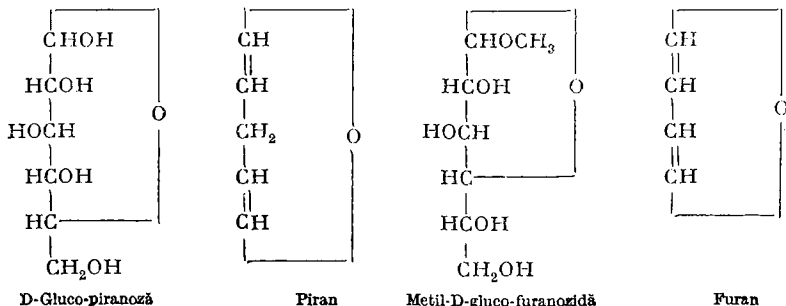
Din α -glicozidă se obține astfel α -glucoză și din β -glicozidă β -glucoză (Link, 1951). Confirmarea aceasta modernă a experienței clasice a lui Armstrong este prețioasă fiindcă această experiență nu excludea o inversie Walden (mecanismul hidrolizei prin enzime nefiind cunoscut).

Structura ciclică a glicozidelor și a monozaharidelor a fost confirmată prin măsurători cristalografice cu raze X.

4. *Cicluri piranozice și furanozice.* În formulele de mai sus s-a admis că puntea oxidică încheie ciclul între atomii 1—5, la aldoze, și 2—6, la cetoze. Un asemenea ciclu este compus din șase atomi, dintre care cinci de carbon și unul de oxigen. Prototipul combinațiilor heterociclice conținînd un asemenea ciclu este *piranul* (v. acolo), de aceea monozaharidele cu un ciclu de acesta se numesc *piranoze*.

Glicozidele derivînd de la piranoze se numesc *piranozide*.

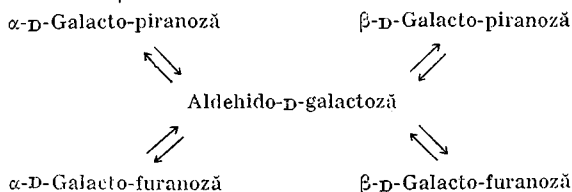
În unii derivați ai monozaharidelor a fost identificat un ciclu de cinci atomi, în care puntea oxidică unește atomii 1—4 sau 2—5. Monozaharidele care conțin un asemenea ciclu, derivînd de la *furan*, se numesc *furanoze*, iar glicozidele lor *furanozide* (W. N. Haworth, 1927).



Monozaharidele pure, cristalizate, sînt cunoscute numai în formă piranozică. Forma furanozică există însă, cu mare probabilitate, în soluție, în echilibru cu celelalte forme. Se cunosc, în schimb, mai ales printre produșii naturali, numeroase furanozide, după cum se va vedea mai departe. (Metodele pentru stabilirea naturii ciclului, piranozic sau furanozic, sînt expuse la pag. 225).

Indicații cu privire la existența formelor furanozice, în soluțiile monozaharidelor, au fost obținute de ex., în cazul D-glucozei, la formarea metil-glicozidelor, prin tratare cu metanol-acid clorhidric. Dacă această reacție se efectuează la temperatura camerei, se formează, alături de cele două α - și β -metil-D-gluco-piranozide, cristalizate, despre care s-a vorbit mai sus, și, în cantitate mai mică, o metil-glicozidă izomeră, lichidă, numită γ -metil-glicozidă, de descoperitorul ei (E. Fischer, 1914). Compusul acesta este distilabil în vid și se distinge prin marea ușurință cu care este hidrolizat de acizi chiar foarte diluați, regenerînd D-glucoză și metanol. Prin metoda metilării (pag. 225) s-a dovedit că acest compus este în realitate un amestec de α - și β -metil-D-gluco-furanozide, corespunzînd formulei de mai sus.

Sînt indicații că în soluțiile de D-galactoză și de D-fructoză există de asemenea, în echilibru, cele patru forme izomere α, β -piranozice și α, β -furanozice, ultimele în proporție de cca. 20% din cantitatea totală. Izomerizarea decurge fără îndoială prin intermediul formei carbonilice, deși aceasta nu apare, în amestecul de echilibru, decît în concentrație foarte mică, de ex. :

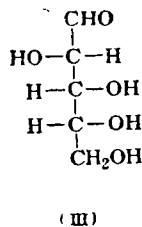
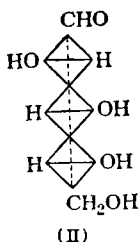
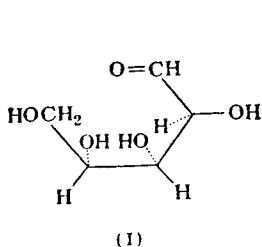


Din toate faptele expuse pînă acum reiese că, la monozaharide, formele piranozice sînt mai stabile decît cele furanozice, spre deosebire de lactone (pag. 121) unde dimpotrivă γ -lactonele sînt mai stabile decît δ -lactonele. În legătură cu stabilitatea mai mare a ciclului piranozic este interesantă observația că 5-metil-D-glucoza dă în mod normal reacția cu fucsină-bioxid de sulf, pe care D-glucoza și celelalte aldoze nu o dau. Din cauza imposibilității închiderii ciclului piranozic, la acest compus, concentrația formei cu grupă aldehydică liberă : $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CHOCH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHOH} \cdot \text{CHO}$ este mult mai mare decît la D-glucoză.

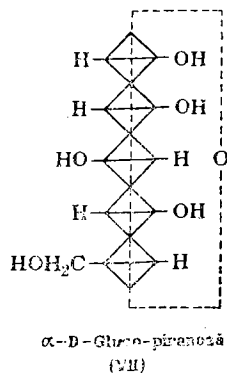
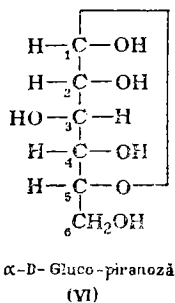
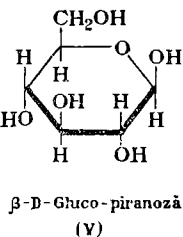
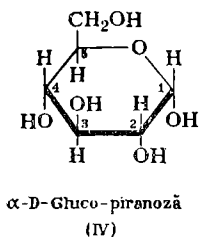
5. *Formule.* a. Formulele de proiecție clasice, după Emil Fischer, care au fost utilizate în paginile precedente, au avantajul unei mari clarități și simplități. În schimb, ele se depărtează mult de la forma reală a moleculelor.

La folosirea formulelor de proiecție trebuie să se țină seamă de anumite convenții. Să considerăm formula de configurație (I) a unei aldo-pentoze, D-arabinoza, care redă unghiurile de 109° ale valențelor atomilor de carbon și are forma unui arc de cerc. Pentru a ajunge la formula de configurație schematizată (II) (v. I, pag. 22), vom privi această formulă dinspre partea

convexă a arcului și o vom desfășura liniar. În formula (II) astfel obținută toate vîrfurile care leagă tetraedrele atomilor de carbon asimetrici între ele sînt situate pe o dreaptă în planul hîrtiei, iar această dreaptă conține muchiile inferioare ale acestor tetraedre (linia punctată din formulă); celelalte vîrfuri ale tetraedrelor (grupele H și OH) sînt situate deasupra planului hîrtiei, în dreapta și stînga acestei linii. Cînd ne folosim de formula de proiecție (III) trebuie să ne imaginăm tetraedrele orînduite la fel ca în (II) (convenția întii a lui E. Fischer). După cum s-a mai spus (I, pag. 24) formulele de proiecție nu pot fi rotite decît în plan, căci prin rotație în spațiu ele se confundă cu ale antipozilor optici respectivi.



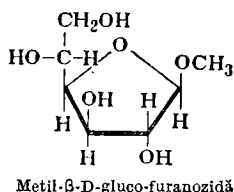
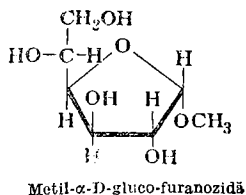
b. Nevoia de a ține seamă de structurile ciclice ale monozaharidelor a condus la adaptarea *formulelor perspective* (Haworth). În aceste formule ciclul piranozic sau furanozic este imaginat perpendicular pe planul hîrtiei, iar legăturile mai apropiate de observator sînt trasate (uneori) cu linii mai groase (IV și V):



Se recomandă, atunci cînd este posibil, să se scrie formulele perspective astfel încît puntea lactolică să fie situată în dosul planului hîrtiei. În cazul acesta, substituenții care apar în formula de proiecție (VI) în dreapta, se regăsesc în formulele perspective (IV și V) sub planul inclului.

Pentru a putea scrie, de ex., formula perspectivă a α -D-glucozei (formula VII, identică cu IV) este necesar ca tetraedrul C⁵ să fie răsucit în plan cu 120°, în jurul legăturii care îl unește cu tetraedrul C⁴. Prin aceasta, configurația atomului asimetric C⁵ nu se schimbă (ceea ce se vede cel mai bine pe model) și nici nu se calcă convenția întii a lui Fischer, cum s-ar putea crede în urma unei examinări superficiale a formulelor, căci tetraedrul C⁵ este ultimul dintr-un șir de mai mulți atomi de carbon asimetrici, iar vîrfurile care este legat de tetraedrul C⁴ și muchia careia aparține acest vîrf rămîn în planul hîrtiei și în linie dreaptă cu muchiile celorlalte tetraedre. Formula perspectivă (VII) nu este altceva decît o reprezentare mai detaliată a formulei (VI).

Tot din motive de perspectivă atomul C⁵, din catena laterală a ciclurilor furanozice, are *aparent* configurația inversată :



c. Conformație. Formulele perspective nu redau nici ele, în toate detaliile, forma moleculelor căci ele prezintă inelele ca fiind plane, ceea ce este probabil corect pentru furanoze, dar sigur inexact pentru piranoze. Pe baze geometrice se prevede că ciclul piranozic poate avea două conformații scaun și șase conformații baie (diferind între ele prin poziția atomului de oxigen în ciclu). Ca și în cazul ciclohexanului (I, pag. 198), formele baie nu există în realitate (cu excepția cazurilor când sînt stabilizate prin „punți” interioare), fiindcă sînt mai bogate în energie decît formele scaun și deci mai nestabile (O. Hassel, 1947). Cele două forme scaun stabile ale inelului piranozic sînt reproduse în fig. 14. Inelele adoptă pe aceea dintre cele două conformații scaun

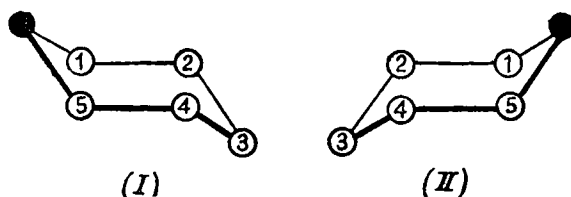


Fig. 14. Forme scaun stabile ale inelului piranozic. Liniile groase reprezintă laturile care sînt către observator, cercurile negre atomii de oxigen din inel, iar cercurile numerotate atomii de carbon.

posibile care conține cel mai mic număr posibil de substituenți, alții decît hidrogen, în poziție axială. În special sînt nestabile conformațiile care conțin un substituent, altul decît H, în poziție axială la C², așa încît valența sa C—O să fie bisectoarea celor două valențe C—O de la C¹. De asemenea, sînt nestabile conformațiile care conțin grupa CH₂OH și încă un substituent, altul decît H, în poziție axială, de aceeași parte a inelului. Pe baza acestor reguli geometrice au putut fi prevăzute conformațiile unui mare număr de monozaharide și de derivați ai lor, iar multe din aceste previziuni au putut fi verificate prin studiul reacțiilor metil-glicozidelor acestor compuși cu soluția cupramoniu (v. „Celuloza”). S-a stabilit astfel că majoritatea monozaharidelor au conformația (I) și numai puține conformația (II) (R. E. Reeves, 1949). S-a stabilit prin metoda razelor X, că inelul D-glucopiranozic din zaharoză și din celuloză are de asemenea conformația (I).

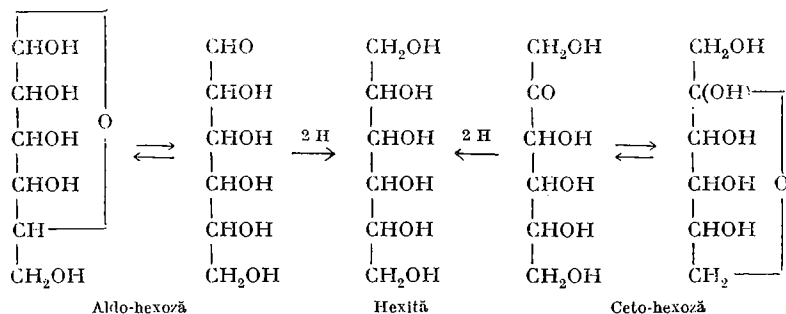
d. Utilizarea diferitelor tipuri de formule. Ținînd seamă de tautomeria ceto-lactol se utilizează, pentru reprezentarea reacțiilor monozaharidelor, ca și în alte cazuri de tautomerie, acele formule care corespund efectiv izomerului ce ia parte la reacție, chiar dacă acest izomer nu este conținut decît în proporție mică în amestecul de echilibru. Astfel, pentru a reprezenta reacțiile grupeii carbonil sînt mai potrivite formulele aciclice; reacțiile glicozidelor și ale compușilor similari nu pot fi însă rediate corect decît prin formule ciclice, iar structura polizaharidelor este reprezentată, în modul cel mai adecvat, cu ajutorul formulelor perspective.

Însușiri fizice. Monozaharidele (în special pentozele și hexozele) sînt substanțe incolor, cristalizate, ce nu pot fi distilate fără descompunere. Derivații în care grupele hidroxil sînt blocate, cum sînt eterii metilici, pot fi distilați în vid.

Din cauza numeroaselor grupe hidroxil din moleculă, monozaharidele sînt ușor solubile în apă, greu solubile în alcool și insolubile în eter, cloroform și în hidrocarburi.

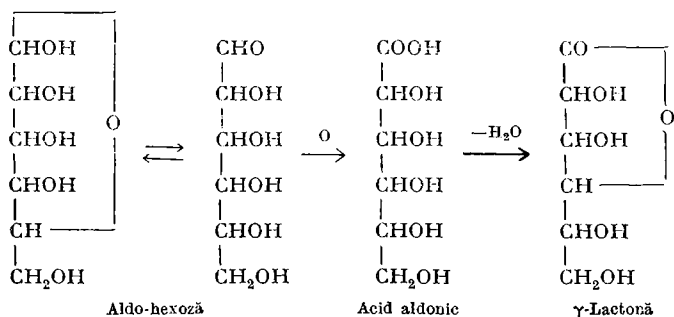
Reacții și derivați. 1. Reducerea monozaharidelor. Prin acțiunea amalgamului de sodiu, a amalgamului de aluminiu sau a hidrogenului activat catalitic, monozaharidele sînt transformate în alcooli polihidroxicii.

Din tetroze se formează *tetrîte*, din pentoze, *pentite*, din hexoze *hexite*. Aceste reacții pot fi reprezentate schematic astfel :



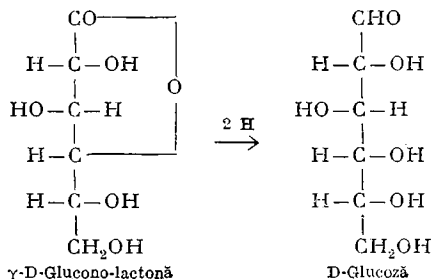
Acești alcooli polihidroxicii conțin atomi de carbon asimetrici ca și monozaharidele din care provin, așa că pot exista sub forma mai multor izomeri optic activi sau inactivi prin compensație intramoleculară. Cunoașterea lor este importantă pentru stabilirea configurației sterice a monozaharidelor. Unii dintre acești polioli se întîlnesc și în natură (v. I, pag. 366 și II, pag. 269).

2. Oxidarea monozaharidelor. a. Prin tratarea blindă a aldazelor cu apă de clor sau de brom, se oxidează grupa aldehydică și se obțin *acizi aldonic* :

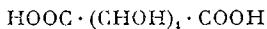


La același rezultat se ajunge prin electroliza unei soluții apoase conținând, alături de hexoză, o bromură solubilă din care se formează brom. Din D-glucoză se obține astfel *acidul D-gluconic*, din D-manoză, *acidul D-manonic*.

Acizii aldonici arată reacțiile tipice ale hidroxi-acizilor alifatici (pag. 108). În apă sînt ușor solubili; la fel majoritatea sărurilor lor. D-Gluconatul de calciu este utilizat ca medicament. La încălzire acizii aldonici elimină ușor apă, dînd γ -lactone (*furano-lactone*). O reacție a γ -lactonelor, de mare importanță pentru chimia zaharurilor, este reducerea cu amalgam de sodiu, în soluție neutralizată continuu cu acid sulfuric; se regenerează aldoza corespunzătoare acidului aldonic (E. Fischer).



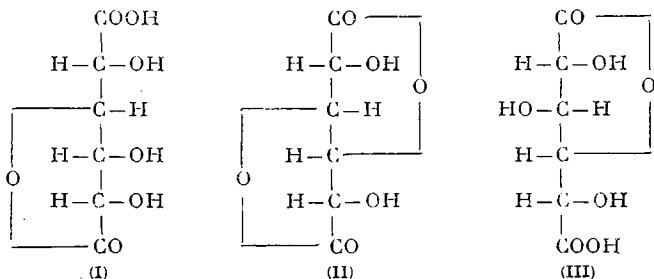
b. Oxidarea mai energetică a aldozelor, cu acid azotic concentrat, duce la acizi dicarboxilici, *acizii zaharici*, în care cei doi atomi de carbon terminali ai aldozei sînt transformați în carboxili. Acizii zaharici, proveniți din aldo-hexoze, au deci formula următoare :



și se deosebesc, între ei, prin configurația sterică a grupelor CHOH (v. pag. 270).

Acidul zaharic provenit din D-glucoză (și din L-guloză) poartă numele de *acid D-gluco-zaharic* (sau numai *acid D-zaharic*), cel provenit din D-galactoză se numește *acid D-galacto-zaharic* sau *acid mucic*, cel provenit din D-manoză este *acidul D-mano-zaharic*.

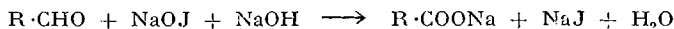
Acidul D-zaharic formează cristale deliquescente, care se transformă încet în lactona-3,6 (I) și în dilactona-1,4-3,6 (II); lactona-1,4 (III) se obține prin oxidarea directă a D-glucozei sau a L-gulozei :



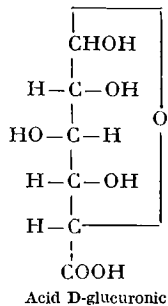
c. *Puterea reducătoare.* Monozaharidele (și unele dizaharide) fiind substanțe oxidabile posedă o slabă putere reducătoare, care se folosește în analiză. Cei mai întrebunțați reactivi pentru recunoașterea calitativă a zaharurilor reducătoare sînt: *soluția Fehling* (sulfat de cupru, tartrat de sodiu și potasiu, cu hidroxid de sodiu) care, încălzită cu zaharuri reducătoare, depune oxid cupros roșu; *soluția Tollens* (nitrat de argint precipitat cu hidroxid de sodiu și tratat cu amoniac pînă la dizolvarea precipitatului), care depune o oglindă de argint metalic și *reactivul Nylander* (nitrat de bismut, tartrat de sodiu și potasiu și hidroxid de sodiu), care depune, în prezența zaharurilor reducătoare, un precipitat negru.

Oxidarea monozaharidelor, *in mediu alcalic*, decurge neunitar și complicat, cu ruperea moleculei și formare de formaldehidă, acetaldehidă, metil-glioxal, acizi formic și acetic și alți compuși. În consecință, la dozarea cantitativă a zaharurilor prin metoda Fehling, cantitatea de oxid cupros, precipitată din soluție de o anumită cantitate de zahar, nu este în raport stoechiometric cu aceasta, ci variază cu natura zaharului și cu modul de lucru. Se lucrează, de aceea, după anumite prescripții convenționale exact stabilite (cum este de ex. *metoda Bertrand*), în care se deduce cantitatea de zahar din cantitatea de oxid cupros precipitată, pe baza unor tabele stabilite empiric cu zaharul respectiv pur.

Pentru dozarea cantitativă a aldozelor, în prezența cetozeilor, se folosește oxidarea iodo-metrică în mediu alcalic (decurgînd stoechiometric) după *Willstaetter și Schudel*:

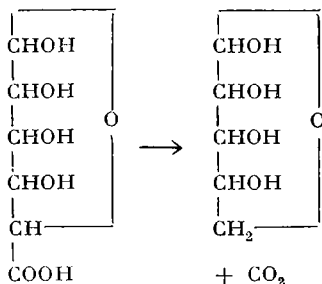


d. *Acizii uronici* sînt derivați ai aldozelor în care grupa de alcool primar terminală este oxidată pînă la carboxil, grupa carbonil rămînînd neschimbată. Acizii uronici nu se pot obține prin oxidarea directă a aldozelor, fiindcă în această reacție este atacată, în primul rînd, grupa aldehidică. Acizii uronici se formează însă prin oxidarea anumitor derivați ai aldozelor, în care grupa aldehidică și toți hidroxilii, afară de cel de la C⁶, sînt protejați prin esterificare.



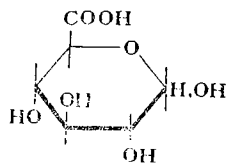
O altă metodă constă în reducerea lactonei acidului D-zaharic (formula III, pag. 221), cu amalgam de sodiu, în soluție acidulată (o aplicație a reducerii lactonelor formulată la pag. 237).

Acizii uronici au multe din însușirile aldozelor inițiale. Ei sînt reducători, arată izomerie α - β (și deci mutarotație) și pot forma glicozide și alți derivați ai grupei aldehidice. Grupa carboxil poate forma săruri, esteri și, în unele cazuri, foarte ușor, lactone. Acizii uronici, încălziți cu acid clorhidric, degajă cantitativ bioxid de carbon, o reacție care poate servi la dozarea analitică. Simultan se formează și o pentoză, care însă se transformă, sub influența acidului, în furfural și în alți compuși (v. mai jos):

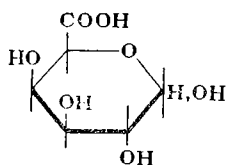


Acizii uronici dau cu unii fenoli (de ex. cu naftoresorcină și cu orcină; v. I, pag. 394), în prezență de acizi tari, reacții de culoare caracteristice, ce au de asemenea aplicații analitice. Aceste reacții se datoresc furfurolului, ce ia naștere sub influența acidului.

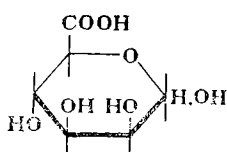
Sînt posibili opt acizi uronici în seria D (cîte unul din fiecare doză). Dintre aceștia cei mai importanți sînt *acizii glucuronic, galacturonic și manuronic*. Deși nu se găsesc liberi, acești trei acizi uronici sînt mult răspîndiți în natură, sub formă de polizaharide (*poliuronide*) după cum se va arăta în alt loc (pag. 329):



Acid D-glucuronic



Acid D-galacturonic



Acid D-manuronic

Acidul glucuronic are o mare însemnătate fiziologică. În sînge și în urină se găsesc în mod normal mici cantități de acid D-glucuronic combinat, prin hidroxilul său glicozidic, cu compuși hidroxilici, cum sînt fenolul, cresolii etc. Acești „acizi glucuronici cuplați”, a căror structură este analogă cu a glicozidelor, sînt solubili în apă și servesc organismului pentru eliminarea anumitor combinații toxice, cum sînt cele menționate mai sus, care se formează în degradarea normală oxidativă a proteinelor. Este probabil că imperecherea cu cuplarea hidroxilic precede, în organism, oxidarea.

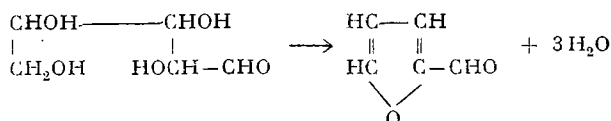
Același mecanism de dezintoxicare îl folosește organismul și pentru a elimina unele substanțe străine, de ex. unele medicamente. Un ciine căruia i se dă pe cale bucală un alcool superior ciclic, borneolul (v. acolo), elimină prin urină produsul de cuplare al acestuia cu acidul glucuronic. Cînd substanța străină, introdusă în organism, nu conține o grupă hidroxil capabilă să se combine cu acidul glucuronic, organismul o oxidează (de ex. benzenul în fenol, camforul în hidroxi-camfor), sau o reduce (de ex. cloralul în alcoolul triclor-etilic), transformînd-o într-un produs hidroxilic, în stare să se „cupleze”.

3. *Acțiunea acizilor și a bazelor asupra monozaharidelor.* Bazele foarte slabe produc, la rece, o izomerizare sterică la atomul de carbon învecinat cu grupa carbonil (v. pag. 238).

Bazele mai puternice provoacă o descompunere neunitară, cu formarea unui mare număr de compuși. Printre aceștia se izolează, la încălzire cu bicarbonat de sodiu sau cu carbonat de calciu, *metil-glioaxalul*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CHO}$ (pînă la 13%).

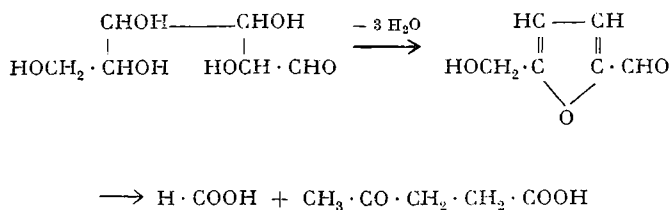
Cu hidroxizi alcalini concentrați, soluțiile zaharurilor se colorează, la încălzire, galben pînă la brun, depunînd rășini brune (reacție de recunoaștere). Soluțiile respective conțin sarea acidului lactic racemic, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHOH} \cdot \text{COOH}$, uneori în cantități mari (randament pînă la 53%). Despre formarea *reductonei*, prin tratarea aldozelor cu hidroxizi alcalini, s-a vorbit în alt loc (pag. 197).

Față de acizii minerali, monozaharidele sînt mai rezistente. Numai acizii relativ concentrați, la cald, produc descompuneri unitare. Comportarea pentozelor față de acizi este deosebită de a hexozelor. Primele pierd trei molecule de apă trecînd în *furfurol* :



Furfurolul este volatil cu vapori de apă și se antrenează, împreună cu aceștia, cînd se distilă o pentoză cu acid clorhidric sau sulfuric diluat.

Hexozele, tratate cu acizi minerali, se transformă în *acid levulinic* (v. pag. 102) și în „materii humice” macromoleculare, nedefinite, de culoare brună închisă. Intermediar se formează *hidroximetil-furfurolul*, care pierde apoi, într-o reacție complicată de hidroliză, o moleculă de acid formic :

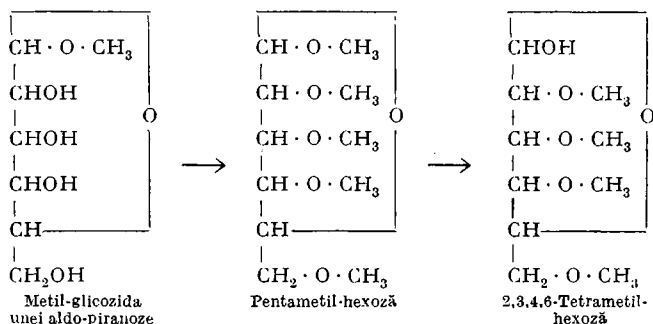


Reacțiile acestea servesc pentru a deosebi pentozele de hexoze. Furfurolul se condensează ușor cu floroglucina, cu orcina și cu alte combinații, dînd produși intens colorați.

4. *Eterificarea grupelor hidroxil.* După cum s-a arătat mai sus (pag. 214), hidroxilul glicozidic al monozaharidelor se eterifică prin tratare cu alcool, în prezența unei mici cantități de acid clorhidric uscat, obținîndu-se glicozide. Ceilalți hidroxili din moleculă nu reacționează în aceste condiții. Ei se pot însă metila cu iodura de metil, în prezența oxidului de argint (după Purdie) sau cu sulfat de metil, în prezența hidroxidului de sodiu (după Haworth). Prin aplicarea succesivă a acestor două reacții la o hexoză, se obține o *pentametil-hexoză*.

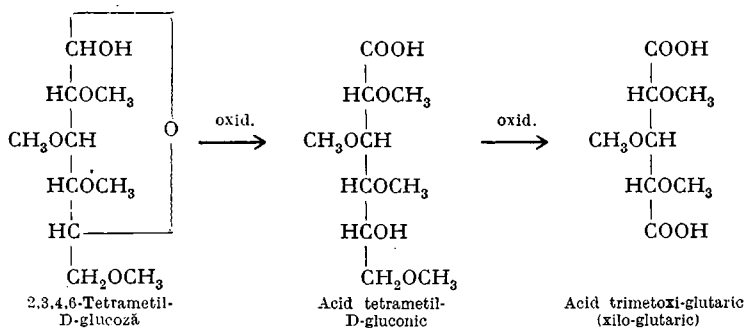
În asemenea combinații grupele alcoolice metilate sînt, ca în toți eterii, foarte rezistente față de hidroliză; numai metilul legat de grupa

glicozidică este mai reactiv și poate fi hidrolizat cu acizi diluați, dând naștere unei *tetrametil-hexoze* :



Metode pentru determinarea naturii piranozice sau furanozice a ciclului monozaharidelor. a. Eterii monozaharidelor de felul celui formulat mai sus, în care hidroxilii alcoolici sînt puternic blocați, au fost de mare utilitate în lucrări de stabilire de structură. Vom descrie metoda lui W. N. Haworth pentru determinarea naturii piranozice sau furanozice a ciclului unei monozaharide, luînd ca exemplu D-glucoza.

Această aldo-hexoză a fost transformată, potrivit formulelor de mai sus, întii în α -metil-glicozidă (pag. 215), apoi în pentametil-derivatul respectiv, iar acesta, prin hidroliză parțială, într-o tetrametil-D-glucoză. În această substanță, grupa aldehydică ne mai fiind protejată, ea poate fi oxidată în mod normal, obținîndu-se acidul tetrametil-D-gluconic :

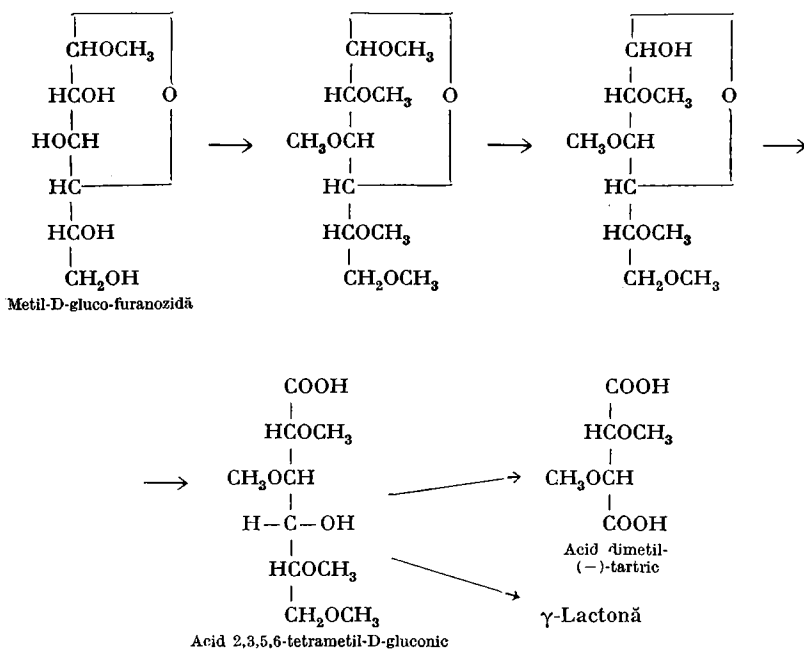


Pentru a ști dacă aldoza inițială, în cazul de față D-glucoza, a fost o piranoză sau o furanoză, trebuie să se stabilească dacă, în acidul tetrametil-aldonic obținut, grupa OH liberă se află în δ sau în γ față de carboxil. În primul caz, acidul se va transforma, la încălzire, într-o δ -lactonă; în al doilea caz, într-o γ -lactonă. δ -Lactonele pot fi ușor deosebite de γ -lactone, prin faptul că primele se hidrolizează imediat, în contact cu apa, dînd acidul liber, în timp ce ultimele reacționează mult mai încet,

după cum s-a stabilit măsurându-se vitezele reacțiilor de hidroliză la un mare număr de lactone (v. pag. 123).

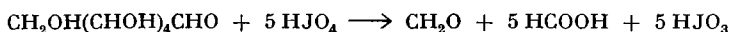
O altă cale pentru a stabili poziția hidroxilului neeterificat constă în oxidare cu acid azotic: un acid tetrametil-aldonic provenit dintr-o piranoză, cum este acidul tetrametil-gluconic de mai sus, dă un acid trimetoxi-glutaric (unul din izomerii steriei posibili).

În cazul cînd metoda aceasta se aplică unei metil-furanozide (cum este de ex. „γ”-metil-glucozida descrisă înainte, pag. 216), acidul tetrametil-aldonic obținut dă o γ-lactonă, iar prin oxidarea acestui acid se obține un acid dimetoxi-succinic (acidul dimetil-(–)-tartric):



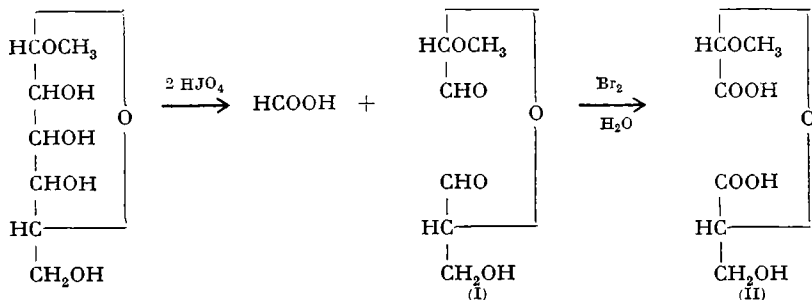
Metoda metilării a fost aplicată la mai toate metil-glicozidele pentozelor și hexozelor cunoscute și, în formă puțin modificată, și la ceto-hexoze. S-a stabilit astfel că α și β-glicozidele obișnuite conțin cicluri piranozice, în timp ce așa-numitele γ-glicozide, ușor hidrolizabile, posedă cicluri furanozice.

b. Pe un principiu cu totul diferit se bazează metoda oxidării cu acid periodic, un oxidant specific pentru α-glicoli, după Malaprade (I, pag. 363). Cînd molecula conține mai multe grupe CHO vecine, oxidantul rupe legăturile dintre aceste grupe, cu formare de acid formic din grupele CHOH și de formaldehidă din grupele CH₂OH. Randamentul este cantitativ și metoda are de aceea o mare valoare în lucrări de stabilire de structură. În cazul glucozei, reacția are loc după următoarea ecuație stoechiometrică:



Acidul formic și formaldehida, ce se formează în reacție, pot fi exact dozate.

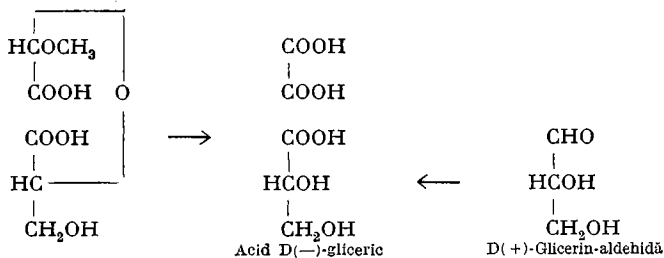
Aplicată în cazul unei metil-hexozo-piranozide, reacția aceasta duce la o dialdehidă I și la o moleculă de acid formic, cu consumul a două molecule de acid periodic (Hudson) :



Pentru a ușura identificarea produsului de reacție, care este un derivat al aldehydei diglicolice, $\text{OHC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$, se oxidează de obicei în continuare cu apă de brom, obținându-se acidul dicarboxilic corespunzător (II), care dă o sare de stronțiu cristalizată.

Se va observa că numai atomii C^1 și C^5 și-au păstrat asimetria, în timp ce atomii C^2 , C^3 și C^4 și-o pierd. În consecință este de așteptat ca toate α -metil-piranozidele din seria D să dea aceeași dialdehidă (I), în timp ce β -metil-piranozidele din seria D vor da o dialdehidă similară, dar cu configurația inversată la C^1 . Această prevedere a fost verificată experimental, confirmându-se astfel configurațiile stabilite prin metoda metilării. Oxidarea, prin această metodă, a metil-furanozidelor, duce la o dialdehidă analogă celei de mai sus, dar fără formare de acid formic și cu consumul unei singure molecule de acid periodic.

Metoda oxidării cu acid periodic are și alte aplicații interesante. Dacă se hidrolizează acidul (II) de mai sus și se oxidează amestecul rezultat cu apă de brom se obține, pe lângă acid oxalic, acidul D(-)-glicerici, corespunzând D(+)-glicerin-aldehydei (pag. 149) :

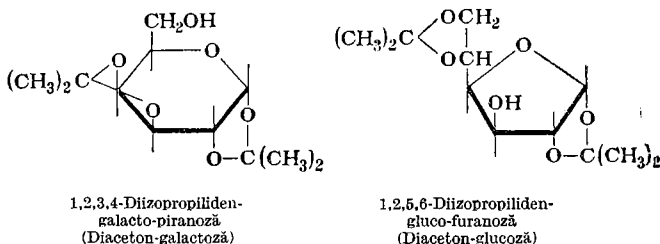


Se confirmă astfel, pe o cale diferită de cea clasică (v. pag. 240), configurația dextrogiră a atomului C^5 din moleculele aldozelor aparținând seriei D.

c. Trebuie remarcat că atât metoda metilării cât și metoda oxidării cu acid periodic dau informații numai despre structura glicozidelor folosite în reacție, nu și despre aceea a monozaharidelor inițiale. Într-adevăr nu este exclusă o transformare a ciclului în reacția de formare a glicozidei și, după cum s-a arătat înainte (pag. 217), asemenea transformări se produc uneori ușor.

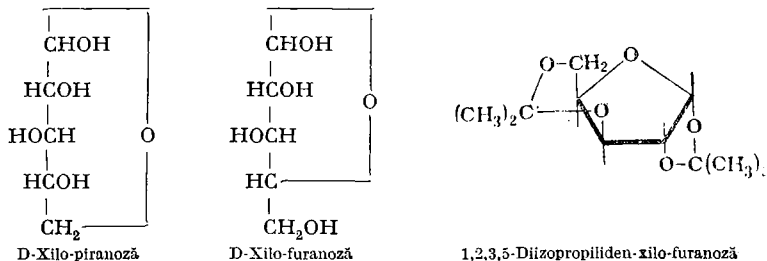
Sint totuși indicații puternice că, de ex., cele două glucoze, α și β , conțin inele de același tip ca cele două glicozide, α și β , adică inele piranozice. Vom aminti întâi că, în experiențele fundamentale de hidroliză enzimatică, ale α - și β -metil-glicozidelor se formează, în primul moment, α - respectiv β -glucoză (pag. 215). Pe de altă parte, s-a putut dovedi, că primul produs ce se formează la oxidarea β -D-glucozei, cu apă de brom, în prezența carbonatului de bariu, este δ -D-gluco-lactona, care a putut fi izolată în stare cristalizată. După cum s-a arătat mai sus, această lactonă este instabilă, în comparație cu γ -lactona izomeră, de aceea este puțin probabil ca ea să fie un produs secundar al reacției. În sfârșit, din comparația puterii rotatorii a unui mare număr de lactone (Hudson) și monozaharide (Haworth), s-a ajuns la aceeași concluzie, anume că monozaharidele simple posedă inele piranozice.

5. *Acetalizarea grupelor hidroxil.* Monozaharidele se condensează cu acetona, în prezență de puțin acid clorhidric sau sulfuric, la rece, dând cetali ciclici, de obicei frumos cristalizați (comparați cu I, pag. 542). Iau parte la reacție două grupe hidroxil vecine și situate de aceeași parte a inelului monozaharidei. În molecula D-galactozei există două perechi de grupe OH, în poziția *cis*; se formează în consecință, prin condensare cu acetonă, un diaceton-derivat, numit mai corect un diizopropiliden-derivat :



În molecula D-gluco-piranozei nu există două grupe HO *cis* vecine (v. formula pag. 218). Totuși D-glucoza formează un diaceton-derivat, dar acesta derivă de la forma ei α -furanozică. Prin urmare, dintre cele cinci forme izomere, în echilibru, ale D-glucozei în soluție (pag. 217) reacționează numai aceea care conține două perechi de grupe OH în poziție sterică favorabilă pentru acetalizare cu acetonă. Până la sfârșit toată glucoza prezentă reacționează în această formă, prin deplasarea continuă a echilibrului.

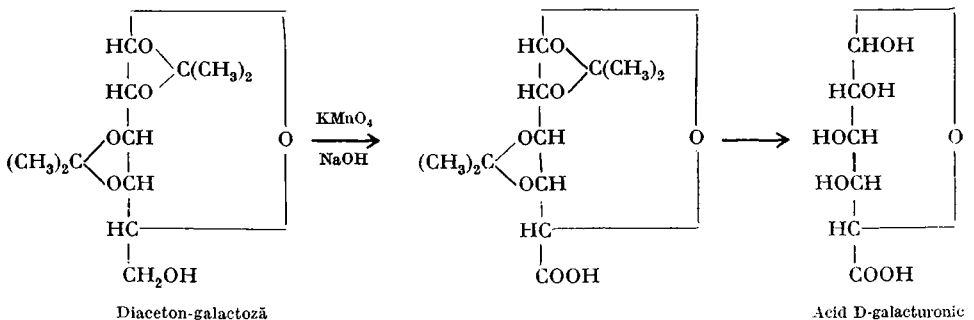
Un caz similar este acela al D-xilozei, care nu conține decât o singură pereche de grupe OH-1,2-*cis*, atât în forma piranozică cât și în cea furanozică, și care totuși dă un diaceton-derivat prin participarea a două grupe OH-1,3 (inelul cetalic cuprinzând aici șase atomi) :



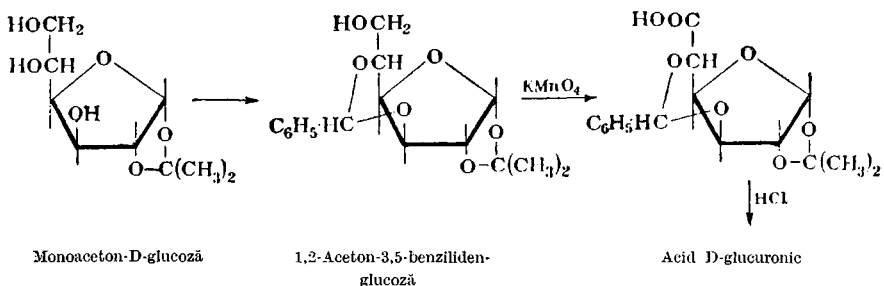
În mod asemănător se condensează monozaharidele cu aldehidele, dînd de obicei compuși cu structură diferită de cei obținuți cu acetona. Astfel D-glucoza dă cu benzaldehida 4,6-benziliden-D-gluco-piranoză.

Acetalii ciclici de acest tip se hidrolizează ușor cu acizi diluați, regenerînd monozaharidele inițiale. Din diaceton-derivați poate fi îndepărtată prin hidroliză fie numai o singură grupă izopropiliden, fie ambele. S-a observat că grupa acetalică în care este implicat hidroxilul glicozidic este cea mai stabilă.

Cetali ciclici ai monozaharidelor sînt utilizați în sinteze. Astfel din derivatul diacetononic al galactozei se obține, prin oxidare cu permanganat, urmată de hidroliză acidă, acidul galacturonic :

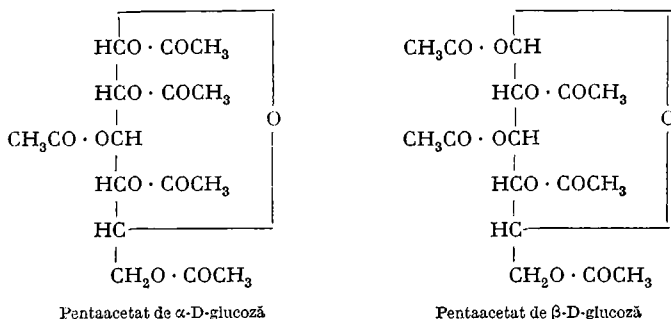


Acidul glucuronic se poate sintetiza pornindu-se de la diaceton-glucoză, care se transformă întii, prin hidroliză parțială, în monoaceton-glucoză. Aceasta dă, prin acetalizare cu benzaldehidă, 1,2-aceton-3,5-benziliden-glucoză, care se transformă, la încălzire, în 5,6-benziliden-derivat. Primul dintre acești izomeri trece prin oxidare cu permanganat, urmată de hidroliză, în acid glucuronic (respectiv în lactona sa cristalizată) :



6. *Esterificarea grupelor hidroxil.* Grupele hidroxil din monozaharide și din derivații lor pot fi ușor acetilate prin tratare cu anhidridă acetică, de obicei în prezență de baze, cum sînt acetatul de sodiu (la cald) sau piridina (la temperatura camerei). Variînd condițiile se obțin izomeri diferiți; de ex. din D-glucoză și anhidridă acetică, în prezență acetatului

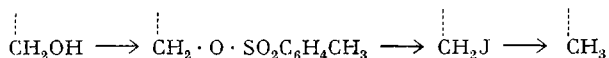
de sodiu la fierbere, se formează izomerul β , iar din aceeași reactanți în prezența clorurii de zinc, la 0° , se formează izomerul α al pentaacetatului de D-glucoză (numit și pentaacetyl-glucoză):



După cum se vede, în această reacție se acetilează deopotrivă hidroxilii alcoolici și hidroxilul glicozidic din moleculă. Prin hidroliza acestor esteri se obține din nou monozaharida inițială. (Din cauza sensibilității monozaharidelor față de baze, hidroliza nu se poate realiza însă, ca la alți esteri, prin încălzire cu alcalii, ci se aplică metode speciale, de ex. se întrebuințează o soluție de amoniac în alcool, sau metoxid de sodiu în cloroform).

Esterii monozaharidelor cu acizi aromatici și cu acizi aril-sulfonici se obțin tratând monozaharidele cu clorurile acide respective, în prezența piridinei. Așa de ex., din D-glucoză și clorura de benzoil se formează α -pentabenzooatul de D-gluco-piranoză.

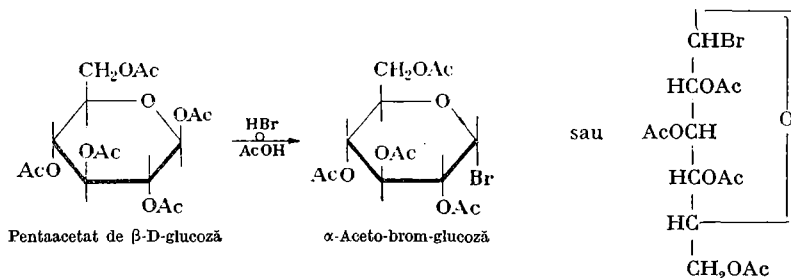
Esterii acizilor sulfonici (de obicei *p*-toluen-sulfonații) se utilizează în sinteze. Astfel, pornind de la diaceton-galactoză (pag. 229), se transformă grupa CH_2OH liberă într-un *p*-toluen-sulfonat; acesta trece cu iodură de potasiu în derivatul iodurat respectiv, care prin reducere (și hidroliză pentru îndepărtarea resturilor de acetonă) dă un *metil-zahar*, D-fucoza (pag. 249):



Se cunosc și esteri ai monozaharidelor cu acizi anorganici. Un rol cu totul deosebit, în multe reacții biochimice, îl joacă *fosfații monozaharidelor* (monoesterii acidului ortofosforic) cum este de ex. 6-fosfatul de glucoză (v. pag. 252).

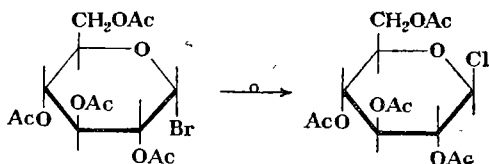
7. *Aceto-halogenoze*. Prin tratarea pentaacetatului de β -D-glucoză cu acid bromhidric uscat, în soluție de acid acetic (E. Fischer, 1911) sau prin tratarea directă a D-glucozei anhidre cu bromură de acetyl (L. Knorr, 1901) se obține compusul numit curent α -aceto-brom-glucoză (tetraacetatul 1-bromurii de α -glucozil) în care, după cum se vede, hidroxilul glicozidic este înlocuit printr-un atom de brom, iar cei patru

hidroxili alcoolici sînt protejați prin acetilare. Reacția are loc cu inversie Walden :



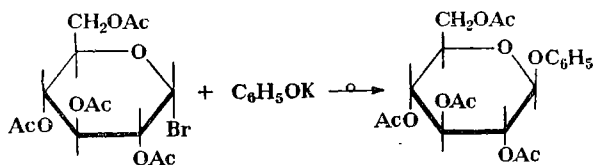
Compuși bromurați similari (la fel derivați clorurați și fluorurați) au fost obținuți și din alte monozaharide și ei sînt punctul de plecare al unor importante sinteze.

Prin tratarea α-aceto-brom-glucozei cu clorură de argint se formează β-aceto-clor-glucoză, cu inversie Walden :



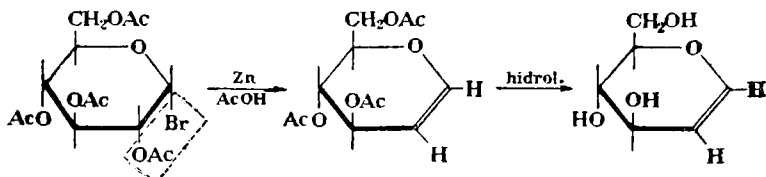
Pornindu-se de la aceto-brom-glucoză a fost sintetizat 1-fosfatul de D-gluco-piranoză și anume s-au obținut atît formele α cît și β, ale acestui compus. Forma α s-a dovedit identică cu produsul natural (v. esterul lui Cori, pag. 257).

O sinteză generală a glicozidelor fenolice se bazează pe reacția dintre aceto-brom-glucoză și fenoxizi de potasiu (Königs și Knorr, 1901). Se obțin astfel tetraacetil-β-glicozide (inversie Walden) care apoi se deacetelează prin hidroliză bazică :

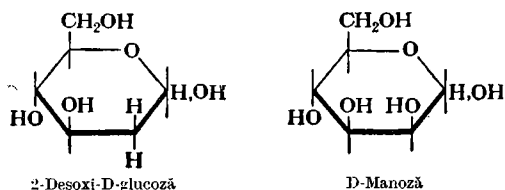


În mod similar se obțin β-glicozide alifaticе, condensîndu-se aceto-halogeno-aldoze cu alcooli, în prezența oxidului sau carbonatului de argint. Pe calea aceasta au fost sintetizate numeroase glicozide naturale (v. pag. 273) și derivați similari ai monozaharidelor.

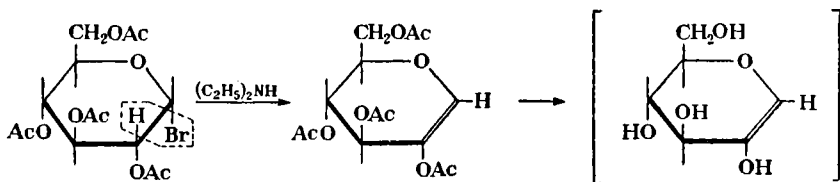
8. *Glicali, glicozene, glicozani.* α -Aceto-brom-glucoza, tratată cu zinc în soluție de acid acetic, elimină grupele Br și CH_3COO , dând tetraacetil-glucalul, care prin hidroliză trece în *glucal* :



Din alte monozaharide se obțin derivați olefinici similari, numiți *glicali*. Dubla legătură din glicali dă ușor reacții de adiție. Prin tratare cu acid sulfuric diluat, glucalul (glicalul glucozei) adăunează o moleculă de apă dând un *desoxi-zahar* (v. pag. 248) ; prin oxidare cu acid perbenzoic (v. I, pag. 209), în soluție apoasă, glucalul trece în *D*-manoză :

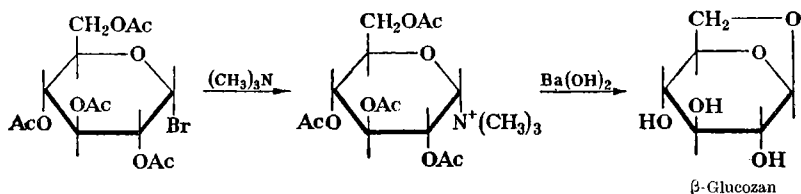


Prin eliminare de acid bromhidric, sub acțiunea dietil-aminei, α -aceto-brom-glucoza se transformă în tetraacetatul unui alt compus nesaturat, *D*-glucozena-1,2 :



Pozițiile dublelor legături, în glucal și în tetraacetatul de glucozenă, au fost stabilite prin oxidare cu ozon, respectiv cu permanganat. Glucozenele fiind enoli nu pot exista în stare liberă.

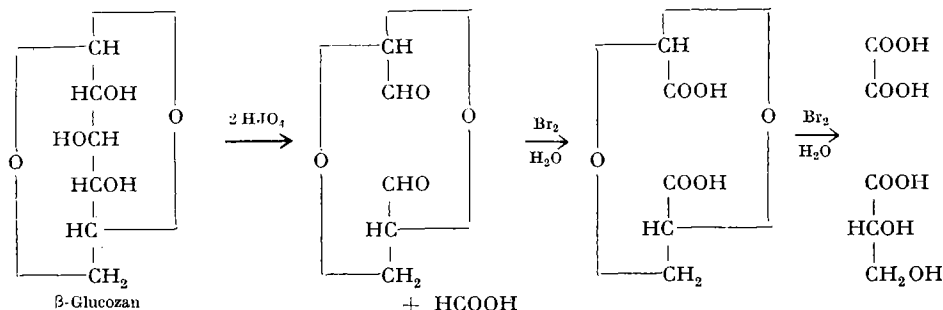
α -Aceto-brom-glucoza dă, cu trimetil-amină, o sare cuaternară de amoniu, care, descompusă cu hidroxid de bariu, dă o *anhidridă internă* a *D*-glucozei, β -glucozanul (levoglucozan) (Karrer) :



β -Glucozanul se mai obține prin tratarea glicozidelor fenolice, cum este salicina (pag. 273), cu alcalii (Tanret) sau, cel mai ușor, prin descompunerea termică, în vid înalt, a *D*-glucozei, sau mai bine, a polizaharidelor *D*-glucozei : amidonul și celuloza (Pictet). Pe calea aceasta se pot obține și alte anhidride ale monozaharidelor, din clasa glicozanilor.

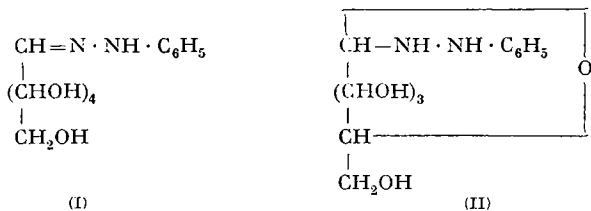
β -Glucozanul este o substanță cristalizată, care nu reduce soluția Fehling și nu este fermentată de drojdie, dar care prin încălzire cu acizi diluați regenerează glucoza. Structura glucozanului a fost stabilită prin metoda metilării, care duce la 2,3,4-trimetil-glucoză. De asemenea

a fost aplicată metoda oxidării cu acid periodic (pag. 226), în care se consumă două molecule din acest agent oxidant. Dialdehida formată dă prin oxidare cu apă de brom un diacid, care oxidat mai departe și hidrolizat trece în acid oxalic și acid D-glicerîc :



Se cunosc și alte anhidride interne ale monozaharidelor. În special sînt interesante anhidridele cu inele etilen-oxidice.

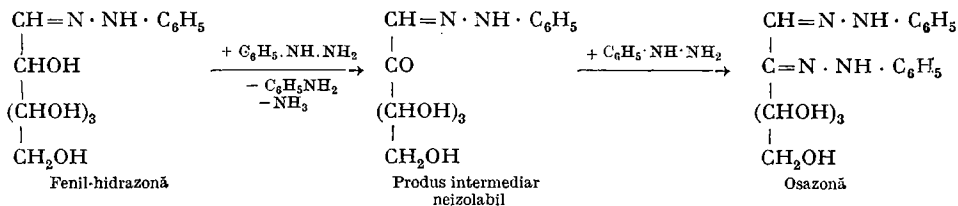
9. *Reacția monozaharidelor cu fenil-hidrazină.* Monozaharidele dau, prin tratare cu fenil-hidrazină (1 mol) în soluție alcoolică sau apoasă slab acetică, la rece, *fenil-hidrazone*. Acestea au fie formula aciclică, I, fie o formulă ciclică, II. Ultima se sprijină pe faptul că unele fenil-hidrazone arată mutarotație, și există în două forme izomere α și β.



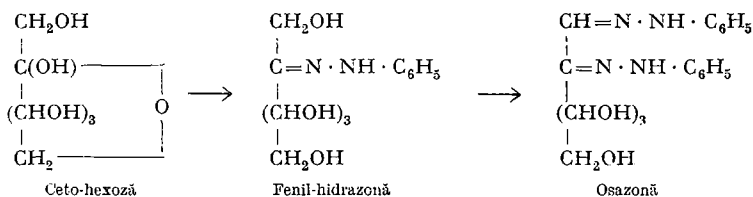
Fenil-hidrazona unei aldo-hexoze

Fenil-hidrazonele sînt substanțe incolor, ușor solubile în apă. Cu acizii minerali se hidrolizează, regenerînd monozaharida.

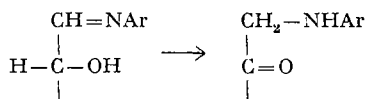
Dacă se lasă să acționeze, asupra unei monozaharide, un exces de fenil-hidrazină, în soluție acetică, la cald, hidrazona, care se formează întii, reacționează mai departe cu fenil-hidrazina, în același mod ca hidroxi-aldehidele și hidroxi-cetonele simple (pag. 201): grupa CHOH vecină cu carbonilul se dehidrogenează (transformînd o moleculă de fenil-hidrazină în anilină și amoniac) și se condensează apoi cu o a treia moleculă de fenil-hidrazină, dînd o *osazonă* (E. Fischer, 1887):



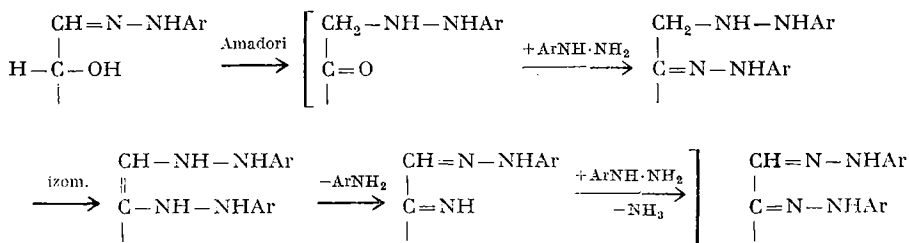
Cetozele reacționează în mod asemănător, dar mult mai ușor, oxidându-se la grupa de alcool primar vecină cu carbonilul :



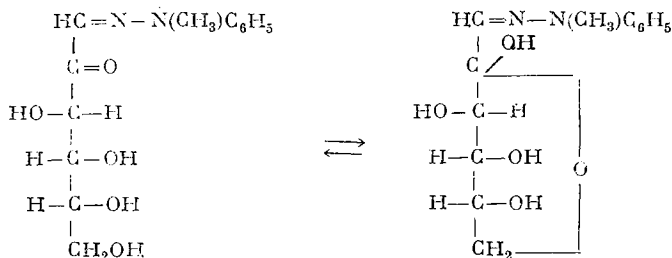
Mecanismul formării osazonelor nu este încă lămurit (v. pag. 201). După F. Weygand (1940) formarea osazonelor comportă o fază intermediară analogă unei reacții de oxido-reducere intramoleculară observată întâi de Amadori la bazele Schiff ale aldozelor cu amine aromatice :



La formarea osazonei se produce o rupere a legăturii N—N, o reacție pentru care există analogii în chimia compușilor aromatici :



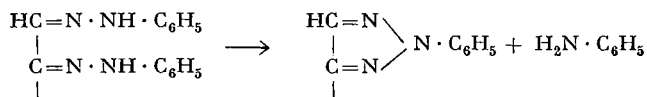
După cum se vede, potrivit acestei teorii apare ca intermediar o imină a monofenil-hidrazonei osonei, în timp ce, după schema lui Fischer, intermediarul este monofenil-hidrazona însăși. Niciunul din acești intermediari nu a putut fi izolat în reacția normală a monozaharidelor cu fenil-hidrazină. Dacă se lucrează însă cu metil-fenil-hidrazină asim., care este mai puțin reactivă decât fenil-hidrazina, se obține, din glucoză și din fructoză, o monometil-fenil-hidrazonă a osonei respective (G. Hensecke) :



Osazonele sînt substanțe frumos cristalizate, galbene, greu solubile. Cele mai multe nu au puncte de topire caracteristice, ci se descompun la încălzire. Datorită tendinței lor mari de a cristaliza (care contrastează

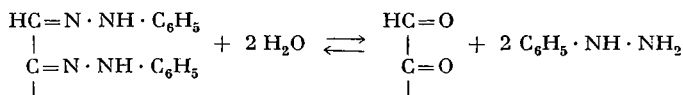
cu a monozaharidelor) și a formelor lor cristaline caracteristice, osazonele sînt de mare folos pentru identificarea zaharurilor și, după cum se va arăta mai departe, pentru stabilirea configurației lor.

Osazonele se transformă ușor, prin oxidare blîndă cu o soluție caldă de sulfat de cupru, în *osotriazolă* (Hudson, 1944):



Reacția aceasta se efectuează adesea pentru o mai bună identificare a osazonelor.

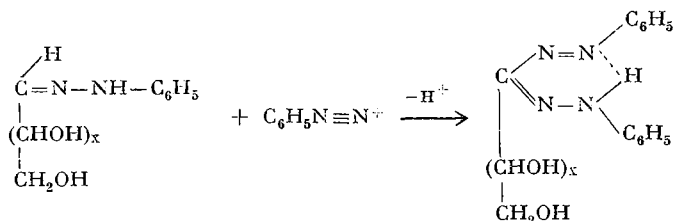
Osonele, compușii dicarbonilici corespunzători osazonelor, se obțin prin hidroliza acestora cu acid clorhidric concentrat sau prin încălzire cu derivați carbonilici, cum sînt benzaldehida sau mai bine acidul piruvic, sau cu acid azotos care se combină cu fenil-hidrazina liberată și deplasează astfel echilibrul spre formare de osonă:



Se pot, de asemenea, obține osone prin oxidarea directă a monozaharidelor cu o soluție metanolică de acetat cupric sau cu bioxid de seleniu.

Osonele sînt compuși necristalizați (siropuri), de culoare galbenă, foarte reactivi; reduc soluția Fehling la rece și reacționează cu fenil-hidrazina, la temperatura camerei, regenerînd osazonele. Prin reducere, osonele trec în cetoze (v. pag. 233).

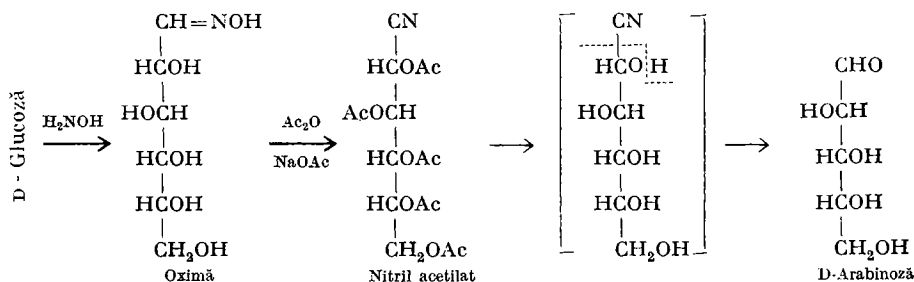
Formazani. Fenil-hidrazonele aldozelor reacționează, în soluție piridinică, cu soluții reci de săruri de diazoniu, dînd *difenil-formazani* (v. pag. 77) cristalizați, de culoare roșie vie (G Zemplen, L. Mester, 1952):



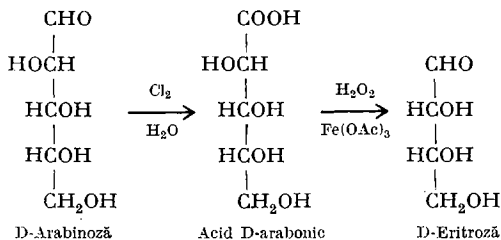
Formazanii obținuți din diferitele aldoze se caracterizează prin forma lor cristalină și prin punctele de topire și sînt deci indicați pentru identificarea aldozelor. Cetozele nu formează formazani.

Reacții de interconversie ale monozaharidelor. 1. Scurtarea catenei unei aldoze. a. Degradarea după Wohl (1893). La acetilarea oximei unei

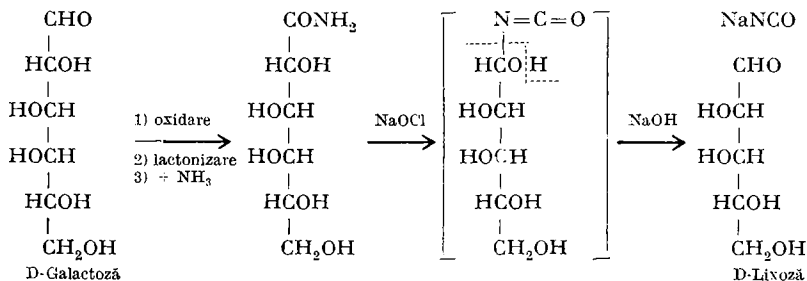
aldoze, cu anhidridă acetică în prezență de acetat de sodiu, se elimină și o moleculă de apă (v. I, pag. 595), obținându-se nitrilul acetilat al unui acid aldonic. La îndepărtarea grupelor acetil (cu metoxid de sodiu, în cloroform, după Zemplen) se elimină și acid cianhidric (reacție cianhidrină inversată) și se obține aldoza imediat inferioară, de ex. (Ac = CH₃CO) :



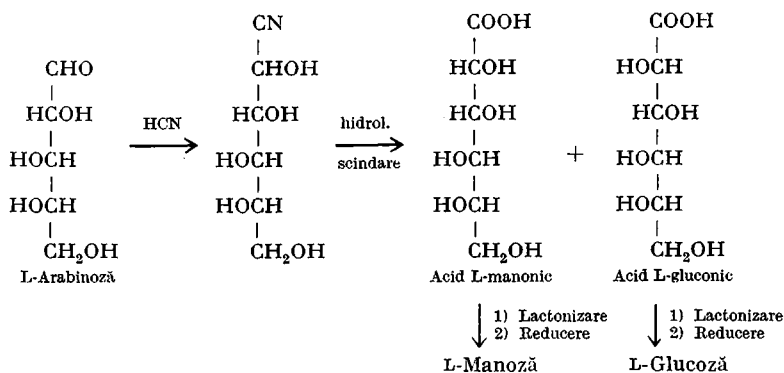
b. Degradarea după Ruff (1899). Prin oxidarea sării de calciu a unui acid aldonic, cu apă oxigenată în prezența acetatului feric, se obține aldoza imediat inferioară :



c. Degradarea după Weerman (1917). Aldoza se transformă în acidul aldonic și în lactona corespunzătoare, în mod obișnuit ; lactona trece, prin tratare cu amoniac, în amidă. Degradarea Hofmann a acesteia duce la un izocianat (v. I, pag. 685), care elimină cianat alcalin, dând aldoza imediat inferioară :



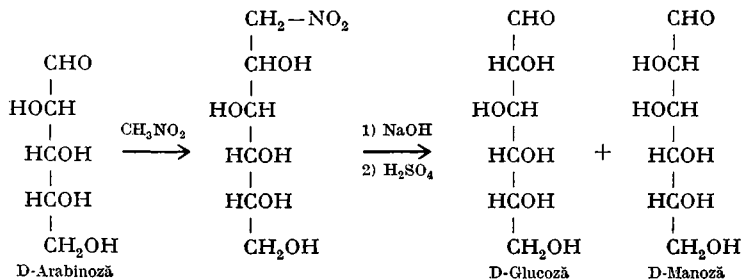
2. *Lungirea catenei unei aldoze. a. Metoda Kiliani-Emil Fischer* (1887—1890). Aldozele (și cetozele) formează cianhidrine, în mod normal. În această reacție apare un nou atom de carbon asimetric; iau deci naștere două cianhidrine (în cantități inegale, v. pag. 136). Acestea dau prin hidroliză doi acizi aldonici, de ex. :



Acești doi acizi pot fi separați și, după transformarea în γ -lactonele respective, reduși pînă la aldoze, prin tratare cu amalgam de sodiu în soluție slab acidă, după cum s-a arătat înainte (pag. 221). În exemplul redat aici se obțin L-manoza și L-glucoza.

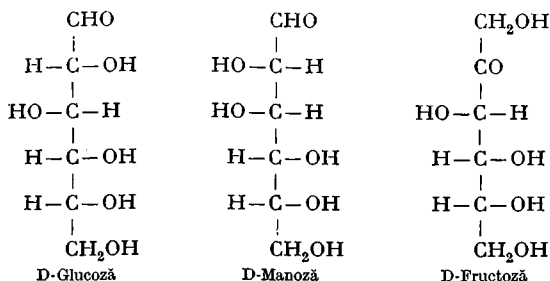
• Prin această metodă, se pot sintetiza deci, din orice aldoză, cele două aldoze imediat superioare, deosebite prin configurația atomului de carbon C^2 . Au fost obținute astfel : heptoze, octoze, nonoze (E. Fischer) și o decoză (Phillipe).

b. *Metoda H.O.L. Fischer-Sowden* (1945). Prin condensarea unei aldoze cu nitro-metan (v. I, pag. 549) se obțin doi nitro-polioli. După separare, aceștia sînt transformați în sărurile lor de sodiu care, descompuse cu acid sulfuric (v. I, pag. 437), dau aldozele imediat superioare celei inițiale.



Lucrîndu-se cu $^{14}\text{CH}_3\text{NO}_2$ s-a obținut glucoză emarcată izotopi la O^1 .

3. *Epimerie și epimerizare.* Formulele următoarelor trei hexoze se deosebesc numai la atomii C¹ și C²; ceilalți atomi asimetrici din moleculă au configurație identică :

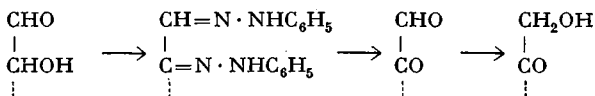


Acest tip de izomerie al monozaharidelor se numește *epimerie*.

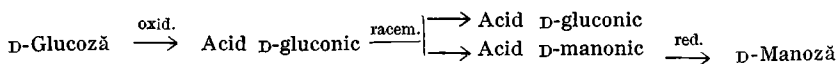
Monozaharidele epimere dau osazone identice, căci la formarea osazonelor participă numai atomii C¹ și C². Epimerii pot fi astfel ușor identificați experimental.

Se cunosc mai multe căi pentru interconversia epimerilor.

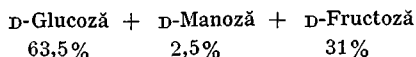
a. *Transformarea unei aldoze în cetoza epimeră.* Aldoza se transformă întâi în osazonă și aceasta în osonă (pag. 235). Prin reducerea osonei cu amalgam de sodiu se obține cetoza epimeră (E. Fischer) :



b. *Transformarea unei aldoze în aldoza epimeră.* Se oxidează aldoza la acidul aldonic (pag. 220) și se încălzește acest acid cu o bază (piridină, chinolină sau hidroxid de bariu). Prin această operație se racemizează numai grupa CHOH vecină cu carboxilul (v. pag. 133), nu și celelalte. (Operația aceasta nu este deci o racemizare, ci o epimerizare). Acidul obținut se scindează în cei doi izomeri, prin metodele cunoscute (săruri de alcaloizi), iar lactona unuia din acizi, hidrogenată cu amalgam de sodiu, dă aldoza epimeră :



c. *Transpoziția Lobry de Bruyn-van Eckenstein (1895).* Prin tratarea monozaharidelor cu baze slabe, ele se transformă în epimerii lor, pînă la stabilirea unui echilibru. Așa de ex., din D-glucoză, cu apă de var, se obține, după cinci zile, la temperatura camerei, un amestec de :

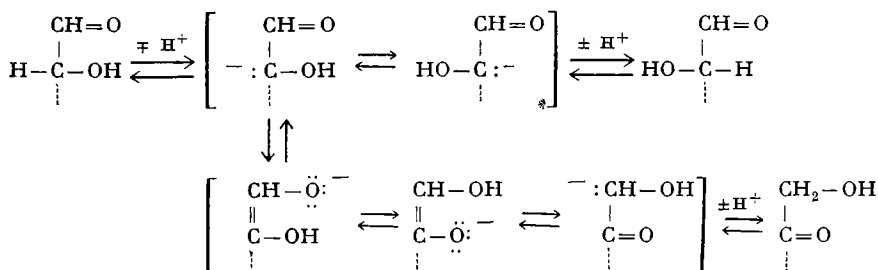


alături de 3% produși secundari nedefiniți. Cu alte baze, rezultatele sînt puțin diferite. Astfel prin încălzirea aldozelor cu piridină se formează

cetoze; prin tratarea D-glucozei cu oxid de plumb se formează manoză și, pe cât se pare, nu se formează fructoză. (Deosebirile acestea se datoresc desigur unor efecte secundare, căci ar trebui să se ajungă în toate cazurile la echilibrul termodinamic, indiferent de natura bazei. Cu baze mai tari se produc modificările mai adânci descrise înainte; pag. 223)

Transpoziția aceasta se utilizează preparativ, pentru obținerea cetozelor din anumite aldoze, și ea joacă un rol important în unele procese biologice (v. „Fermentația alcoolică”).

Acțiunea catalitică a bazelor se explică, fără îndoială, prin extragerea unui proton și formarea unui carbanion în echilibru cu un ion de dienolat; aceștia au configurație plană și se transformă cu probabilitate aproape egală în cei trei epimeri:

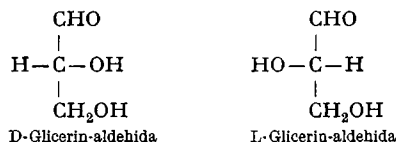


Stabilirea configurației sterice a monozaharidelor. 1. Reacțiile descrise mai sus și altele asemănătoare, prin care monozaharidele pot fi transformate unele în altele, permit să se stabilească *configurațiile relative* ale diferiților atomi asimetrici dintr-o monozaharidă, în raport cu configurațiile atomilor din alte monozaharide.

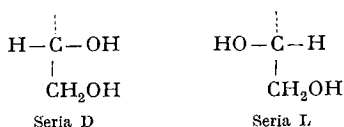
Prin metoda aceasta nu se pot determina însă configurații absolute. Așa de ex., glucoza dextrogiră poate avea configurația care i se atribuie de obicei (v. formula pag. 243), dar ea ar putea avea, cu egală probabilitate, și configurația enantiomorfă cu aceasta (sau configurația atribuită în mod curent glucozei levogire). Din cauza aceasta s-a simțit nevoia la un moment dat să se atribuie convențional unei anumite monozaharide una dintre cele două configurații posibile, statornicindu-se prin aceasta configurațiile tuturor monozaharidelor înrudite cu ea prin reacții de transformare reciprocă. S-a ales întâi drept standard (+)-glucoza și s-a atribuit acestei substanțe, dintre cele două configurații posibile, aceea în care grupa OH de la C⁵ este scrisă în dreapta (convenția a doua a lui Emil Fischer; 1891) (v. și pag. 147).

Pornind de la această formulă, E. Fischer a determinat configurațiile tuturor monozaharidelor cunoscute pe vremea sa. Toate monozaharidele înrudite cu (+)-glucoza au fost încadrate în seria D, independent de semnul efectiv al rotației optice, iar antipozii lor optici în seria L. Deși toate configurațiile determinate pe această cale s-au dovedit exacte, sistemul acesta duce totuși la unele nepotriviri în ce privește apartenența anumitor monozaharide la una sau cealaltă din cele două serii. De aceea a fost introdus sistemul mai simplu al lui Rosanoff, după cum s-a arătat în alt loc (pag. 148).

2. Sistemul de clasificare al aldozelor după Rosanoff pornește de la cele două aldo-trioze:



Se admite că toate aldozele provin de la aceste două trioze, prin reacții (reale sau imaginare) de prelungire a catenei după Kiliani-Fischer (pag. 237). Aldozele derivate astfel de la D-glicerin-aldehidă aparțin seriei D (v. schema pag. 209); cele derivate de la L-glicerin-aldehidă alcătuiesc o serie L, analogă (nereprezentată). Potrivit acestei scheme, în monozaharidele din seria D atomul asimetric cel mai depărtat de grupa carbonil este dextrogir; în seria L acest atom este levogir:

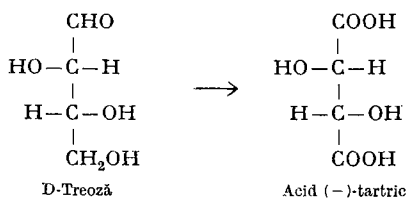


Problema practică ce se pune este aceea de a atribui fiecareia dintre monozaharidele cunoscute, una dintre formulele cuprinse în aceste scheme.

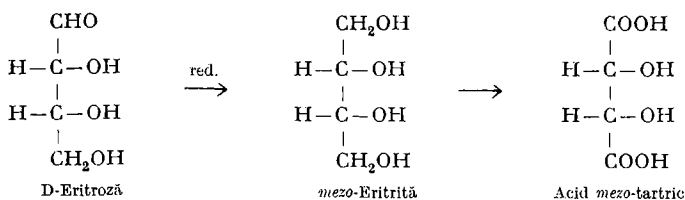
Este interesant de constatat că propunerea lui Rosanoff datează dintr-o epocă (1906) în care relația sterică dintre glicerin-aldehidă și celelalte aldoze nu fusese încă determinată experimental, ba chiar glicerin-aldehida nu fusese încă scindată în antipozii. (Scindarea aceasta a fost realizată abia de Wohl, în 1914).

3. După cum s-a arătat în alt loc (pag. 135), D-glicerin-aldehida dă cu acidul cianhidric o cianhidrină (reacție Kiliani), care trece prin hidroliză și oxidare în acid (–)-tartric (Wohl, 1917). Prin aceasta, configurația acidului (–)-tartric este determinată în raport cu D-glicerin-aldehida.

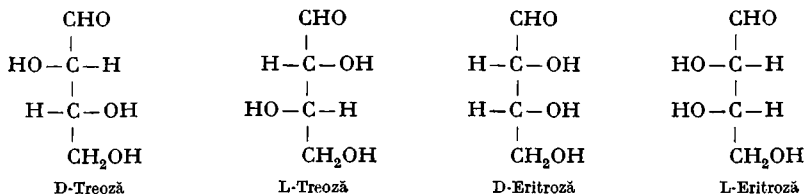
Odată stabilită configurația acidului (–)-tartric, devine ușoară (în principiu) stabilirea configurației tetrozelor. Una dintre tetroze, treoză (obținută din D-xiloză, prin degradare Ruff) dă prin oxidare acid (–)-tartric și este deci D-treoză:



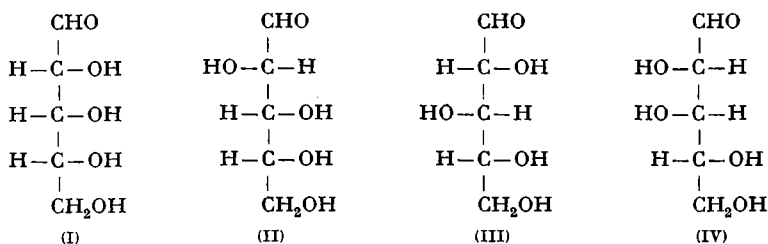
O altă tetroză, eritroza (obținută din D-arabinoză, prin degradare Ruff) dă prin oxidare acid *mezo*-tartric inactiv. Prin reducere, această eritroză dă un alcool, găsit și în natură, optic inactiv, *mezo*-eritrită, care prin oxidare dă de asemenea acid *mezo*-tartric. Pe de altă parte, această eritroză dă aceeași osazonă ca D-treoză și este deci epimeră cu aceasta; ea este deci D-eritroză:



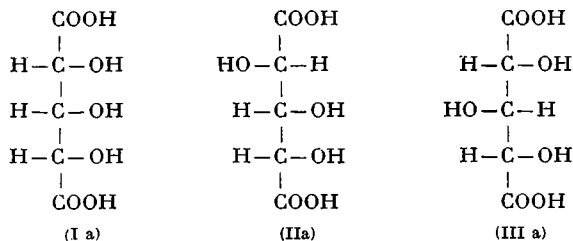
Pornind de la configurațiile acestor două tetroze, configurațiile celorlalte două se deduc ușor din faptul că L-treoză dă prin oxidare acid (+)-tartric, iar L-eritroză acid *mezo*-tartric. Cele patru tetroze au deci următoarele configurații :



4. Cele patru aldo-pentoză din seria D corespund următoarelor formule (v. schema pag. 209) :



Una dintre pentoză, D-arabinoză, dă prin degradare Ruff D-eritroză ; de aici rezultă că atomii C³ și C⁴ din D-arabinoză au aceeași configurație ca cei doi atomi asimetrici din această tetroză. D-Arabinoza are deci fie formula (I) fie (II). Pentru a hotări, D-arabinoza a fost oxidată la acidul dicarboxilic respectiv. Acest acid s-a dovedit a fi *optic activ* ; el nu poate avea decât formula (IIa) și deci D-arabinoza are formula (II) (căci dacă ar avea formula (I) ar da prin oxidare un acid dicarboxilic (Ia), avînd un plan de simetrie, deci inactiv prin compensație intramoleculară). Pe de altă parte, D-arabinoza este epimeră cu D-riboza (căci dă o osazonă identică cu a acesteia). D-Riboza are deci formula (I) ; ea dă prin oxidare un acid trihidroxi-glutaric inactiv prin compensație intramoleculară (I a).



Acizii trihidroxi-glutarici (v. I, pag. 25)

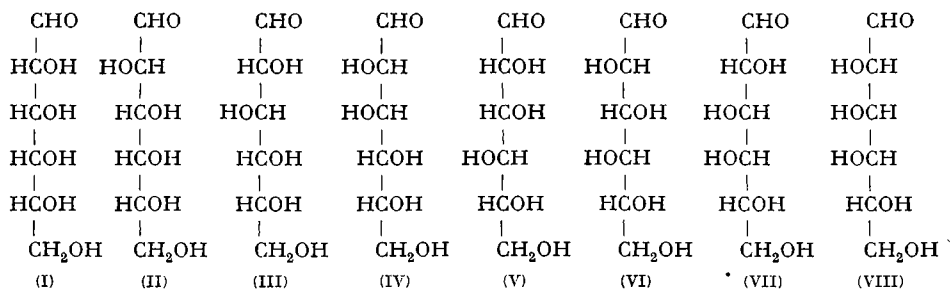
O a treia pentoză, D-xiloza, dă, prin degradare Ruff, D-treoză ; ea dă însă prin oxidare un acid trihidroxi-glutaric *inactiv* prin compensație intramoleculară (III a) și deci nu poate avea decât formula (III). Epimerul

D-xilozei, D-lixoza are prin urmare formula (IV). D-lixoza dă prin oxidare un acid dicarboxilic optic activ (IIa), același care se formează și din D-arabinoză, acidul trihidroxi-D(arabo)-glutaric.

După cum se vede, determinarea configurației pentozelor se sprijină pe : *a.* degradare la tetroza imediat inferioară, prin care se stabilește configurația a doi dintre cei trei atomi de carbon, rămânând pentru fiecare pentoză de hotărît între două formule ; *b.* augmentarea simetriei moleculei prin oxidare, ceea ce face ca cele două grupe marginale să devină identice ; după cum acidul dicarboxilic obținut este sau nu optic activ, se elimină apoi una dintre formulele posibile. În loc de oxidare se poate utiliza, în faza aceasta, reducerea, pentitele ce iau astfel naștere avînd aceeași simetrie ca acizii dicarboxilici ; *c.* al treilea stadiu, în stabilirea configurației monozaharidelor, îl constituie stabilirea relațiilor de epimerie.

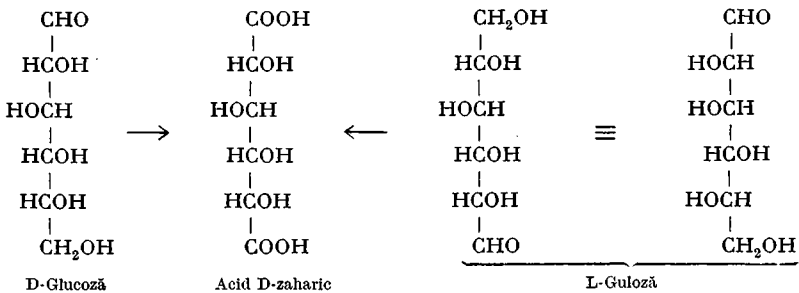
5. Prin aplicarea acestei metode au fost determinate configurațiile a patru din cele opt aldo-hexoze. Vom indica pe scurt modul de lucru. D-Aloza și D-altroza au fost ambele obținute din D-riboză prin prelungirea catenei ; ele sînt deci epimere, iar trei atomi asimetrici ai lor au aceeași configurație ca D-riboza. D-Aloza dă prin reducere o hexită optic inactivă, iar D-altroza dă prin oxidare acidul D-talomucic optic activ. D-Aloza are deci formula (I) iar D-altroza formula (II).

D-Galactoza dă prin scurtarea catenei D-lixoză, după cum s-a arătat înainte (pag. 236). D-Galactoza poate avea deci una dintre formulele (VII) sau (VIII). D-Galactoza dă prin oxidație acidul mucic (pag. 270) care este o formă *mezo*, inactivă prin compensație intramoleculară. D-Galactoza are deci formula (VII), căci o aldoză cu formula (VIII) ar da un acid dicarboxilic optic activ. Pe de altă parte D-galactoza este epimeră cu D-taloza, căci ambele dau aceeași osazonă ; D-taloza are deci formula (VIII) :



Configurațiile celorlalte patru aldo-hexoze au fost stabilite (de către E. Fischer) pe o cale puțin deosebită. D-Glucoza dă prin degradare D-arabinoza (v. pag. 236) ; atomii C³, C⁴ și C⁵ au deci aceeași configurație ca în această pentoză. Apoi D-glucoza este epimeră cu D-manoza (v. pag. 238). D-Glucoza trebuie să aibă deci una din formulele (III) sau (IV), iar D-manoza pe cealaltă. Alegerea între aceste două formule s-a făcut cu aju-

torul produsului de oxidare al D-glucozei, acidul D-zaharic (sau D-gluco-zaharic); (D-manoza dă prin oxidare acidul D-mano-zaharic, optic activ ca și acidul D-zaharic). Principiul metodei se poate astfel formula : *există o aldo-hexoză, L-guloza, care dă, prin oxidare, același acid D-zaharic ca D-glucoza. Numai formula (III) satisface această condiție, deci D-glucoza are formula (III). În consecință, D-manoza epimeră are formula (IV) :*



Pentru claritate mai adăugăm : din examinarea formulelor se vede că două aldo-hexoze nu pot da același acid dicarboxilic prin oxidare (sau aceeași hexită prin reducere), decât numai dacă, în formulele lor, locul grupelor CHO și CH₂OH este interschimbat. Făcând această schimbare în formula (III) și rotind formula astfel modificată cu 180°, în plan, ajungem la formula L-gulozei. Dacă facem aceeași modificare la formula (IV), și rotim de asemenea noua formulă obținută cu 180°, în plan, constatăm că noua formulă este identică cu (IV). Cum două combinații diferite nu pot avea aceeași formulă de structură, conchidem că *nu există o altă hexoză, diferită de aceea avind formula (IV), și care să dea același acid dicarboxilic ca aceasta.*

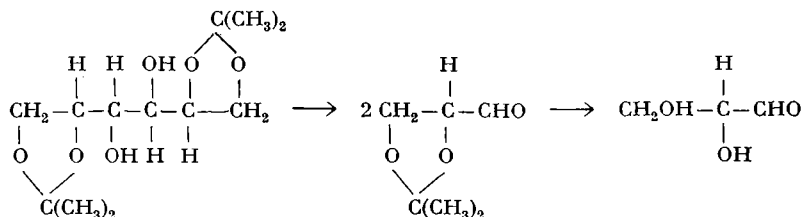
E. Fischer a efectuat experimental această schimbare de loc, între grupele CHO și CH₂OH ; porhind de la D-glucoză, și trecind prin acizii D-zaharic și D-glucuronic și prin lactonele lor, el a ajuns la L-guloză.

Tot din examinarea formulelor se conchide că aldo-hexoza cu formula (V) trebuie să dea, prin oxidare, antipodul optic al acidului D-zaharic obișnuit, obținut din glucoză. Această aldoză (V) este deci D-guloza. (Acidul L-zaharic se va forma firește și din L-glucoză.) Mai rămîne o aldo-hexoză, D-idoza, care dînd aceeași osazonă cu D-guloza are formula (VI).

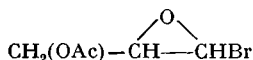
Monozaharide mai importante. Trioze. În natură nu se găsesc trioze libere, dar esterii lor cu acid fosforic joacă un rol important ca intermediari în transformările biochimice ale hidraților de carbon (pag. 253).

DL-Glicerinaldehidă, CH₂OH · CHO · CHO, este greu de preparat din cauza ușurinței cu care se transformă în dihidroxi-acetonă, în prezența bazelor (transpoziție Lobry de Bruyn-van Eckenstein, pag. 238) și în metil-glioxal, prin pierderea unei molecule de apă, în prezența acizilor. Glicerinaldehida racemică se obține din glicerină prin oxidare, alături de alți compuși, și din acroleină prin oxidarea dublei legături, eventual după protejarea grupei aldehydice prin acetalizare. De asemenea a fost preparată glicerinaldehidă racemică din acetalul ciclic al 1,2-aceton-glicerinei, prin oxidare cu aer peste un catalizator de argint, și hidroliza cu apă a aceton-glicerinaldehidei rezultate. Glicerinaldehida racemică a fost scindată în antipozii.

D-Glicerin-aldehida, un compus ce a servit la determinarea configurației monozaharidelor (v. pag. 239), se obține prin ruperea oxidativă a catenei 1,2-5,6-diaceton-D-manitei, cu tetraacetat de plumb (un reactiv cu acțiune similară acidului periodic, pag. 226) :



Izomerii optic activi ai glicerin-aldehidei sînt siropuri, ce nu arată mutarotație și se dimerizează ușor. Racemicul formează cristale (p.t. 70°) ce de asemenea trec în dimer (p.t. 142°). Structura acestuia este analogă cu a dimerului aldehidei glicolice (pag. 196). În soluție apoasă predomină monomerii, care arată multe din reacțiile caracteristice ale monozaharidelor, de ex. dau cu acid bromhidric, în acid acetic, un aceto-bromderivat (v. pag. 230) :

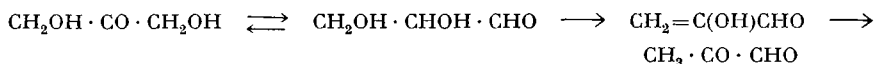


Oxima glicerin-aldehidei elimină foarte ușor apă și HCN, sub influența bazelor, dînd aldehydă glicolică (v. degradarea Wohl, pag. 236).

D-Glicerin-aldehida fermentează cu drojdie de bere și cu multe alte microorganisme.

Dihidroxi-acetona, $\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{OH}$, cea mai simplă cetoză, se obține prin oxidarea glicerinei, cu brom în prezență de carbonat de sodiu sau mai bine fermentativ, cu *Bacterium xylinum* și prin epimerizarea glicerin-aldehidei cu piridină. Formează cristale (p. t. 72°), ce trec ușor într-un dimer (p.t. 78°). Acesta se depolimerizează, în soluție apoasă, prin acțiunea catalitică a acizilor și bazelor.

Dihidroxi-acetona se transformă ușor, sub acțiunea acizilor diluați, în metil-glioxal, probabil cu formarea intermediară a glicerin-aldehidei :



Dihidroxi-acetona fermentează încet cu drojdie (la fel ca și metil-glioxalul). Ambele trioze au gust dulce.

Tetrozele nu se întîlnesc în natură, ci au fost obținute prin reacții de degradare ale pentozelor. Tetrozele au servit la stabilirea configurației pentozelor și hexozelor (pag. 241). În afară de cele patru aldo-tetroze (pag. 241) se cunosc și două ceto-tetroze : D- și L-eritruozele.

Pentozе. Dintre cele opt aldo-pentozе (v. formulele pag. 209), numai patru se găsește în natură, iar dintre ceto-pentozе, în număr de patru,

numai două. Pentozele se caracterizează prin formare de furfurool, la încălzire cu acizi minerali diluați.

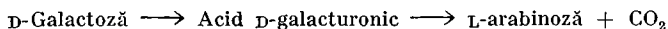
D(+)-*Xiloză* este mult răspândită în natură, ca o componentă a gumelor vegetale și sub formă de *xilan*, o polizaharidă ce însoțește celuloza în lemn și constituie o parte din așa-numita hemiceluloză (pag. 307). Xilanul se mai găsește în diverse materiale lignificate ca : paie, coceni de porumb, coji de semințe de bumbac și de semințe de floarea soarelui. Din aceste materiale, de ex. din coceni de porumb, se poate obține xiloză prin hidroliză cu acizi diluați ; din soluția rezultată se îndepărtează glucoza prin fermentare, iar xiloză cristalizează la concentrare. Xiloză, ca și celelalte pentoze, nu este fermentată de drojdia obișnuită, dar varietățile *Torula* și *Monilia* cresc bine pe soluțiile rezultate de la hidroliza paielor, a cocenilor și a stufului.

În polizaharide, D-xiloză apare în formă piranozică.

D(-)-*Arabinoză* nu se găsește decât rar, în natură, ca o componentă a unor glicozide. Se obține cel mai bine din D-*glucoză*, prin degradare (pag. 236).

L(+)-*Arabinoză*, în schimb, este mult răspândită în vegetale, unde apare sub forma unei polizaharide numită *araban*, precum și ca o componentă a gumelor și mucilagiilor vegetale și a hemicelulozei. De asemenea a fost găsită în glicozide și în dizaharide (de ex. în vicianoză, o dizaharidă compusă din D-*glucoză* și L-*arabinoză*). Se obține, prin hidroliză, din guma de cireș sau din sfeclă, după extragerea zahărului.

În polizaharide, L-*arabinoză* este legată în formă furanozică. Din faptul că arabanul însoțește de obicei D-*galactoză* s-a bănuț o înrudire genetică între această hexoză și L-*arabinoză* pe calea :



Lipseșc însă dovezile experimentale în sprijinul acestei ipoteze.

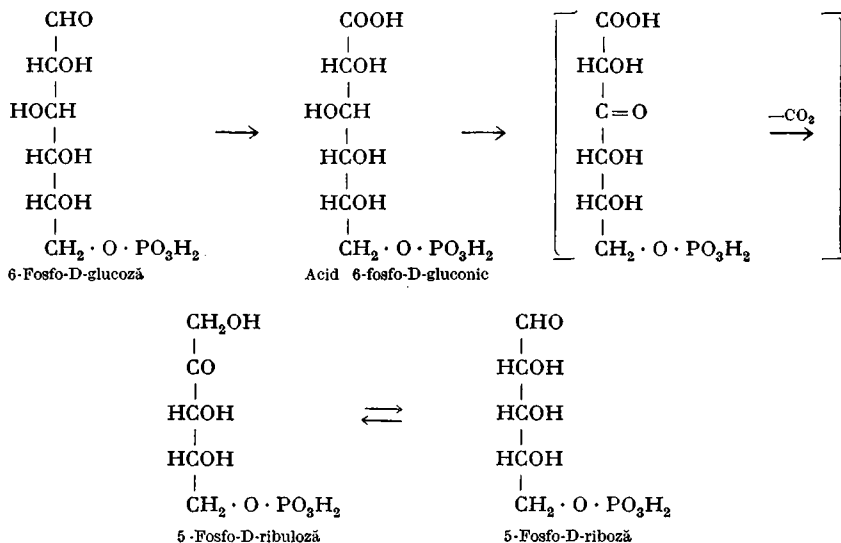
D(-)-*Riboza* (v. configurația sterică pag. 241) este un compus de cea mai mare importanță biologică, fiindcă este, alături de *desoxi-D-riboză* (v. pag. 249), o componentă esențială a acizilor nucleici și apare, în această calitate, în orice celulă vie. În acizii nucleici, D-*riboza* este conținută în formă furanozică, legată glicozidic de anumiți derivați ai pirimidinei și purinei și de acid fosforic. Se obține din acizii nucleici, prin hidroliză cu acizi diluați.

Ceto-pentoze. D-*Ribuloza*, epimeră cu D-*riboza*, joacă un rol important în asimilația bioxidului de carbon în plantele verzi (v. pag. 267) și, cu mare probabilitate, și în degradarea aerobă a hidraților de carbon (pag. 246).

L-*Xiluloza*, epimeră cu L-*xiloză*, a fost identificată în urina bolnavilor de pentozurie.

Originea pentozei în organismele vii a fost lămurită cel puțin în ce privește D-*riboza*. Punctul de pornire este 6-fosfo-*glucoza*, o componentă obișnuită a celulelor (v. pag. 252), care este oxidată, de o dehidrază specifică, la acidul 6-fosfo-*gluconic*, iar acesta este decarboxilat

oxidativ (de ex. de preparate enzimatice izolate din ficat sau din drojdie) la 5-fosfo-D-riboză. S-a stabilit că un intermediar al acestei reacții este 5-fosfo-D-ribuloza. Este probabil că această cetoză provine din acidul aldonic respectiv, prin oxidarea poziției C³ (β-oxidare, v. I, pag. 670) care duce apoi la un acid β-cetonic ce se decarboxilează spontan. Fosfo-ribuloza formată este apoi transformată în aldoha respectivă printr-o reacție Lobry de Bruyn-van Eckenstein, catalizată de o enzimă specifică (fosfo-ribo-izomeraza) (Dickens; Horecker, 1950):



Fosfo-D-riboza este utilizată mai departe în sinteze de acizi nucleici.

Hexoze. Aldo-hexozele au patru atomi de carbon asimetrici. În consecință pot exista 16 izomeri optici, astăzi toți cunoscuți. Ceto-hexozele având trei atomi asimetrici, pot forma opt izomeri optici. Principalii reprezentanți ai clasei sînt *D-glucoza*, *D-manoza*, *D-galactoza* și *D-fructoza*, care sînt totodată și cele mai răspîndite monozaharide. Ele se găsesc în natură, libere, sub formă de glicozide, de oligozaharide și de polizaharide.

O reacție caracteristică pentru hexoze este comportarea față de acizii minerali care le transformă, după cum s-a mai spus, în acid levulic.

Cele patru monozaharide naturale au însușirea de *a fermenta* sub acțiunea drojdiei de bere. *D-Glucoza*, *D-manoza* și *D-fructoza*, epimere, fermentează ușor; *D-galactoza*, care se deosebește prin configurația unui atom de carbon, fermentează mai greu, numai cu drojzii acomodată la acest substrat. Fermentația poate servi și la dozarea acestor hexoze (măsurîndu-se bioxidul de carbon degajat). Fermentația se poate folosi și pentru izolarea altor zaharuri amestecate cu hexozele naturale, dacă acele zaharuri nu sînt atacate de drojdie (v. un exemplu pag. 248).

\bar{D} (+)-*Glucoza* este cel mai important dintre zaharuri, în special pentru fiziologia vegetală și animală.

În stare liberă, *L-glucoza* se găsește în fructe, de ex. în struguri, și în flori, alături de *D-fructoză* și de zaharoză (mierea, pe care albinele

o extrag din nectarul florilor, este un amestec echimolecular de D-glucoză și D-fructoză). D-Glucoza se găsește, combinată cu ea însăși sau cu alte monozaharide, în dizaharidele: maltoza, lactoza, zaharoza, celobioza și în polizaharidele cele mai importante: amidonul și celuloza. Apoi D-glucoza mai apare în nenumărate glicozide. Din toate aceste combinații, D-glucoza se obține prin hidroliză cu acizi sau cu enzime.

În regnul animal D-glucoza joacă un rol însemnat. Ea se găsește în sânge, în concentrație constantă de 0,1%. Scăderea concentrației sub această limită duce la tulburări grave (v. mai departe, „Glicogenul”). În boala numită diabet apare D-glucoză în concentrație mărită în sânge și în urină.

D-Glucoza se prepară industrial din amidon prin hidroliză cu acid clorhidric diluat, în autoclave, la două At. Produsele comerciale sînt: sirop de glucoză de concentrație 32—40%, glucoză solidă de puritatea 65—70% și glucoză cristalizată de 99%. La concentrație dublă, glucoza are un gust cam tot atît de dulce ca zaharoza.

D-Glucoza cristalizată din apă este forma α . După condițiile în care se face recristalizarea, D-glucoza se poate obține cu o moleculă de apă de cristalizare (p.t. 83°) sau anhidră (pt. 146°). Prin recristalizare din acid acetic diluat se obține β -glucoza cristalizată (p.t. 150°). Aceasta nu este stabilă, căci urmele de apă o transformă repede în α -glucoză. În soluție se stabilește un echilibru (v. pag. 213).

Prin oxidarea D-glucozei se obțin acizii D-gluconic și D-zaharic. Prin reducerea ei, cu amalgam de sodiu, de aluminiu sau cu hidrogen activat catalitic, se formează alcoolul hexahidroxilic, D-sorbită (v. formula pag. 270).

O deosebită importanță pentru fiziologia animală și vegetală au esterii glucozei cu acidul fosforic (pag. 252).

D(+)-Manoză (p.t. 132°) nu se întâlnește liberă în natură. În schimb sînt frecvente polizaharidele ei, *mananii*. Unul dintre aceștia, fildeșul vegetal din nuca de fildeș, fructul unui palmier sud-american (*Phytelapas macrocarpa*) este cel mai bun material pentru obținerea D-manozei, prin hidroliză cu acizi; din siropul rezultat, D-manoza nu cristalizează decît foarte greu, de obicei numai după însămînțare.

D-Manoză se transformă prin reducere în D-manită și se formează din această hexită prin oxidație. Oxidarea D-manozei duce la acidul D-manonic și la acidul D-mano-zaharic.

D(+)-Galactoză (p.t. 167°) nu se găsește liberă decît rar, dar este adesea întilnită în dizaharide (lactoza), trizaharide (rafinoză), tetrazaharide (stahioză) și în polizaharide (galactanii și galacto-arabani din gume, de ex. din guma arabică) (v. pag. 331). De asemenea se găsește în glicozide (galactozide) și în fosfatidele din creier (v. „Sfingomieline”). D-Galactoză se obține, alături de D-glucoză, prin hidroliza lactozei. Tesuțul glandei mamare transformă *in vitro* D-glucoza în D-galactoză.

D-Galactoza cristalizată este forma piranozică; în soluție se stabilește un echilibru cu formele furanozice. În oligozaharide și în polizaharide D-galactoza își păstrează forma piranozică. Prin reducere cu amalgam de sodiu sau de aluminiv, D-galactoza trece în alcoolul hexahidroxilic optic inactiv, *dulcita*, o substanță care se întâlnește și în natură, în vegetale. Prin oxidare se formează acidul galactonic, monocarboxilic și acidul mucic, dicarboxilic, optic inactiv. Prin transpoziție de Bruyn van Eckensteijn, cu carbonat de potasiu, D-galactoza se transformă parțial într-o cetoză D-sorboza.

L(-)-*Galactoza* este unul din puținele zaharuri din seria L ce apare în natură, ca polizaharidă, în mucilagiul din sămînța de in, în galactogenul din melc, în agar-agar și în altele polizaharide izolate din alge marine. Prin hidroliza acestora se formează, în majoritatea cazurilor, și D-galactoză, care se îndepărtează prin fermentare cu drojdie, fiind singura atacată de aceasta.

D(-)-*Fructoza* (p.t. 102—104°), o cetoză (v. formula pag. 238) este mult răspîndită în vegetale, atît liberă (alături de D-glucoză, în fructele dulci și în miere) sau combinată, în dizaharide (zaharoză), trizaharide (gentianoză), tetrazaharide (stahioză) și polizaharide (fructozani, levani). Se prepară cel mai bine prin hidroliza unei polizaharide, inulina, dar cristalizează greu din cauza marelui ei solubilități.

D-Fructoza se caracterizează prin rotația ei puternică spre stînga, de unde se trage și numele vechi de levuloză (format prin contrast cu numele vechi al glucozei: dextroză). (Mutarotația: inițial $[\alpha]_D^{20} = -133^\circ$; la echilibru -92°). D-Fructoza este cel mai dulce dintre toate zaharurile.

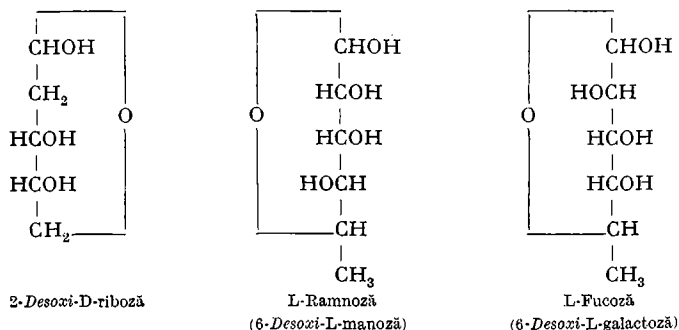
În stare liberă D-fructoza este o piranoză; în oligozaharide și în polizaharide apare numai în formă furanozică.

Prin hidrogenarea D-fructozei cu amalgam de sodiu se obțin cele două hexite stereozomere, D-manita și D-sorbita, care se deosebesc prin configurația unui atom de carbon (v. pag. 270).

Heptoze. În natură nu au fost găsite aldo-heptoze, dar au fost sintetizate mai multe asemenea monozaharide, pornindu-se de la aldo-hexoze, prin reacția de lungire a catenei (pag. 237). Cu atît mai curioasă este apariția a două ceto-heptoze, D-mano-heptuloza, în fructul arborelui african avocado și D-sedo-heptuloza, într-o plantă cultivată ca ornament (*Sedum spectabile*) și în primule. Formulele acestor cetoze se pot ușor construi știind că cei patru atomi de carbon asimetrici, în D-mano-heptuloză, au aceleași configurații ca în D-manoză, iar în D-sedo-heptuloză ca în D-altroză (v. formulele pag. 209). (Despre rolul jucat de D-sedo-heptuloză în asimilația bioxidului de carbon, în plantele verzi, v. pag. 267)

Desoxi-zaharuri. Sub acest nume se cuprind unii derivați ai monozaharidelor în care o grupă hidroxil alcoolică este înlocuită cu hidrogen. Cîțiva reprezentanți ai acestei clase se găsesc în natură.

2-Desoxi-D-riboza, 2-ribodesoza sau timinoza este, ca și D-riboza (pag. 245) o componentă esențială a acizilor nucleici și ea atare se bucură de o mare răspândire (v. „Acizii nucleici”). În acizii nucleici apare în formă furanozică.



Digitoxoza (2,6-didesoxi-D-aloză) și derivatul metilat ($\text{CH}_3\text{O}-$) în poziția 3, *cimaroza*, sînt componentele zaharice ale glicozidelor cardiace (v. cap. „Steroidele”).

În polizaharide și în glicozide se întîlnesc frecvent unele 6-desoxi-hexoze, numite de obicei *metil-pentoză*. Vom menționa L-ramnoza, găsită în multe glicozide (antociani, saponine) și L-fucoza, o componentă a polizaharidelor grupelor sanguine, a pereților celulari din diferite alge marine și a gumei tragant. A fost găsită și D-fucoza, în două glicozide: convulvulina și jalopina.

Metil-pentozele, încălzite cu acizi, dau 5-metil-furfurool.

Transformări biochimice ale monozaharidelor. 1. În organismele vii se petrec numeroase și foarte variate reacții chimice, care alcătuiesc laolaltă ceea ce se numește *metabolismul* lor. Se disting reacții în care substanțe cu structură relativ complicată cum sînt hidrații de carbon, proteinele și grăsimile (adică principalele componente ale alimentelor) sînt transformate în substanțe mai simple (*procesele catabolice*) și reacții în care se sintetizează substanțe cu structuri complicate, pornind de la molecule mai simple (*procesele anabolice*).

Procesele catabolice sînt, în general, însoțite de o liberare de energie. Aceasta se risipește sub formă de căldură iar în parte este folosită de organismul respectiv pentru îndeplinirea funcțiilor sale vitale ca: locomoție, creștere, reproducere etc. Procesele anabolice sînt consumatoare de energie. Plantele verzi și unele bacterii au facultatea de a folosi energia solară pentru a sintetiza hidrați de carbon, proteine și grăsimi, pornind de la bioxid de carbon, apă și câteva săruri minerale simple. Organismele care nu dispun de această resursă a fotosintezei, de ex. animalele, au totuși posibilitatea de a efectua sinteze dintre cele mai complicate. Se știe astăzi că aceste procese sintetice folosesc ca materie primă unii produși sau intermediari ai reacțiilor de degradare și, de asemenea, că ele utilizează energia liberată în aceste reacții. Între procesele catabolice și anabolice există deci corelații strînse.

Este rolul biochimiei de a cerceta transformările chimice complicate din celulele vii, în ansamblul lor. Chimia organică este interesată mai mult în cunoașterea substanțelor ce apar în celulele vii. În cele ce urmează vom rezuma rezultatele remarcabile ale cercetării biochimice din ultimul

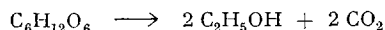
timp, fără a ne opri asupra metodelor de cercetare, care au condus la aceste rezultate.

2. Transformările atât catabolice cât și anabolice ale hidraților de carbon se află în centrul activității chimice din celulele vii. Sintezele și degradările proteinelor și ale grăsimilor sînt, într-o mare măsură, dependente de metabolismul hidraților de carbon.

Transformările hidraților de carbon pot avea loc în două moduri diferite: fără intervenția oxigenului (*proces anaerobe*) și cu intervenția acestui element (*proces aere*). Cu excepția cîtorva bacterii strict anaerobe (pentru care oxigenul este otrăvitor), majoritatea microorganismelor pot trăi atât în condiții aere, oxidînd complet substanțele alimentare, cât și în condiții anaerobe, în care caz se produc degradări mai puțin avansate ale acestor substanțe (viețuitoare facultativ anaerobe). Un exemplu mult studiat al unui proces chimic anaerob este fermentația alcoolică.

Animalele nu pot trăi, în general, decît în condiții aere. Unele țesuturi animale pot viețui însă și în condiții anaerobe trecătoare. Asemenea condiții sînt realizate de ex. în mușchi, atunci cînd în urma unui exercițiu intens, consumul de oxigen depășește aportul normal pe calea circulației sanguine. Procesele anaerobe din mușchi pot fi studiate experimental, izolînd mușchii și provocînd contracțiile sale în afara organismului sau mărunțindu-l și studiînd acțiunea terciului sau feliilor obținute asupra diferitelor substraturi. Studii similare s-au făcut și cu țesuturi din alte organe (ficat, creier etc.). S-a ajuns astfel la concluzia că degradarea anaerobă a hidraților de carbon decurge după mecanisme mult asemănătoare, deși nu absolut identice, în celulele drojdiilor care produc fermentație alcoolică, în țesuturile animale și chiar în plantele superioare. Mulți intermediari decelați întîi în lichide în curs de fermentație au fost descoperiți apoi în mușchi și invers. Vom descrie de acea două procese anaerobe tipice, fermentația alcoolică și „glicoliza” din mușchi (conform schemelor dezvoltate de Embden și Meyerhof). În continuare vom descrie degradarea aerobă a hidraților de carbon, în țesuturile care respiră.

Fermentația alcoolică. 1. În acest proces, de o mare importanță tehnică, o moleculă dintr-o hexoză, capabilă să fermenteze (v. pag. 246), dizolvată în apă, suferă o descompunere în bioxid de carbon și alcool etilic, conform ecuației descoperită de Gay-Lussac:



Ca produși secundari apar, în cantitate mică, glicerină și acetaldehidă. După cum se vede, transformarea aceasta a hexozelor se face fără intervenția apei, a oxigenului sau a altei substanțe streine.

2. Pasteur a observat, în 1857, că fermentația este produsă de organismele microscopice din drojdie (*Saccharomyces cerevisiae*), mult răspîndite în natură, și că o soluție de zahăr, sterilizată prin încălzire, poate fi păstrată indefinit fără să fermenteze, dacă este izolată de atmosferă printr-un dop de vată sterilă. După teoria inițială a lui Pasteur, fermenta-

tația ar fi un proces legat de funcțiunea vitală a celulelor din drojdie. Liebig admitea, dimpotrivă, că fermentația se datorește unei descompuneri a proteinelor din celulele drojdiei, care ar induce descompunerea simultană a zaharurilor.

Prin experiențele sale fundamentale, E. Buchner a lămurit mai târziu (1897) aceste probleme. Dacă se sfărâmă celulele drojdiei de bere, prin frecare cu nisip fin de cuarț, și se presază apoi masa aceasta, se obține un suc care nu mai conține celule de drojdie, și care este totuși capabil să fermenteze zaharurile. Chiar sucul obținut din celule omorite în prealabil cu substanțe antiseptice poate produce fermentația. Urmează deci că fermentația alcoolică nu necesită prezența unui ferment „format”, adică a unei ființe vii organizate, ci este produsă de o materie conținută în celulele drojdiei, adică de un „ferment neformat” sau o *enzimă*. Buchner a numit enzima din drojdie, producătoare a fermentației, *zimază*. Mai târziu s-a stabilit că zimaza nu este o enzimă unitară, ci un amestec al mai multor enzime, fiecare din ele catalizând una dintre reacțiile parțiale ale fermentației.

3. Este necesar, pentru a înțelege mersul acestor reacții, să cunoaștem o proprietate caracteristică a unora dintre enzime (dar nu a tuturor; v. cap. „Enzimele”): acestea au nevoie, pentru desfășurarea activității lor catalitice, de prezența anumitor substanțe auxiliare.

Cunoașterea acestor fenomene își are originea într-o experiență celebră (A. Harden și W. J. Young, 1904) în care sucul drojdiei de bere, obținut în modul arătat mai sus, a fost filtrat printr-un filtru de gelatină și separat într-un filtrat și un lichid rezidual (rezultate identice se obțin la dializă printr-o membrană). Fiecare din aceste lichide nu produce, separat, fermentația zahărului, dar amestecate, ele își recapătă activitatea inițială. Filtratul poate fi fiert fără a se inactiva; lichidul rezidual însă nu suportă fierberea. S-a dedus de aici că filtratul conține o substanță cu molecule mici, dializabilă și termostabilă, iar lichidul rezidual o substanță macromoleculară, sensibilă la căldură. Se știe astăzi că aceste componente macromoleculare, enzimele propriu-zise, sînt proteine și ca atare suferă denaturare la încălzire. Substanțele termostabile, dializabile, ce constituiesc complementul activ al enzimelor, în reacțiile lor catalitice, au fost numite *coenzime*.

Cîteva coenzime, între care și acelea ce iau parte la fermentația alcoolică, au fost izolate și structura lor a fost stabilită prin sinteză. Vom descrie aceste coenzime odată cu clasele de combinații cărora aparțin. Pentru descrierea reacțiilor enzimactice vom face abstracție, pentru moment, de structura acestor coenzime.

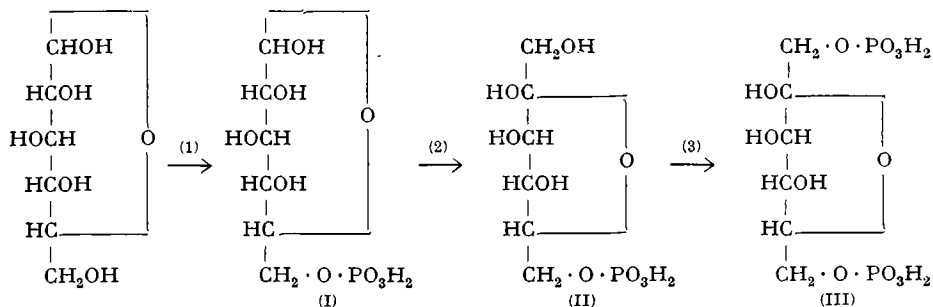
Coenzimele iau parte la reacția catalitică în calitate de acceptori sau donori de atomi sau grupe. Ele nu prezintă specificitate, în timp ce enzimele cu care colaborează sînt de obicei strict specifice față de substratele lor. Așa de ex., coenzima numită *codehidrază I* provoacă dehidrogenarea etanolului, a acizilor lactic, β -hidroxi-butiric și malic, a glucozei, a acidului L-glutamic precum și a altor alcoolii, aldehide sau amine, dar în fiecare din aceste reacții este necesară prezența altei enzime, spe-

cific adaptată substratului. Aceste enzime se numesc : *dehidraza alcoolului*, *dehidraza lactică*, *dehidraza malică* etc.

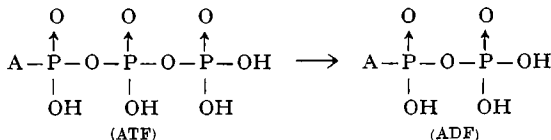
Atît enzimele cît și coenzimele sînt conținute în concentrații foarte mici în celulele vii și în sucurile extrase din acestea. Coenzimele se regenerează deci neconținut în cursul reacțiilor la care participă. Majoritatea enzimelor implicate în fermentația alcoolică au fost izolate în stare pură și multe în stare cristalizată.

4. Vom descrie acum principalele reacții ce au loc în cursul fermentației alcoolice, după lucrările lui Embden, Neuberger, Meyerhof, Parnas, Needham, ale soților Cori și ale multor alora. (După cum s-a mai spus, lucrări similare au fost efectuate paralel și în domeniul mult asemănător al glicolizei din mușchi, rezultatele ambelor cercetări completîndu-se reciproc).

a. *Formarea monozaharidelor fosforilate*. Din soluții de glucoză în fermentație, cărora li s-a adăugat un fosfat anorganic, au fost izolați unii *esteri ai acidului fosforic*. Lucrîndu-se cu enzime pure s-a stabilit că întîi se formează 6-fosfat de D-gluco-piranoză (esterul lui Robison, I); acesta trece în 6-fosfatul de D-fructo-furanoză (esterul lui Neuberger, II), care se transformă în 1,6-difosfatul de D-fructo-furanoză (esterul lui Harden și Young, III). Aceasta este substanța inițială a fermentației propriu-zise :



În reacția (1) de mai sus îndeplinește funcția de coenzimă *acidul adenosin-trifosforic* (simbol ATF), care poate fi reprezentat prin formula simplificată (A fiind restul de adenosină; v. acolo) :

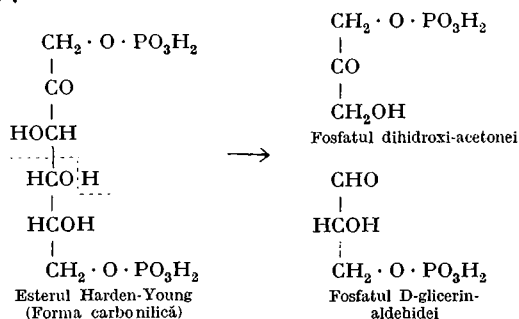


În reacția (1) se produce transferul unui rest de fosfat de la acidul adenosin-trifosforic la D-glucoză și ia naștere acidul adenosin-difosforic (ADF). Reacția aceasta este catalizată de enzima *hexokinază*.

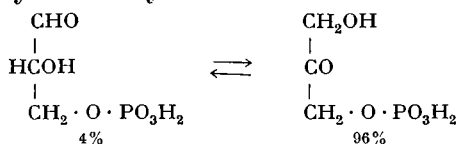
Reacția (2) este catalizată de *oxo-izomerază*. În reacția (3) are loc transferul unui rest de fosfat, de la o a doua moleculă de ATF la compusul II, sub acțiunea enzimei *fosfo-hexokinază*.

b. *Decondensarea aldolică*. 1,6-Difosfatul de fructo-furanoză suferă, sub acțiunea enzimei *aldolază*, o rupere a moleculei prin care se formează

esterii fosforici ai celor două trioze : *fosfatul D-glicerin-aldehidei* și *fosfatul dihidroxi-acetonei* :

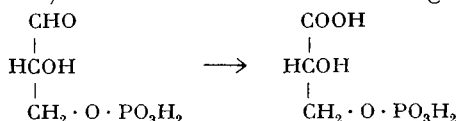


Pentru continuarea procesului este important numai fosfatul glicerin-aldehidei. Izomerul lui, fosfatul dihidroxi-acetonei, nu este însă pierdut căci în soluție există o enzimă, *izomeraza fosfaților de trioze*, care produce o epimerizare Lobry de Bruyn-van Eckenstein :

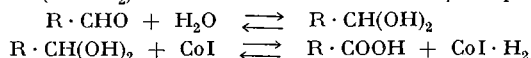


Amindouă aceste substanțe pot fi izolate, când se lucrează în anumite condiții.

c. *Formarea acidului D-fosfo-glicerici*. În stadiul următor al fermentației, fosfatul glicerin-aldehidei este oxidat la *acidul D-3-fosfo-glicerici* (care a putut fi izolat, în amestec cu acid 2-fosfo-glicerici) :

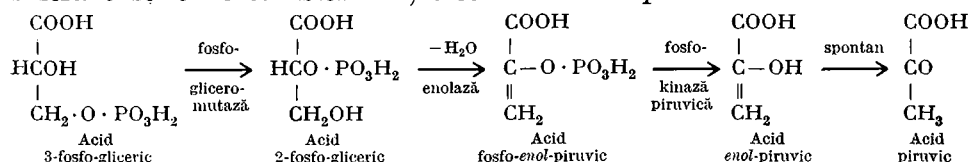


Reacția aceasta este catalizată de *dehidraza fosfatului de trioză*, o enzimă care necesită *codehidrază I (CoI)*. Această coenzimă acceptă doi atomi de hidrogen, cedați de aldehydă și trece în *dihidro-codehidrază I (CoI · H₂)*. Se admitea înainte că la reacție ia parte hidratul aldehydei :



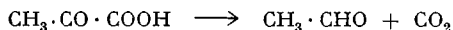
Vom vedea mai departe (pag. 255), că mersul acestui proces este puțin mai complicat. Dihidro-codehidraza I (în calitatea ei de coenzimă transmitătoare de hidrogen) transferă hidrogenul ei unui acceptor (de ex. acetaldehydei) regenerând codehidraza I, necesară continuării reacției catalitice.

d. *Formarea acidului piruvic*. În continuare acidul 3-fosfo-glicerici suferă o serie de transformări, trecând în acid piruvic :



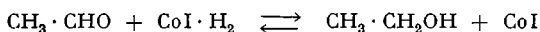
Stadiul penultim al acestui proces, defosforilarea acidului fosfo-*enol*-piruvic, are loc prin intervenția (alături de fosfokinaza piruvică) a acidului adenosin-difosforic, care trece în acid adenosin-trifosforic. Se regenerează astfel cele două molecule de ATF consumate la sinteza acidului Harden-Young.

e. Formarea etanolului. În toată succesiunea de reacții de pînă acum, *acidul piruvic* este cel dintîi intermediar nefosforilat. Acest compus suferă o decarboxilare sub influența enzimei *carboxilază*, care acționează în prezența *cocarboxilazei* (un pirofosfat al vitaminei B₁ sau tiamina; v. acolo), transformîndu-se în *acetaldehidă*:



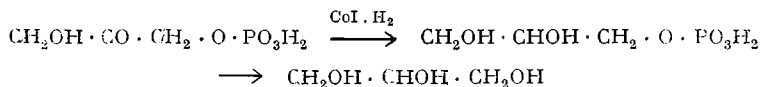
Bioxidul de carbon astfel format este acela a cărui degajare se observă macroscopic în fermentația alcoolică.

Acetaldehida este hidrogenată la alcool prin hidrogen cedat de dihidro-codehidrază I care lucrează în colaborare cu *dehidraza alcoolului*:



În această reacție se regenerează deci codehidraza I în stare oxidată, așa cum ea este necesară unei faze anterioare a procesului (v. mai sus).

f. Procese colaterale și produși secundari. Alături de etanol se formează întotdeauna, în fermentația alcoolică, mici cantități (2–3%) de *glicerină*. Acestea iau naștere mai ales la începutul procesului, cînd nu există încă acetaldehidă în concentrație suficientă pentru a accepta tot hidrogenul dihidro-codehidrazei. În acest stadiu funcționează ca acceptor de hidrogen fosfatul dihidroxi-acetonei (pag. 253), care trece astfel în *acid glicerin-fosforic* și apoi în *glicerină*:



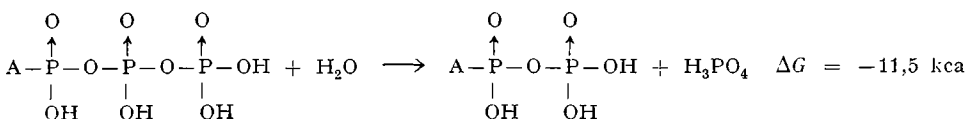
Pe măsură ce crește concentrația de acetaldehidă, care este un acceptor de hidrogen mai eficace, reacția aceasta se produce în proporție din ce în ce mai mică.

Dacă se adaugă sulfid de sodiu, în soluția de zahăr supusă fermentației, acetaldehida este blocată sub formă de combinație bisulfitică și întreg procesul final al fermentației este dirijat în sensul ecuației de mai sus. În aceste condiții nu se mai formează deci alcool, ci dintr-un mol de glucoză iau naștere un mol de glicerină, un mol de CO₂ și un mol acetaldehidă (sub formă de combinație bisulfitică).

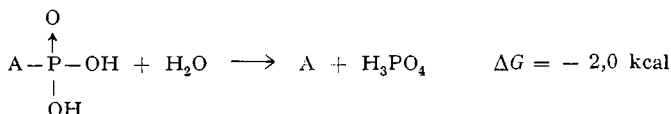
g. Bilanțul materialelor și al energiei. După reacțiile descrise mai sus, dintr-o moleculă de glucoză se formează două molecule de etanol și două molecule de bioxid de carbon. Aproximativ 96% din glucoza fermentată reacționează după această schemă.

Deosebit de important este bilanțul resturilor de fosfat. După cum s-a arătat mai sus, 1,6-difosfatul de fructoză, care este punctul de plecare al fermentației, se formează prin contribuția succesivă a două molecule de acid adenosin-trifosforic, care cedează fiecare cite un rest de fosfat moleculei de hexoză (o esterificare directă a acesteia cu ioni de fosfat anorganic nefiind posibilă).

Proprietatea acidului adenosin-trifosforic de a transfera altor molecule resturi de fosfat, se datorește caracterului energetic cu totul deosebit al legăturii dintre grupa PO₃H₂ și restul moleculei. La hidroliza acidului adenosin-trifosforic, care se realizează ușor cu acizi minerali sau enzimatic, se liberează o energie de cca. 12 kcal, din care cca. 11,5 kcal corespund energiei libere iar restul termenului de entropie ($T\Delta S$ din ecuația 12, I, pag. 116):



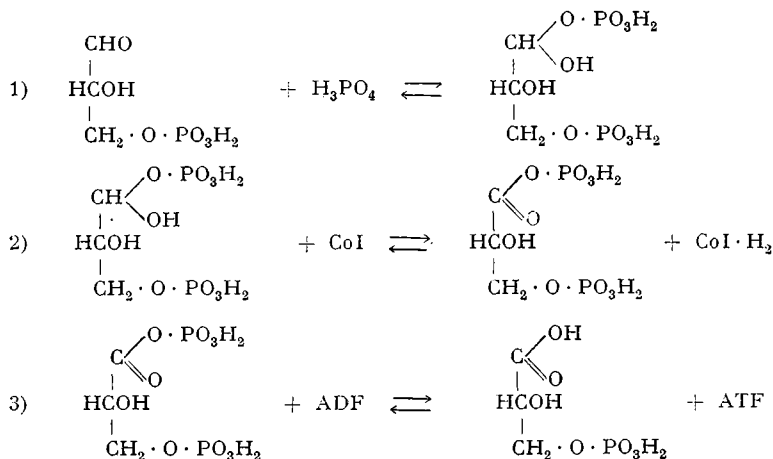
Hidroliza celui de al doilea rest de fosfat decurge în mod similar, cu aceeași degajare de energie liberă (dar această energie nu poate servi pentru procese chimice utile organismului viu). Cel de-al treilea rest de fosfat se poate de asemenea elimina prin hidroliză; reacția aceasta decurge însă mult mai greu, cu degajare mult mai mică de energie:



Se cunosc și alte reacții de hidroliză ale unor esteri de acid fosforic decurgând cu degajare mică de energie, de ex. hidroliza 1-fosfatului de glicerină (2,2 kcal), a 6-fosfatului de D-glucoză (3,0 kcal), a 6-fosfatului de fructoză (3,5 kcal), a 1-fosfatului de D-glucoză (4,7 kcal) etc. S-a ajuns astfel să se deosebească între *legături de fosfat bogate în energie și legături de fosfat sărace în energie*.

Vom vedea în alt loc că acidul adenosin-trifosforic joacă un rol central în schimburile energetice din toate țesuturile vii. Sintezele fosfaților ce apar ca intermediari în fermentații sint reacții consumatoare de energie liberă (*reacții endergonice*; $\Delta G > 0$); ele sînt posibile grație energiei ce se liberează la desfacerea legăturii bogate în energie a acidului adenosin-trifosforic. Astfel la formarea 6-fosfatului de D-glucoză prin transferul unui rest de fosfat de la ATF se consumă, după cum s-a arătat mai sus, 3 kcal, dar se liberează 11,5 kcal; reacția este deci *exergonică*, în ansamblul ei, cu diferența de 8,5 kcal, care se disipează sub formă de căldură.

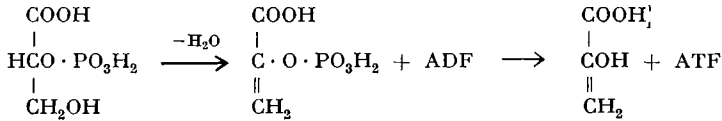
Cunoscîndu-se acum rolul esențial al acidului adenosin-trifosforic, se pune firește între barea de unde provine ATF, care este necesar în cantități mari, dar se știe că este conținut în celulele drojdiei numai în concentrație foarte mică. Este evident că ATF se regenerează neconținut. Problema s-a lămurit prin cercetarea detaliată a uneia din reacțiile intermediare, anume a oxidării fosfatului de glicerin-aldehidă la acidul fosfo-gliceric (pag. 253). Reacția aceasta decurge în realitate în trei stadii consecutive, dintre care primul constă în aditia unui rest de fosfat anorganic la grupa aldehydică:



În cel de-al doilea stadiu (reacția puternic exergonică de transfer de hidrogen de la substrat la codehidrază), o parte din energia degajată rămîne înmagazinată în molecula acidului 1,3-difosfo-gliceric, sub forma unei legături de fosfat bogată în energie ($\Delta G = -16,2$ kcal). Prin aceasta devine posibil transferul restului de fosfat, în stadiul al treilea al reacției, și regenerarea unei molecule de ATF.

O a doua legătură de fosfat, bogată în energie, se creează la deshidratarea acidului 2-fosfo-gliceric, sub influența enolazei (pag. 253). Energia acestei reacții rămîne în parte înmagazinată în acidul fosfo-enol-piruvic, producînd o redistribuire a energiei în molecula acestui compus, astfel încît legătura de fosfat devine bogată în energie (15,9 kcal). Energia acestei legături

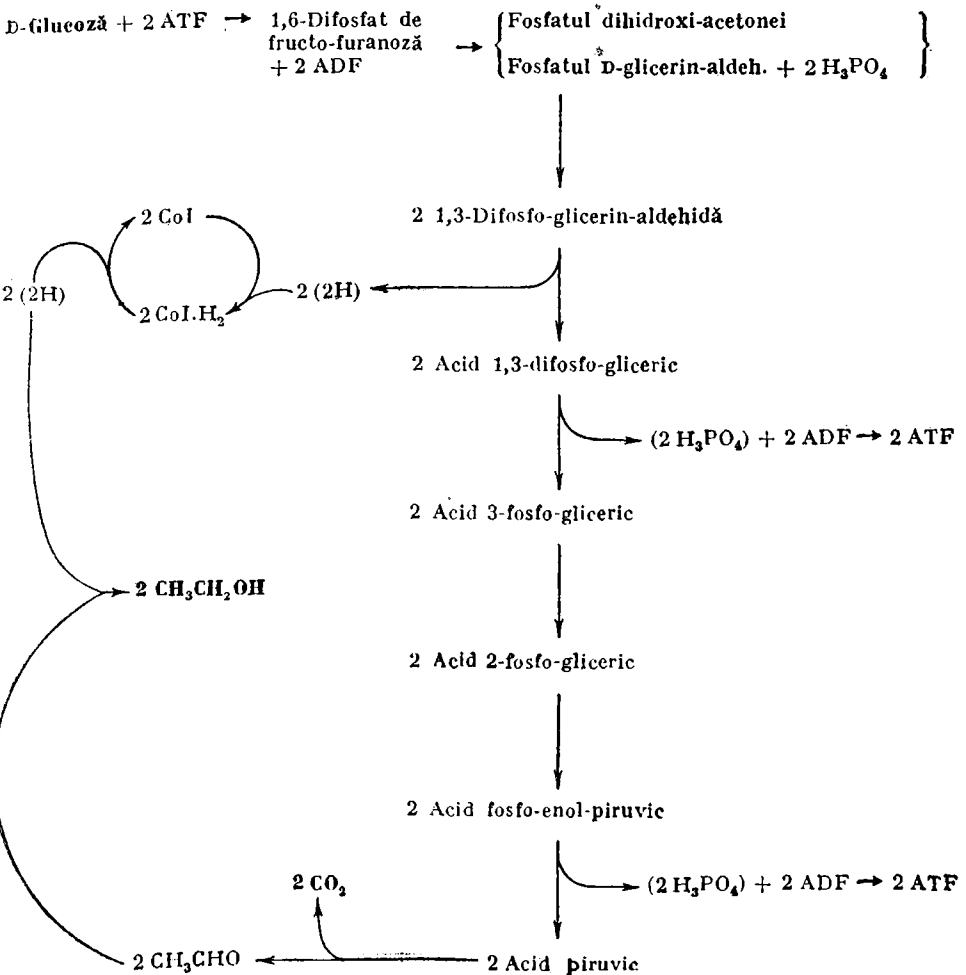
este suficientă pentru ca, la trecerea acidului fosfo-*enol*-piruvic în acid piruvic, restul de fosfat să poată fi transferat unei molecule de acid adenosin-difosforic :



Făcînd bilanțul, constatăm că la fermentarea alcoolică a unui mol de glucoză se consumă doi moli, dar se sintetizează patru moli de ATF. Excedentul de doi moli ATF rămîn la dispoziția celulelor drojdiei pentru îndeplinirea funcțiilor lor vitale : sinteze de alte substanțe prin reacții endergonice, creștere, înmulțire etc. Acești doi moli de ATF conțin înmagazinată o energie de 23 kcal, utilizabilă în procese consumatoare de energie liberă.

În schema rezumativă de mai jos se pot urmări principalele transformări ale substratului și ale coenzimelor, în cursul fermentației alcoolice :

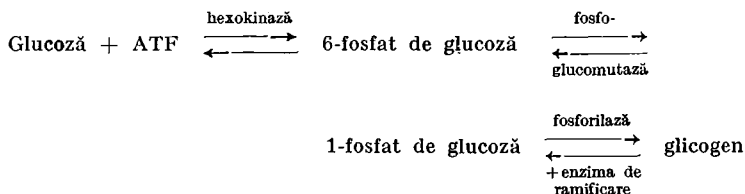
Fermentația alcoolică



Degradarea anaerobă a hidraților de carbon („glicoliza”) în mușchi și în alte țesuturi. 1. Procesul acesta se deosebește de fermentația alcoolică, în primul rând, prin faptul că nu pornește de la glucoză (sau de la alte monozaharide ușor transformabile în glucoză), ci de la o polizaharidă a glucozei, *glicogenul*. Mușchiul și celelalte țesuturi animale nu pot utiliza direct glucoză sau alte monozaharide în metabolismul lor.

Glicogenul (v. și pag. 314) este sintetizat mai ales în ficat, din glucoză și din alte monozaharide (cum sînt fructoza și galactoza) provenite din hrană. Dizaharidele și polizaharidele din hrană sînt hidrolizate în timpul digestiei, trecînd în monozaharide și numai acestea se resorb prin mucoasa intestinală și sînt servesc la sinteza glicogenului. Zaharoza, injectată direct în sînge, este eliminată neschimbată prin urină, la fel și pentozele.

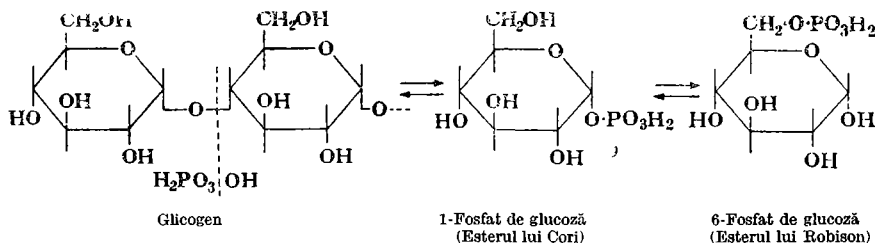
Sinteza glicogenului în ficat decurge pe următoarea cale :



Așadar, glucoza este întii fosforilată înainte de a fi depusă ca glicogen. Hexokinaza necesară pentru aceasta se găsește strîns legată de componentele celulelor și nu trece în soluție, în extractul de mușchi, ca hexokinaza din drojdie. (Despre fosforilază v. și pag. 324).

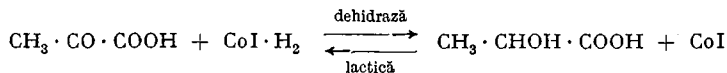
Glicogenul din ficat constituie o rezervă centrală a organismului. Prin inversarea reacțiilor formulate mai sus, glicogenul din ficat este retransformat progresiv în glucoză, realizîndu-se astfel o concentrație constantă de glucoză în sînge. În acest proces intervin hormonii corticali și insulina (v. acolo). Pe socoteala acestei glucoze sanguine, mușchii își constituie depozite destul de mari de glicogen, care sînt servesc apoi nemijlocit în glicoliză.

2. Prima reacție a ciclului glicolizei din mușchi este transformarea glicogenului în *1-fosfat de glucoză* (esterul lui Cori), prin acțiunea *fosforilazei din mușchi* și cu ajutorul fosfatului anorganic. Sub acțiunea *fosfo-gluco-mutazei*, 1-fosfatul este apoi izomerizat în *6-fosfat de glucoză* :



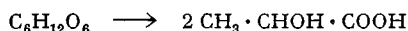
Glicoliza decurge apoi exact după aceeași schemă ca fermentația alcoolică pînă la acidul piruvic, cînd drumurile se despart din nou fiindcă țesuturile animale nu conțin carboxilază. (Țesuturile animale conțin însă cocarboxilază, care reacționează cu acidul piruvic, în colaborare cu alte enzime, în alt mod decît cu enzimele din drojdie, după cum se va arăta mai departe, pag. 259). Lipsind deci acetaldehida, rolul de acceptor

pentru hidrogenul dihidro-codehidrazei îl joacă în acest caz chiar acidul piruvic, care este transformat în acid lactic :



Acidul lactic „din mușchi” este *acidul L(+)-lactic* (v. pag 112), ceea ce dovedește că acest compus nu provine din produsul imediat al decondensării aldolice, fosfatul D-glicerin-aldehidei (pag. 253) Hidrogenarea de mai sus a putut fi efectuată cu acid piruvic și dehidrază lactică pură.

3. Bilanțul general al procesului poate fi astfel redat : dintr-un rest de glucoză, desprins de la marginea macromoleculei de glicogen, se formează două molecule de acid lactic (v. și pag. 111) :



Codehidraza I este succesiv redusă și apoi oxidată, la fel ca în fermentație.

Se sintetizează în total patru molecule de ATF, ca în fermentație, dar se consumă numai una (fiindcă formarea 1-fosfatului de glucoză, pornind de la glicogenul, bogat în energie, utilizează acid fosforic); ciștigul net, la trecerea unui rest de glucoză în două molecule de acid lactic, este deci de trei molecule ATF.

Descrșterea energiei libere, la transformarea unui rest de glucoză al glicogenului, în acid lactic, este evaluată la 57 kcal. În cele trei molecule de ATF, sintetizate simultan, rămâne înmagazinată o energie de 34,5 kcal, care servește organismului pentru funcțiunile sale vitale, între altele pentru producere de travaliu muscular (despre acest proces v. „Acidul adenosin-trifosforic”). După cum se vede, glicoliza din mușchi funcționează cu un randament energetic de 60%.

4. Acidul lactic, format în mușchii mamiferelor, este transportat pe calea sîngelui în ficat, unde este retransformat în glicogen, prin parcurgerea tuturor reacțiilor glicolizei în sens invers și firește cu un consum corespunzător de ATF (Cori). La broască această *resintează a glicogenului* se produce chiar în mușchi și anume cca. 20% din acidul lactic se oxidează complet la CO_2 și H_2O , furnizînd energia necesară pentru resinteza restului de cca. 80% (Meyerhof). Important este faptul că toate reacțiile glicolizei sînt reversibile, dar resinteza endergonică necesită un consum de ATF, cu legături de fosfat bogate în energie, care trebuie furnizat de alte procese exergonice.

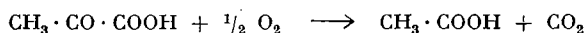
Degradarea oxidativă a hidraților de carbon. 1. S-a arătat mai sus că glicoliza din mușchi și din alte țesuturi animale urmează același drum, atît în condiții aerobe cît și anaerobe, pînă la stadiul acidului piruvic, căruia îi revine astfel o poziție centrală în metabolismul hidraților de carbon. În absența oxigenului, acidul piruvic fiind singurul acceptor posibil pentru hidrogenul dihidro-codehidrazei I, el trece în acid lactic regenerîndu-se codehidraza I. Modul acesta de reacție constituie însă numai o resursă excepțională a organismului atunci cînd, în urma unui efort prelungit, mușchiul nu mai este alimentat cu oxigen suficient, dar mai dispune de rezerve de glicogen. În condiții normale, în prezența oxige-

nului, nu se formează acid lactic, ci dihidro-codehidraza I transferă hidrogenul său oxigenului, servindu-se pentru aceasta de sistemul enzimelor de respirație: diaforază, citocrom și citocrom-oxidază (despre mecanismul acestei oxidări a hidrogenului v. cap. „Enzime”).

Pe de altă parte, în prezența oxigenului, acidul piruvic este oxidat complet la CO_2 și H_2O și acest proces este incomparabil mai avantajos, din punct de vedere energetic, decât formarea de acid lactic. (De altfel, risipa făcută în procesul anaerob, în care combustibilul este imperfect utilizat, este compensată prin regenerarea glicogenului din acid lactic, în modul arătat mai sus). Extractele musculare conțin numai enzimele glicolizei anaerobe, nu și pe ale respirației. Aceste enzime sînt strîns ancorate în unele elemente structurale ale celulelor numite mitocondrii. De aceea, procesele oxidative au fost studiate cu felii de organe sau țesuturi mărunțite.

În cele ce urmează nu vor putea fi descrise decât aspectele esențiale ale oxidării finale a acidului piruvic.

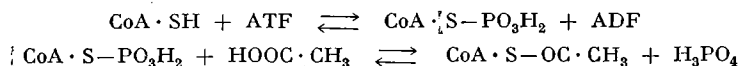
2. O primă reacție importantă este *decarboxilarea oxidativă* (pe care o dau și alți α -ceto-acizi):



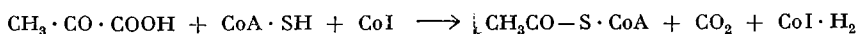
Întocmai ca și decarboxilarea directă (anaerobă; v. pag. 254), această reacție necesită cocarboxilază (pirofosfat de tiamină sau vitamină B_1), dar în colaborare cu o altă enzimă, *oxidaza piruvică*. (În mod normal, țesuturile animale nu conțin acid piruvic în cantități apreciabile. Acest acid se acumulează însă, în cantități relativ mari, de ex. în creier, în lipsa vitaminei B_1 , dar dispăre imediat cînd se administrează această vitamină).

Decarboxilarea oxidativă necesită și alte coenzime, așa că formularea de mai sus este o formulare globală. Acidul acetic apare într-o formă reactivă, numită „acetat activ” a cărei structură nu a putut fi stabilită decât după o cercetare de cîțiva ani. „Acetatul activ” conține o grupă CH_3CO reactivă, capabilă să acetileze amine primare aromatice și alți compuși, dar posedă o reactivitate excepțională și la grupa CH_3 . S-a descoperit, mai tîrziu, că ionii de acetat nu sînt capabili să producă acetilări biologice decât dacă este de față o *coenzimă a acetilării*, numită de obicei *coenzima A*, precum și ATF (Lipmann). S-a stabilit, în sfîrșit, că „acetatul activ” nu este altceva decât *acetil-coenzimă A* (Lynen). (Despre structura coenzimei A, v. pag. 400).

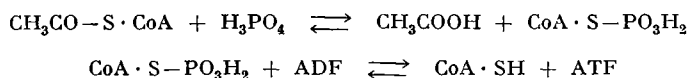
Acetil-coenzima A conține o legătură bogată în energie și se formează din ioni de acetat, prin următoarea reacție (pentru coenzima A, care conține o grupă marginală SH, vom utiliza simbolul $\text{CoA} \cdot \text{SH}$):



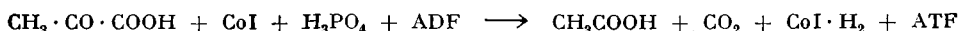
Revenind acum la decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic în țesuturile animale s-a stabilit că aici legătura bogată în energie se produce în faza de dehidrogenare, sub acțiunea codehidrazei:



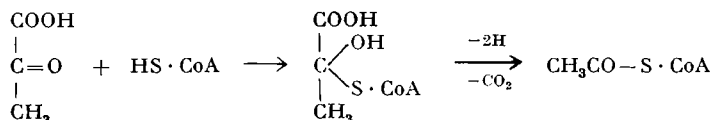
Acetil-coenzima A, conținând o legătură bogată în energie, poate sintetiza o moleculă de ATF :



Suma ultimelor trei ecuații ne dă ecuația globală a decarboxilării oxidative a acidului piruvic în țesuturile animale :



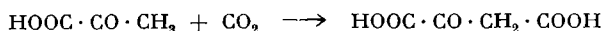
Mecanismul reacției de formare a acetil-coenzimei A, din acid piruvic, a fost astfel formulat :



hidrogenul fiind cedat codehidrazei I, iar decarboxilarea fiind provocată de cocarboxilază, ambele în colaborare cu enzimele lor.

Acetil-coenzima A poate servi și în alte procese, după cum se va arăta mai departe. Cum acetil-coenzima A este de asemenea un intermediar în sinteza și în degradarea biochimică a grăsimilor (I, pag. 670) se înțelege rolul important al acestei coenzime în metabolismul celular.

3. O a doua reacție esențială a acidului piruvic în țesuturile vii, este reacția de carboxilare, ducând la acidul oxalil-acetic (v. pag. 80) :

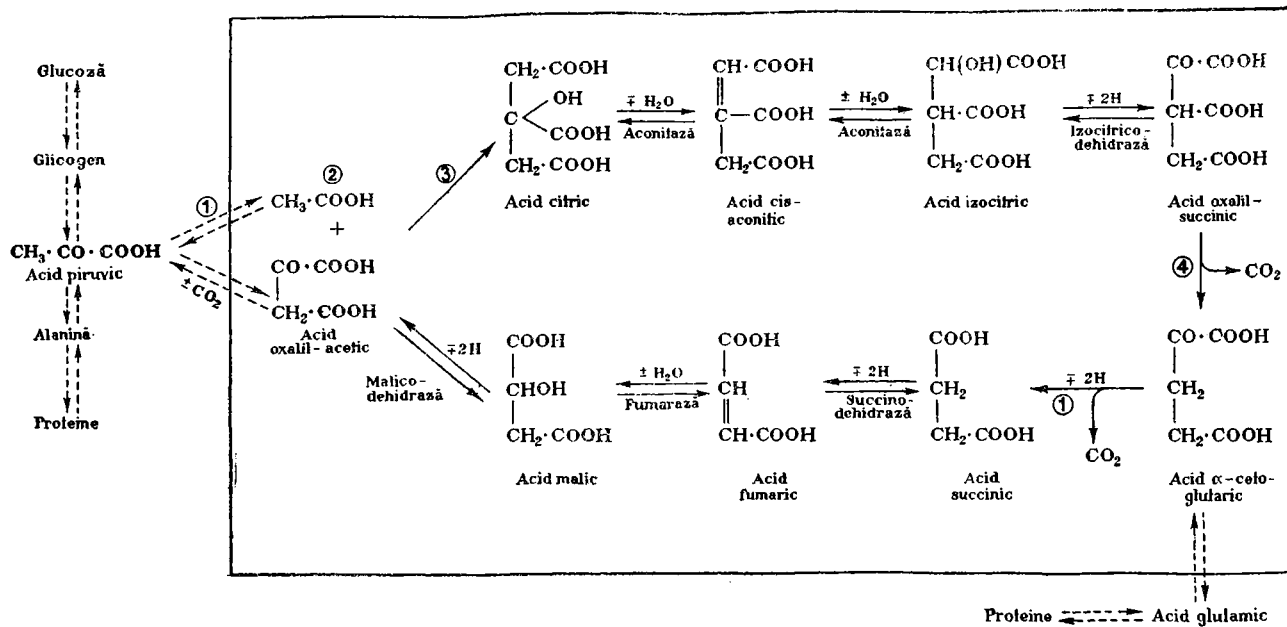


Producerea acestei reacții, în bacterii și în ficatul mamiferelor, a fost dovedită exact prin folosirea de $^{14}\text{CO}_2$.

4. Între acidul oxalil-acetic și acetil-coenzima A are loc o reacție de condensare la care participă grupa CH_3 a acetilului și în care se formează *acid citric*. Acesta suferă o succesiune de degradări cunoscute sub numele de *ciclul acidului citric* (Knoop, Martius, Szent-Györgyi, Krebs), care nu vor fi descrise în detaliu dar sînt redate schematic la pag. 261.

Toate reacțiile ciclului au fost efectuate separat, cu substanțe pure, iar unele enzime au putut fi izolate în stare pură. Este dovedit că acizii citric, α -ceto-glutaric, fumaric și malic sînt componente normale ale tuturor celulelor vii. De aceea se admite că oxidarea finală a hidraților de carbon decurge prin acest mecanism. Din schema alăturată se vede că unii din intermediarii acestui proces sînt ușor transformabili prin transaminare în amino-acizi și iau naștere ușor din amino-acizii importanți : alanina, acidul asparagic și acidul glutamic (v. cap. „Amino-acizi”). Acetil-coenzima A este pe de altă parte un intermediar esențial în sinteza și degradarea biochimică a acizilor grași.

Ciclul acidului citric și relațiile cu metabolismele grăsimilor și proteinelor



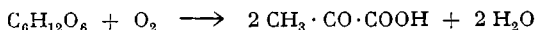
- ① Reacție catalizată de sistemul enzimatic al decarboxilării oxidative.
- ② Sub formă de acil-coenzimă - A.
- ③ Reacție catalizată de „enzima de condensare”.
- ④ Reacție catalizată de decarboxilaza oxalo-succinică, în prezență de ioni Mn^{2+} .

După cum se vede din schemă, în succesiunea de reacții care începe cu acidul citric și se termină cu acidul oxalil-acetic, se elimină 2CO_2 și 8H ; totodată se adăunează $2\text{H}_2\text{O}$. Reacția globală a ciclului este deci :



5. Bioxidul de carbon astfel format este cel ce apare în respirație (alături de cel provenit din acidul piruvic prin decarboxilare oxidativă).

Cei opt atomi de hidrogen sint fixați de codehidraza I și cedați apoi de aceasta sistemului enzimatic al respirației, compus din diaforază, citocrom și citocrom-oxidază (v. cap. „Enzime”). Transferul a doi atomi de hidrogen, către $\frac{1}{2}\text{O}_2$, prin intermediul acestui sistem enzimatic, este însoțit de o liberare de cca. 52 kcal. Această energie este suficientă pentru a sintetiza patru legături de fosfat bogat în energie (de cite 11,5 kcal). În ciclul acidului citric, cuplat cu oxidarea hidrogenului degajat, se produc deci 16 legături bogate în energie, după cum se constată și din examinarea separată a diferitelor stadii ale procesului. Cum dintr-o moleculă de glucoză rezultă două molecule de acid piruvic, urmează că ciclul acidului citric (începând de la acidul piruvic) dă naștere la 32 legături bogate în energie. Pe de altă parte, prima fază a procesului, în condiții oxidative :



mai dă alte opt legături bogate în energie. Întreg procesul de oxidare a unei molecule de glucoză (sub formă de glicogen) dă deci naștere la 40 legături bogate în energie, cu un conținut de 460 kcal, utilizabile pentru sinteze. În procesul oxidativ se produce deci incomparabil mai multă energie decât în procesul anaerob.

Prin arderea completă a glucozei, în bomba calorimetrică, se degajă o căldură ($-\Delta H$) de 674 kcal/mol. Variația entropiei ($T\cdot\Delta S$: v. I, pag. 116) este de cca. 12 kcal, așa că descreșterea totală a energiei libere ($-\Delta G$) este de 686 kcal. Dintre acestea se pot deci recupera, în oxidarea biochimică a glucozei, cca. 67%, într-o formă utilizabilă pentru a produce lucru mecanic sau sinteze chimice endergonice. Acest randament energetic întrece mult pe acela al celor mai bune motoare termice construite pînă astăzi. Principala funcție a ciclului acidului citric este fără îndoială producția de energie, în afară de furnizarea de intermediari pentru sinteze de aminoacizi și acizi grași.

Fermentații oxidative. Multe microorganisme, cum sint bacteriile de acid acetic și bacteriile de mucegațu (aspergilaceele și mucoraceele), produc degradări oxidative ale hidraților de carbon, printre care unele au importante aplicații tehnice. În toate aceste reacții, degradarea inițială a hexozei, pînă la acidul piruvic, decurge, fără nici o îndoială, după aceeași schemă ca în fermentația alcoolică sau în mușchiul animalelor superioare; deosebirile apar numai în oxidarea finală. Mecanismele acestor reacții au fost mai puțin cercetate pînă acum. Vom menționa citeva reacții cu aplicații tehnice :

a. *Fermentația butirică*, produsă de *Bacillus butylicus*, în care zaharul este transformat în alcool *n*-butilic și acid *n*-butiric, alături de alcool etilic, acizii formic, acetic și lactic și CO_2 . Un mecanism posibil al reacției este : hexoză \rightarrow acid piruvic \rightarrow acetaldehidă + CO_2 \rightarrow aldol \rightarrow aldehidă crotonică \rightarrow aldehidă butirică \rightarrow alcool butilic + acid butiric.

b. *Fermentația acetonică-butirică*, produsă de *Clostridium aceto-butylicum*, care duce la un amestec echimolecular de alcool butilic și acetonă. Ambele aceste procedee se aplică industrial (I, pag. 358 și pag. 575).

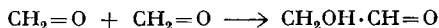
c. *Fermentația citrică*, produsă de citromicete, de penicilii și de aspergilacee (v. pag. 119) decurge după schema indicată mai sus, prin condensarea acidului oxalil-acetic cu acidul acetic sau cu acidul piruvic. Procesul se oprește însă la faza acidului citric, fără a continua pînă la acidul succinic.

d. *Fermentația lactică* (v. pag. 111) decurge probabil după un mecanism analog celui descris mai sus pentru glicoliza din mușchi. Se formează însă acidul DL-lactic și nu acidul L(+)-lactic, ca în mușchi.

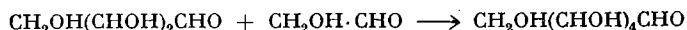
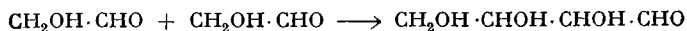
e. *Oxidații simple*, fără ruperea catenei de carbon, produc multe bacterii. Vom menționa oxidarea alcoolului în *acid acetic*, peste faza acetaldehidei, cu *Bacillus acetii*, și oxidarea D-glucozei în *acidul D-gluconic*, cu *Bacillus acetii*, *B. xilinum* și cu mucegaiuri.

Prin diferite procese fermentative au mai fost obținuți următorii produși, dintre care unii pe scară industrială : acid propionic, acid itaconic, acid α -ceto-glutaric, acid 2-ceto-gluconic și 2,3-butanolonă împreună cu 2,3-butandiol (pag. 199). Procesele fermentative se utilizează apoi, pe scară mare, pentru sinteza antibioticelor cum sînt penicilina, streptomicina, aureomicina etc.

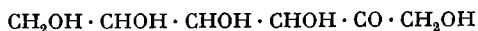
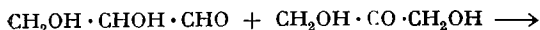
Sinteze totale (chimice) ale monozaharidelor. 1. Se știe de mult (Butlerov, 1861, Loew, 1886) că într-o soluție apoasă de formaldehidă se formează, sub influența unor mici cantități de apă de var, zaharuri reducătoare dulci, necristalizabile, cu aspectul unui sirop, care au fost numite „Formoză”, „Metoză” etc. În aceste amestecuri complexe s-a putut dovedi prezența glicol-aldehidei, a unor tetroze și hexoze. Prima se formează printr-o reacție de tipul condensării benzoinice (I, pag. 569) :



Tetrozele și hexozele (se înțelege, racemice) iau naștere prin condensări aldolice ale glicol-aldehidei :



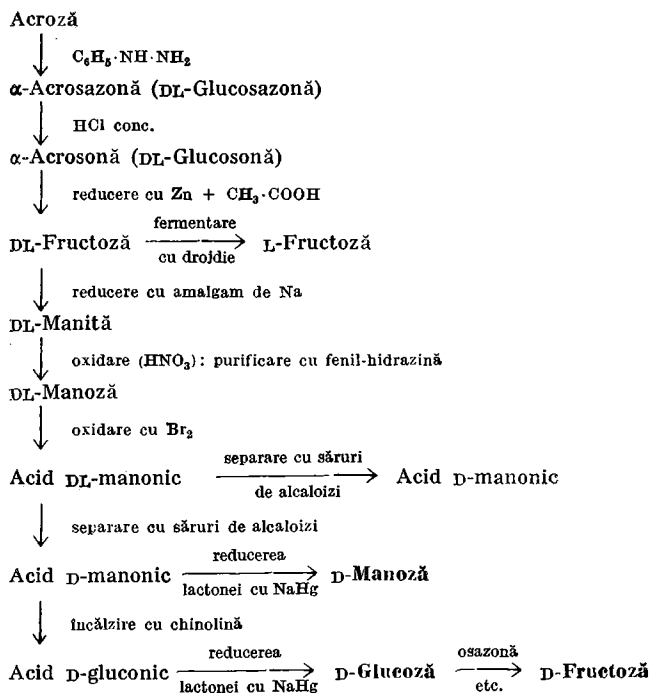
Un produs asemănător se obține și prin condensarea glicerol-aldehidei cu hidroxid de calciu. În una din aceste lucrări (E. Fischer), s-a pornit de la aldehida dibrom-propionică (obținută din acroleină și brom, v. I, pag. 590). Sub influența alcaliilor, această combinație trece în glicerol-aldehidă și totodată se produce o transpoziție Lobry de Bruyn-van Eckenstein prin care se formează dihidroxi-acetonă. Aceste două substanțe se condensează apoi între ele, după schema aldolică :



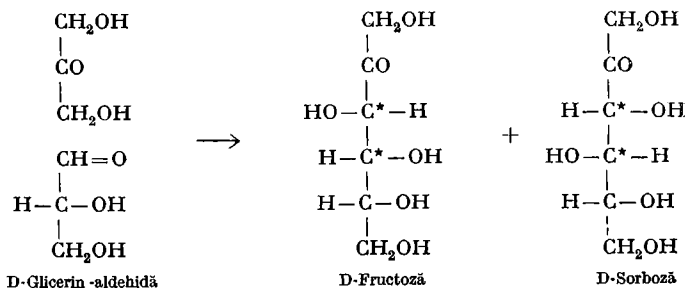
Produsul reacției nu este un zahar unitar, în primul rînd fiindcă se pornește de la materii prime racemice, din care se formează atît izomeri din seria D, cît și din seria L, în al doilea rînd fiindcă cetozele suferă, după formare, sub influența catalizatorului bazic, transpoziției Lobry de Bruyn-van Eckenstein, trecînd în parte în aldoze, pînă la stabilirea unor echilibre.

Din amestecul obținut într-o asemenea sinteză (*acroză*), E. Fischer a izolat două osazone, pe care le-a numit α -și β -*acrosazone*. α -Acrosazona s-a dovedit a fi DL-glucosazonă, pe calea următoare, ușor de înțeles,

deoarece folosește reacții generale ale monozaharidelor descrise în paginile precedente :



2. Deosebit de interesant decurge autocondensarea unei substanțe optice unitare, a D-glicerin-aldehidei, sub influența hidroxidului de bariu 0,01 n (H.O.L. Fischer, 1936). S-a putut dovedi că se produce întâi epimerizarea D-glicerin-aldehidei în dihidroxi-acetonă, apoi o condensare de tip aldolic :

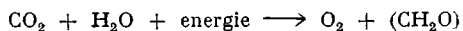


În această reacție se creează doi atomi asimetrici noi (*) și deci ar putea rezulta patru izomeri sterici. În realitate se obțin numai D-fructoza și D-sorboza (în părți egale), în care grupele HO de la atomii asimetrici noi formați ocupă poziții *trans*, în ciclul monozaharidelor respective.

Fotosinteza hidraților de carbon în plante. Asimilația bioxidului de carbon, de către plantele verzi, sub influența luminii, este singura reacție din natură prin care se formează substanțe organice din material anorganic și este prin urmare izvorul întregii materii organice de pe glob.

Prin expunerea plantelor verzi la lumină, în prezența bioxidului de carbon, se observă o creștere a conținutului în amidon, o polizaharidă compusă din resturi de D-glucoză (v. pag. 314). În unele frunze verzi s-a observat apariția zaharozei, ca produs al fotosintezei; în alge are loc și o creștere a conținutului în grăsimi, iar în frunzele verzi de grâu s-a constatat o creștere a proteinelor. Toate aceste substanțe, importante pentru biologia plantei, provin desigur din succesiuni complicate de reacții, avînd unii intermediari comuni.

Potrivit unei vechi teorii (A. Baeyer, 1870), produsul primar al asimilației bioxidului de carbon în plante ar fi formaldehida, prin a cărei polimerizare s-ar forma apoi glucoză și din aceasta amidon. În urma cercetărilor noi se știe că formaldehida nu apare ca intermediar în această sinteză. Nu există deci nici o analogie între sintezele chimice descrise mai sus și fotosinteza din plante. Aceasta din urmă poate fi reprezentată prin următoarea ecuație stoechiometrică :



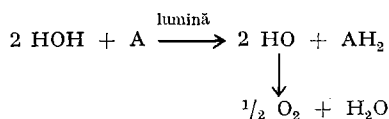
în care însă (CH_2O) nu reprezintă formaldehida ci un hidrat de carbon.

Sinteza unui hidrat de carbon din bioxid de carbon și apă este o reacție endergonică. Energia necesară este furnizată de lumină. Energia ce se liberează la arderea completă a unui mol de glucoză este de 686 kcal (v. pag. 262). Considerînd D-glucoza ca produsul asimilației clorofilene, energia liberă necesară pentru asimilarea unui mol de bioxid de carbon va fi deci de $686/6 = 114,3$ kcal.

Fotosinteza decurge prin intermediul pigmentilor din frunzele verzi. Aceștia conțin două clorofile, *a* (albastră-verde) și *b* (galbenă-verde) (v. cap. „Pirolul”) și două grupe de carotinoide: carotinele (portocalii) și xantofilele (galbene). Sistemul acesta de pigmenți se găsește în cloroplaste, niște corpuscule de formă alungită, conținute în celulele frunzelor verzi. S-a stabilit că energia luminoasă absorbită de un pigment poate fi transmisă altui pigment din cloroplastă. Cînd se luminează cloroplastele cu o lungime de undă ce este absorbită numai de clorofila *b*, lumina emisă (prin fluorescență) conține lungimi de undă caracteristice ale clorofilei *a*, în timp ce fluorescența clorofilei *b* este micșorată. Ceilalți pigmenți din celulă pot transmite în mod similar energia absorbită clorofilei *a*. Prin aceasta se lărgeste regiunea spectrală utilizabilă în fotosinteză. Clorofila transmite energia radiantă absorbită sistemului chimic, printr-un mecanism necunoscut încă.

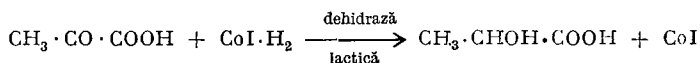
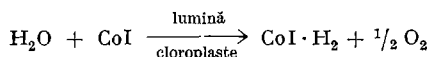
Toate încercările de a efectua o fotosinteză cu clorofilă pură, în diferiți dizolvanți, au eșuat. În schimb au condus la rezultate interesante încercările făcute cu cloroplaste izolate din celule și chiar cu fragmente de cloroplaste (granule). Cloroplastele suspendate în apă și expuse luminii

nu pot reduce bioxid de carbon, dar reacționează cu substanțe mai ușor reductibile, cum sînt ionul feric, chinona și unii coloranți simpli. Aceștia sînt reduși la ioni feroși, hidrochinonă etc. și se degajă o cantitate echivalentă de oxigen. Efectuînd această reacție în apă marcată cu ^{18}O s-a putut dovedi că oxigenul degajat provine din apă. Reacția este o *descompunere fotochimică a apei*, ce are loc numai în prezența unui acceptor (A) pentru atomii de hidrogen formați (R. Hill, 1937) :

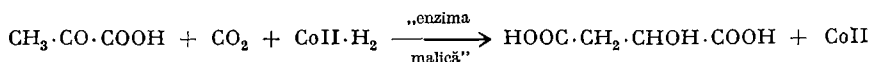
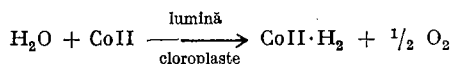


Pigmenții din cloroplaste servesc numai ca transmitători de energie (sensibilizatori fotochimici) pentru a realiza descompunerea endergonică a apei.

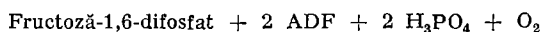
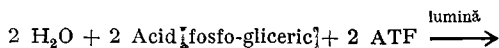
Un important pas înainte îl constituie observația că la reacțiile de acest tip ia parte codehidraza I (și la fel codehidraza II), însă numai în prezența unui acceptor care fixează hidrogenul într-o formă stabilă (S. Ochoa și W. Vishniac, 1951). Astfel a putut fi realizată reducerea acidului piruvic :



De asemenea a fost realizată o reacție de *carboxilare hidrogenantă* a acidului piruvic la acid malic :



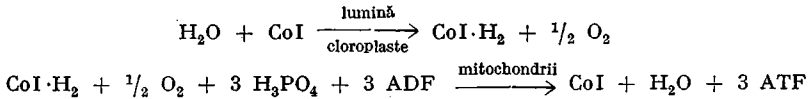
Din examinarea acestor ecuații se înțelege pentru ce clorofila singură este inactivă, în timp ce cloroplastele, care conțin pe lângă sensibilizatorii fotochimici și sistemul enzimatic al dehidrazilor, pot efectua reacții de reducere complexe. Printre acestea deosebit de importantă este sinteza *in vitro* a unei hexoze, din acid fosfo-gliceric cu sistemul cloroplaste-codehidrază II (Ochoa și Vishniac, 1952) :



După cum se vede, pentru efectuarea acestei sinteze nu este suficientă prezența hidrogenului sub un potențial chimic ridicat (în formă de $\text{CoII} \cdot \text{H}_2$, format fotochimic), ci mai este necesară și energia din două legături bogate în energie ale acidului adenosin-trifosforic.

O constatare esențială este aceea că acidul adenosin-trifosforic se formează în cursul fotosintezei, printr-o reacție de oxidație (respirație), decurgînd paralel cu reducerile. Prin aceasta se pierde aproximativ $\frac{2}{3}$ din hidrogenul legat ca dihidro-dehidrază în cursul reacției fotochimice, dar în schimb se creează, printr-o reacție la întuneric, două legături de fosfat bogate în energie, necesare sintezelor ulterioare. Reacția de formare a acidului adenosin-trifosforic are loc numai în

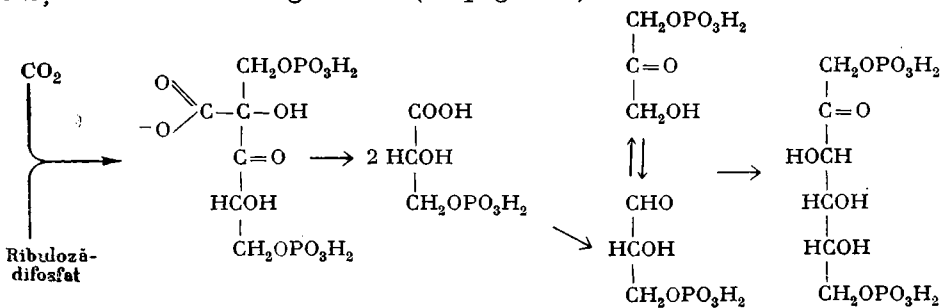
prezența unor enzime conținute în mitocondriile celulelor din frunzele verzi. Prin incubarea de cloroplaste, mitocondrii, CoI, fosfat anorganic și ADF s-a realizat o sinteză fotochimică de ATF (Ochoa) :



Recent s-a arătat că un terci de frunze de spanac poate cataliza, la întuneric, transformarea bioxidului de carbon în hidrați de carbon, dacă sînt de față acid adenosin-trifosforic, fosfat de riboză și dihidro-codehidrază (E. Racker, 1955). Rolul luminii este deci numai acela de a produce dihidro-codehidrază, care poate apoi furniza hidrogen sub un potențial chimic ridicat. Acest hidrogen servește pe de o parte pentru hidrogenări, pe de alta pentru a produce acid adenosin-trifosforic, bogat în energie, pe o cale analogă aceleia prin care se formează acest compus în timpul respirației.

Toate aceste studii efectuate *in vitro* arată că fotosinteza hidraților de carbon în plante este un proces complex, la care participă în afară de sistemul de sensibilizatori specifici ai reacției fotochimice și sistemele enzimatice ale catabolismului hidraților de carbon în cursul respirației.

Cunoștințele noastre despre intermediarii fotosintezei le datorăm aproape în întregime lucrărilor lui M. Calvin și ale colaboratorilor săi (1947—1956). Aceștia au folosit bioxid de carbon marcat, $^{14}\text{CO}_2$, în experiențe de asimilație ale unor alge verzi și au cercetat apoi repartitia atomilor de carbon radioactivi, în moleculele diferiților compuși formați. S-a putut stabili astfel că primul compus format în reacție, ce conține $^{14}\text{CO}_2$, este un acid cetonic nestabil, acidul 2-carboxi-3-ceto-pentoză-difosfat. Acest compus ia naștere printr-o reacție de carboxilare, a difosfatului de ribuloză, un precursor ce ia naștere în cursul unui proces ciclic. Acidul cetonic se rupe sub influența sistemului enzimatic al carboxidismutazei în două molecule de acid fosfo-D-gliceric, care este apoi redus la fosfatul D-glicerinaldehidei. Reducerea aceasta, puternic endergonică, este efectuată pe socoteala hidrogenului rezultat din reacția de descompunere fotochimică a apei; la reacție mai iau parte acidul adenosin-trifosforic și codehidraza II. Fosfatul glicerinaldehidei trece apoi în 1,6-difosfat de fructoză (v. pag. 252), iar acesta în hidrați de carbon nefosforilați, prin inversarea reacțiilor normale ale glicolizei (v. pag. 256) :

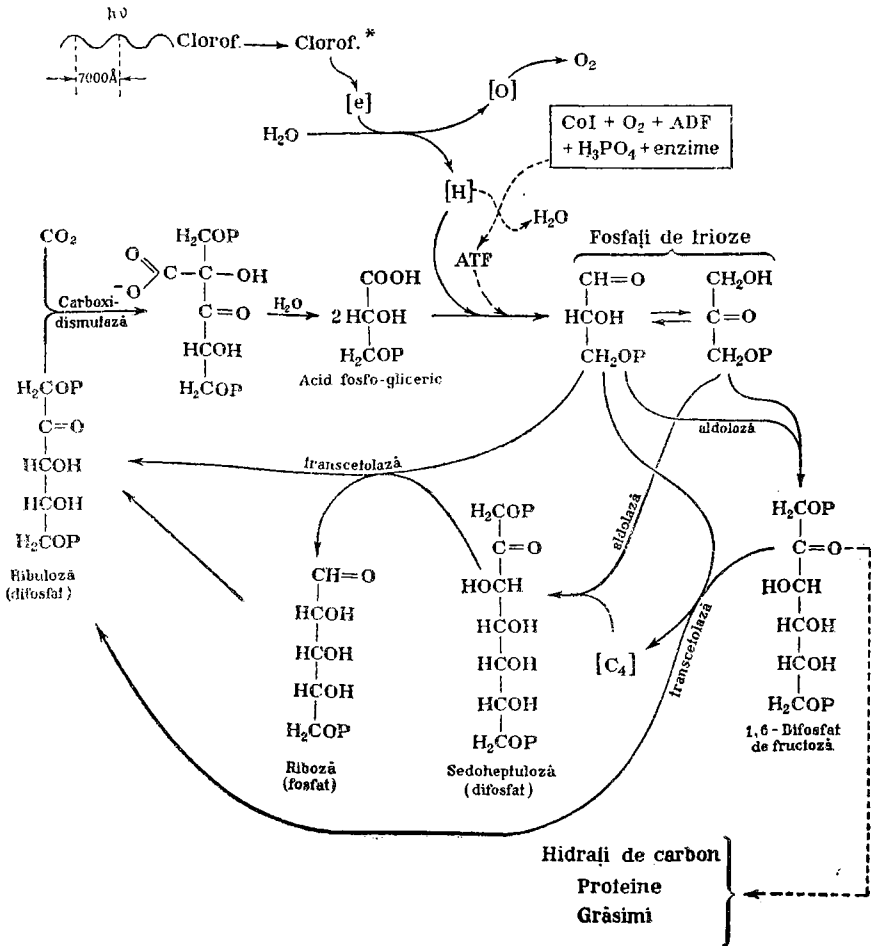


Printre intermediarii reacției de asimilație a bioxidului de carbon, doi joacă un rol important: o ceto-pentoză, *ribuloza* și o ceto-heptoză, *sedoheptuloza*, ambii ca fosfați. Sedoheptuloza ia naștere din fosfatul de

fructoză final și fosfatul dihidroxi-acetonei, prin intermediul unei tetroze ($C_4 + C_3 = C_7$). Prin reacția sedoheptulozei cu fosfat de glicerin-aldehidă iau naștere o moleculă de riboză și una de ribuloză ($C_7 + C_3 = 2 C_5$). Ribuloza se mai formează și pe altă cale ($C_3 + C_6 = C_4 + C_5$). Difosfatul de ribuloză reacționează în sfârșit cu bioxidul de carbon în modul arătat mai sus.

După cum se vede, în cursul fotosintezei apar fosfați de monozaharide cu 3, 4, 5, 6 și 7 atomi de carbon, în echilibru. Unul singur însă dintre aceștia, difosfatul de ribuloză, poate juca rolul de precursor în reacția de carboxilare formulată mai sus. Toate aceste transformări alcătuiesc *ciclul staționar al fotosintezei*, reprezentat (în formă puțin simplificată) în schema de mai jos ($P = PO_3H_2$) :

Schema fotosintezei



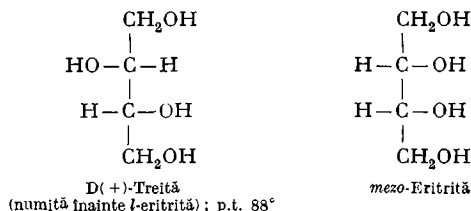
După cum se vede, fotosinteza din frunzele verzi este un proces unic în felul său, la care colaborează un sistem complex de activatori fotochimici și de enzime. O parte din enzime sînt cele ce activează și în procesele catabolice normale ale hidraților de carbon, altele sînt însă specifice. S-a descoperit de curînd că un rol important în transferul de hidrogen îl joacă acidul lipoic (pag. 128). De asemenea s-a stabilit o relație între ciclul fotosintezei și ciclul respirației al lui Krebs. Așa se explică formarea acidului citric și a acidului glutamic, în cantități mari, mai ales imediat după întreruperea luminii. În aceste reacții joacă un rol și acetilcoenzima A, la a cărei formare contribuie de asemenea acidul lipoic.

S-a arătat mai sus (pag. 265) că pentru transformarea unui mol de bioxid de carbon în cantitatea echivalentă de glucoză se consumă 114 kcal. O cantitate de lumină, în regiunea spectrală în care sînt situate benzile de absorbție ale clorofilei, are o energie de 35—40 kcal (I, pag. 71). Sînt deci necesare 3—4 cuante pentru reducerea unui mol de CO₂ (O. Warburg). Măsurătorile făcute (M. Calvin, 1955) au arătat un consum de exact 4 cuante în condiții de asimilație slabe, dar consumul crește la 7—7,5 cuante cînd intensitatea luminii este foarte mare. În primul caz, acidul adenosin-trifosforic necesar reducerii acidului fosfo-gliceric este furnizat de respirație, în cel de al doilea, această sursă nu mai este suficientă și se consumă cuante și pentru producerea de ATF, conform schemei fotosintezei (pag. 268).

B. COMPUȘI ÎNRUDIȚI CU MONOZAHARIDELE

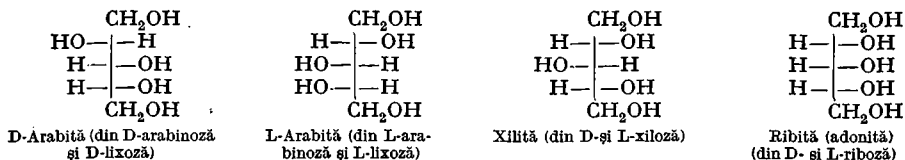
Tetrite, pentite și hexite. Din cauza înrudirii lor stereochemice cu monozaharidele, este locul să fie descriși aici polioliile ce rezultă din acestea prin reducere, care au mai fost menționați, în mod sumar, în alt loc (I, pag. 366).

Tetritele pot exista în trei forme stereoizomere : o pereche de antipozi optici și o formă *mezo*, inactivă prin compensație intramoleculară (doi atomi asimetrici cu structură identică, la fel ca la acizii tartrici, I, pag. 23). Cele două tetrite optice active, *treitele*, se formează din cele două treoze, iar *mezo-eritrita* se formează din ambele eritroze (pag. 241) prin reducere :



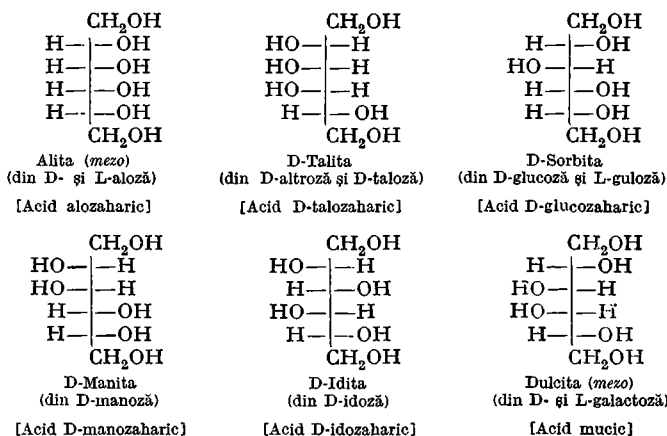
mezo-Eritrita (p. t. 126° ; p. f. 330°) este singurul reprezentant al clasei ce apare în natură, liber, în unele alge și ca ester cu acidul orselic (acid 2-metil-4,6-dihidroxi-benzoic) în fungi și licheni.

Pentitele, provenite din reducerea celor opt aldo-pentoze pot exista în patru forme : o pereche de antipozii optici și două forme inactive prin compensație intramoleculară (la fel ca acizii trihidroxi-glutarici, I, pag. 25).



În natură se găsesc libere *D-arabita*, în unele ciuperci și *ribita*, în planta rușcuța-primăvărată (*Adonis vernalis*). Ribita este o componentă importantă a riboflavinei (vitamina B₂). Celelalte pentite au fost obținute din aldo-pentozele corespunzătoare, prin reducere cu amalgam de sodiu, așa cum s-a arătat înainte.

Hexitele. Prin reducerea celor 16 aldo-hexoze se obțin 10 hexite : pentru perechi de antipozii optici (dintre care formulăm mai jos numai izomerii din seria D) și două forme *mezo*. Configurațiile hexitelor coincid cu ale acizilor zaharici proveniți din aceleași aldoze :



Hexitele se obțin prin reducerea aldo-hexozelor cu amalgam de sodiu, catalitic, cu nichel Raney sau electrolitic. (Sub formula fiecărei hexite sînt indicate aldo-hexozele din care provin precum și acizii zaharici corespunzători).

Cetozele dau prin reducere câte două hexite, căci se formează un nou atom de carbon asimetric ; astfel din D-fructoză iau naștere D-sorbita și D-manita.

În natură se găsesc D-manita, D-sorbita, D-idita și dulcita. Prepararea lor prin sinteză este mai avantajoasă decît izolarea din produși naturali și se practică industrial în cazul D-manitei și D-sorbitei.

Hexitele sînt frumos cristalizate, solubile în apă și au gust dulce. Nu reduc soluția Fehling, deosebindu-se astfel de hexoze. Cele optice

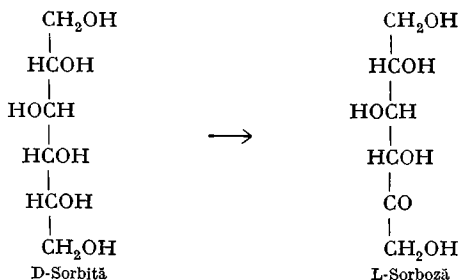
active nu rotesc decât foarte puțin planul luminii polarizate, dar rotația crește mult prin adăugare de acid boric; totodată prin formarea complexului cunoscut (I, pag. 365) crește și aciditatea, hexita putând fi astfel titrată cu fenolftaleină ca indicator. Prin încălzire, singure sau cu urme de acizi minerali, hexitele pierd una sau două molecule de apă, dând mono- sau dianhidro-derivați (eteri interni) ciclici. Cu formaldehidă, benzaldehidă și acetona, hexitele formează acetali ciclici, asemănători celor cunoscuți în clasa monozaharidelor (pag. 228). Hexitele se esterifică ușor cu acizii anorganici și organici.

D-*Manita* (p. t. 166°; $[\alpha]_D -0,2^\circ$) a fost izolată din mană, o exudație a arborelui *Fraxinus ornus* și este mult răspândită în natură. Unele alge marine brune (*Laminaria digitata*) conțin, în timpul verii, pînă la 37% din greutatea uscată D-manită. Industrial se obține D-manită, alături de D-sorbită, prin hidrogenarea catalitică sau electrolitică a D-glucozei, în prezență de alcalii (care produc o epimerizare a D-glucozei la D-fructoză). D-Manita servește la fabricarea de rășini de tip gliptal (I, pag. 661) și de uleiuri sicative sintetice de calitate superioară (în care este esterificată cu acizi nesaturați în același mod ca glicerina în uleiurile sicative naturale).

Prin încălzire în vid se obține un amestec de eteri interni, din care au fost izolați: D-manitanul (anhidrida 1,4) și isomanida (dianhidrida 1,4-3,6).

Prin oxidare cu acid azotic, D-manita dă, după condițiile de reacție folosite: D-manoză, acid D-manonic sau acid D-manozaharic.

D-*Sorbita* (p. t. 97°) este întâlnită în multe fructe, în special din familia rozaceelor, genul *sorbus* (cel mai abundent în sorbul de munte, *Sorbus aucuparia*). În urma descoperirii metodelor sintetice menționate mai sus, izolarea D-sorbitei din aceste surse naturale a devenit inutilă. D-*Sorbita* se utilizează ca materie primă la fabricarea vitaminei C. Primul intermediar necesar în această sinteză, L-*sorboza*, se obține prin metoda oxidării biologice, cu *Acetobacter suboxidans* sau *A. xilinum* (după Bertrand):



D-Manita, oxidată cu aceleași microorganisme, trece în D-fructoză.

Dulcita (p. t. 188,5°), optic inactivă, apare în multe plante terestre și alge marine. Se obține prin reducerea D-galactozei și servește în bacteriologie.

Mai menționăm aici și *inozitele*, o serie de ciclohexan-hexoli, cu proprietăți asemănătoare cu ale monozaharidelor (v. I, pag. 368).

Glicozide naturale. Glicozidele sînt, după cum s-a arătat mai sus (v. metil-glicozidele; pag. 214), derivați cu funcție de acetali ai monozaharidelor. În vegetale au fost identificate, încă de multă vreme, foarte numeroase glicozide. Amintim lucrarea clasică a lui Liebig și Wöhler (1837) despre radicalul benzoil, care folosea ulei de migdale amare (benzaldehydă), obținut prin hidroliza enzimatică a glicozidei cristalizate, *amigdalina* (I, pag. 7).

Restul de zahar, în cele mai multe din glicozidele naturale, este D-glucoza. Frecventă este de asemenea L-ramnoza: mai rar se întîlesc D-galactoza, D-fucoza, pentoze și câteva dizaharide ca gentiobioză și rutinoza. (Pe lângă termenul cu sens mai larg de glicozidă, se utilizează și numiri ca *glucozidă*, pentru glicozidele D-glucozei, *galactozidă*, pentru glicozidele D-galactozei etc.) Componenta nezaharică din glicozidele naturale numită *aglicon*, poate avea uneori structură complicată, după cum se va vedea mai departe. Glicozide alifatice simple, de felul metil-glicozidelor nu apar în natură.

Se găsesc glicozide în frunzele și semințele plantelor (fanerogame) și de multe ori în coaja arborilor. Multe glicozide au fost obținute prin sinteză. Metoda de sinteză după E. Fischer, constînd în reacția monozaharidei cu un alcool în prezența unui catalizator acid, nu se poate aplica la alcooli mai grei decît etanolul, din cauza insolubilității monozaharidelor. În schimb au fost sintetizate multe glicozide naturale prin diverse variante ale metodei lui Koenigs și Knorr, pornind de la aceto-brom-glucoză (pag. 231).

Glicozidele naturale sînt de obicei substanțe cristalizate, cu gust amar. Ele sînt de multe ori toxice sau posedă o activitate fiziologică specifică. Funcțiunea glicozidelor, în fiziologia plantelor, nu este cunoscută.

Vom menționa însă, în legătură cu aceasta, o experiență a lui Ciamician care, injectînd fenoli în porumb și în alte plante, a separat mai tîrziu din acestea, glicozidele respective (de ex. salicina, după injecție de saligenină). Alți cercetători au obținut rezultate similare introducînd agliconi în soluția hrănitore a plantei sau lăsînd planta în contact cu vapori de substanțe ca etilen-clorhidrină sau o-clor-fenol. Se recunoaște, în aceste sinteze de glicozide *in vivo*, un proces de dezintoxicare al plantei, asemănător cu acela ce duce în organismul animal, la formarea acizilor glucuronici cuplați (pag. 223).

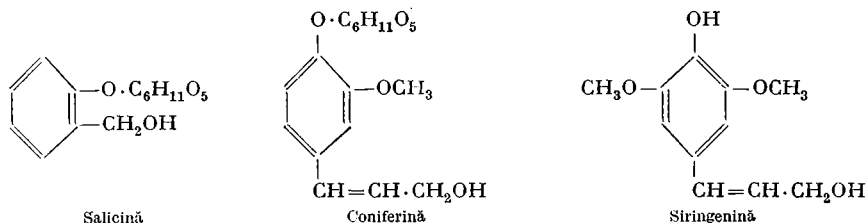
Glicozidele naturale sînt, aproape fără excepție, β -glicozide. Ca toți acetalii, ele sînt rezistente la acțiunea bazelor, dar se hidrolizează cu acizi. Hidroliza prin enzime prezintă un interes deosebit. Plantele în care se găsesc glicozide conțin de obicei și enzime care le pot hidroliza. Acestea nu apar în aceleași celule ca glicozida și de aceea nu intră în acțiune decît atunci cînd celulele sînt sfărîmate și conținutul diferitelor celule se amestecă, sau într-un anumit stadiu de dezvoltare al plantei, cînd acest proces de amestecare are loc în mod natural. Enzima din sîmburii migdalelor amare, numită de Liebig și Wöhler *emulsină*, este o enzimă specifică a legăturii β -glicozidice. Glicozidele comportîndu-se în reacțiile enzimatice într-un mod mult asemănător cu dizaharidele, vom discuta aceste reacții mai departe (pag. 285)

Printre glicozidele din natură, multe au însemnătate tehnică sau medicală. Clasificarea lor se face, cel mai bine, după natura agliconului. Se deosebesc următoarele clase:

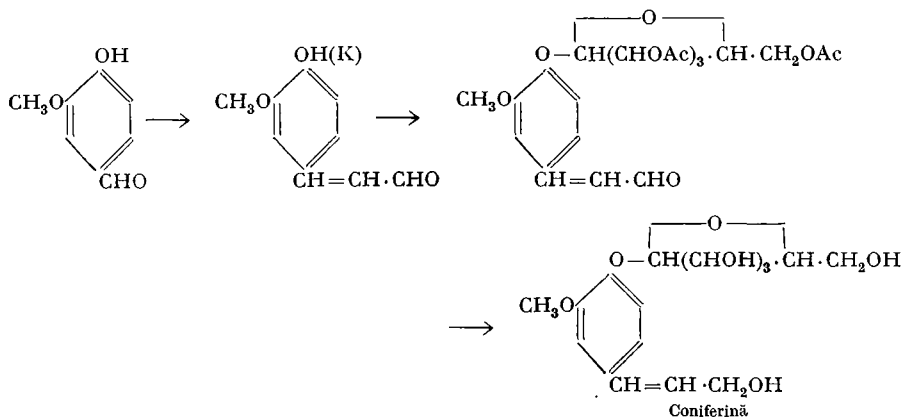
a. *Glicozidele alifatice.* Glicozidele alcoolilor inferiori se întâlnesc rar și importanța lor este mică. Se găsesc însă, în natură, glicozidele unor hidroxi-acizi superiori, printre care vom menționa *acidul convolvulic*, din rășina produsă de unele specii de zorele (*Convolvulus scammonia*, *Exogonium purga*). Prin hidroliza acestei glicozide se formează, alături de 4 moli de glucoză și de 2 moli de ramnoză, *acidul convolvulinolic*, care a fost identificat ca acid 3,12-dihidroxi-palmitic.

b. *Glicozidele fenolilor* se întâlnesc în număr mare (cu excepția glicozidei fenolului simplu). *Arbutina*, din strugurii ursului (*Arbutus Uva ursi*) și din păr (*Pirus communis*), este β-D-glucozida hidrochinonei.

Salicina, din frunzele și din coaja salciei (*Salix helix*), este β-D-glucozida alcoolului salicilic sau *saligenina* (I, pag. 555). Un derivat al salicinei este *populina*, din plopul de munte (*Populus tremula*), în care atomul C² al restului de glucoză este benzoilat. *Helicina*, din crețușcă (*Spiraea ulmaria*), este glucozida aldehidei corespunzătoare saligeninei, salicil-aldehida.



Coniferina, izolată întâi din sucii cambial al coniferelor și din sparanghel, dar găsită apoi și în alte plante, dă, prin hidroliză, glucoză și *alcool coniferilic* (alcool *p*-hidroxi-*m*-metoxi-cinamic). Alcoolul coniferilic este o substanță foarte reactivă, polimerizându-se extrem de ușor. Coniferina a fost sintetizată pornindu-se de la *p*-hidroxi-*m*-metoxi-benzaldehidă sau vanilină (v. acolo). Prin condensarea acesteia cu acetaldehidă se formează aldehida cinamică substituită (v. I, pag. 547), a cărei combinație potasică a fost apoi condensată cu aceto-brom-glucoză. Prin reducerea grupei aldehidice și îndepărtarea hidrolitică a grupelor acetil, se obține coniferina (E. Fischer):



Siringina din coaja liliacului (*Syringa vulgaris*), a iasomei (*Jasminium officinale*) și a altor plante, are o structură asemănătoare cu a coniferinei; agliconul corespunzător este *siringenina*, formulată mai sus.

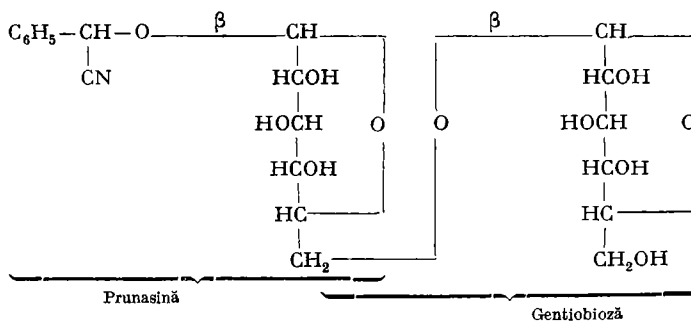
Printre glicozidele fenolice se numără și glicozidele unor compuși cu structuri mai complicate, posedând grupe OH legate de nuclee aromatice, care vor fi descrise în capitolele următoare.

toare ale acestei cărți. Menționăm : glicozidele hidroxi-derivaților antracenului, printre care cea mai cunoscută este *acidul ruberitric* (aglicon : alizarina), glicozidele cumarinelor, flavonelor și antocianidinelor, glicozida indoxilului *indicanul* etc.

c. *Fitosterolii, glicozidele cardiace și saponinele* sînt compuși din clasa steroidelor, conținînd grupe OH alcoolice, ce se găsesc de asemenea în natură sub formă de glicozide.

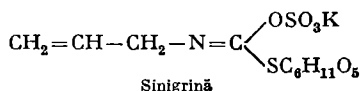
d. *Glicozidele cianhidrinelor* dau, prin hidroliză enzimatică, în afară de un aglicon, acid cianhidric. Hidroliza acidă transformă grupa CN în COOH și desface legătura glicozidică, așa că se obține un hidroxi-acid și zaharul. Ca exemplu se menționează *linamarina*, din în (*Linum usitatissimum*) și din arborele de cauciuc (*Hevea brasiliensis*), care este β -D-glucozida acetonecianhidrinei. Prin hidroliză acidă se obține, din această glicozidă, acidul α -hidroxi-izobutiric și D-glucoză.

Amigdalina (descoperită de Robiquet, 1830, cercetată de Liebig și Wöhler, 1836, sintetizată de R. Kuhn și, independent, de Haworth, 1924) se găsește în migdalele amare și în simburii de prune, cireși, piersici etc., din care se extrage cu eter. Cristalizează în foițe albe lucitoare cu p.t. 215°, levogire. Încălzită cu acid clorhidric concentrat, amigdalina dă acidul D(-)-mandelic (v. pag. 112). Prin hidroliză cu acizi diluați, amigdalina se desface în două molecule de D-glucoză, una de benzaldehidă și una de acid cianhidric. Aceiași produși de hidroliză se obțin și cu enzima *emulsina*, care însoțește constant amigdalina în simburii fructelor numite mai sus. Emulsina este un amestec de mai multe enzime, între care predomină β -glucozidaza (v. și pag. 285). În condiții mai blînde, β -glucozidaza scindează numai un singur rest de glucoză și dă glucozida *prunasina* (care a fost identificată în coaja cireșului sălbatic). O altă enzimă, care se găsește în tubul digestiv al melcului, hidrolizează amigdalina punînd în libertate dizaharida *gentiobioza*. Din toate acestea rezultă că amigdalina naturală este o β -gen^{ti}obiozidă a nitrilului acidului D(-)-mandelic :



Desfacerea nitrilului mandelic, în componentele sale, în timpul hidrolizei enzimatice, nefiind o hidroliză, ea nu este catalizată de glucozidază, ci de o enzimă specială, *oxi-nitrilaza*, conținută în amestecul de enzime al emulsinei.

e. *Glicozide conținînd sulf* („Glicozidele senevolilor”). Semințele plantelor din familia cruciferelor pun în libertate senevoli cînd sînt strivite în prezență de apă. În aceste condiții se produce hidroliză sub acțiunea enzimei *mirozinaza*. Tratate astfel, semințele muștarului negru (*Sinapsis nigra*) dau naștere cîte unei molecule de alil-senevol, $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}=\text{S}$, de glucoză și de sulfat acid de potasiu. Glicozida din aceste semințe, numită *sinigrină*, are structura unui derivat al tioglucozei (D-glucoză cu grupa glicozidică SH în loc de OH) :



Structura aceasta este confirmată de faptul că, prin tratare cu metoxid de potasiu, sinigrina dă *tioglucoză* și sulfat de potasiu, iar cu nitrat de argint amoniacal se obține sarea de argint

a tioglucozei. Sinigrina nu este hidrolizată de emulsină, nici de α -glicozidaza din drojdie. Mirozinaza are deci o acțiune specifică, de β -tioglucozidază.

Despre alte asemenea glicozide de senevoli, v. I, pag. 718.

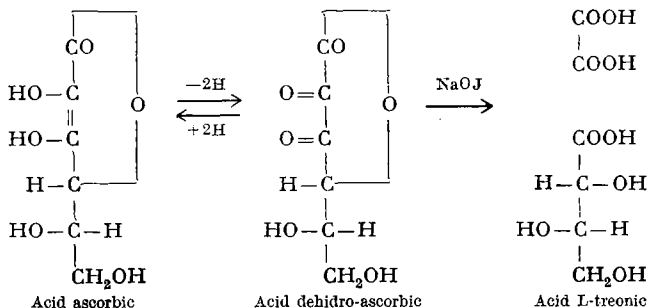
f. *Glicozidele conținând azot* (cu N legat de C¹ al restului de monozaharidă) sînt substanțe de o importanță fiziologică covârșitoare. Din clasa aceasta fac parte *acizii nucleici* și *nucleotidele*, substanțe ce se găsesc în fiecare celulă vie și *cerebrozidele*, substanțe ce apar în organismul animal, în special în creier (v. „Acizii nucleici”).

Acidul ascorbic (vitamina C) a fost izolat în stare cristalizată, întîia oară, din scoarța capsulelor suprarenale (Szent-Györgyi, 1927) și, mai târziu, din ardei.

Acidul ascorbic formează cristale incolore, cu p.t. 192°, dextrogire, foarte sensibile la oxidație și încălzire, care le anihilează acțiunea fiziologică. Acidul ascorbic este un agent reducător puternic (titrat cu iod, consumă imediat doi atomi de iod, cu formare de acid iodhidric). Produsul de oxidație ce ia astfel naștere, *acidul dehidro-ascorbic*, se transformă prin reducere din nou în acid ascorbic.

Structura acidului ascorbic (Hirst, Haworth, Karrer, von Euler, Reichstein) se sprijină pe următoarele fapte. Formula brută, C₆H₈O₆, indică o înrudire cu hexozele. Prin încălzire cu acid clorhidric se formează furfurool (pag. 224), ceea ce arată că cei șase atomi de carbon formează o catenă liniară.

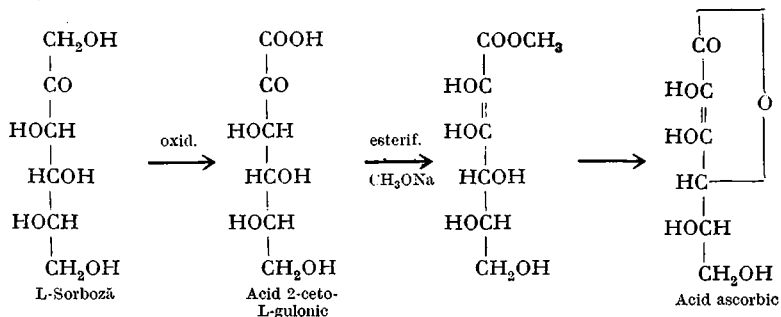
Oxidarea cu hipiodit de sodiu (după un alt procedeu, cu hipoclorit și apoi cu acid azotic) duce la un amestec de acid oxalic și acid L-treonic (identificat prin metilare la grupele HO alcoolice și transformare în amidă) :



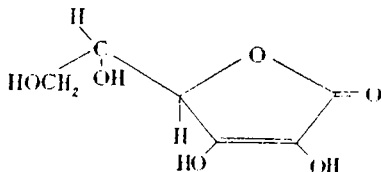
Acidul ascorbic este un acid de tăria acizilor carboxilici : se poate titra net cu hidroxizi, descompune carbonații și formează săruri. Aciditatea sa este însă datorită unei grupe OH enolice (și nu unei grupe carboxil). Într-adevăr, acidul dehidro-ascorbic nu mai are caracter acid, ci se titrează cu baze încet, ca o lactonă. De altfel, grupa enolică se manifestă prin reacția intensă pe care o dă cu clorura ferică. S-a dedus de aici prezența unei grupe endiolice $-\text{C}(\text{OH})=\text{C}(\text{OH})-$, ceea ce explică puterea reducătoare și marea sensibilitate la reactivii bazici (v. și pag. 197).

Urmează, din aceste reacții de degradare, că acidul ascorbic este derivatul unei monozaharide din seria L. Structura aceasta a fost confirmată prin mai multe sinteze, dintre care una, aplicată industrial, pornește de la L-sorboză, obținută prin oxidarea fermentativă a D-sorbitului (pag. 271).

Această monozaharidă trece prin oxidație (fie direct cu HNO_3 , fie după protejarea grupelor OH, prin acetalizare cu acetona; v. pag. 228) în acidul 2-ceto-L-gulonic. Esterul metilic al acestui acid se enolizează cu metoxid de sodiu și se transformă apoi în lactonă cu acid clorhidric:



Structura aceasta a acidului ascorbic este confirmată și de analiza cristalelor cu raze X. Modelul molecular, stabilit prin această metodă, arată că toți atomii de carbon și oxigen se află în același plan, afară de atomul C^5 , care iese din acest plan.



Acid L-ascorbic

S-au sintetizat mulți compuși cu structuri asemănătoare cu acidul ascorbic. Numai aceia care prezintă un inel lactonic în partea dreaptă a formulei (scrisă conform convenției Fischer) au acțiune antiscorbutică, însă mai slabă decât a produsului natural.

Acidul ascorbic este conținut în fructe și în legume proaspete, în următoarele proporții aproximative: în lămâie (50 mg la 100 g), portocală (50–100 mg), tomată (15 mg), cartof (6–30 mg), spanac (20–50 mg), pătrunjel (150 mg) și, în cantități mari, în fructul măcieșului (250–1400 mg/100 g). Deosebit de bogată în vitamină C este catina albă (*Hippophae rhamnoides*). Conținutul în acid ascorbic scade mult prin conservarea și prin fierberea alimentelor. Un om adult are nevoie de o cantitate de acid ascorbic foarte mare, față de cantitățile necesare din alte vitamine.

Vitaminele sint componente ale alimentelor, necesare organismului în mici cantități. Organismul animal nu poate sintetiza vitamine. Lipsa lor din hrană provoacă îmbolnăviri grave, *avitaminoze*, care pot duce la moartea animalului. Simptomele bolii dispar dacă se introduc din nou, în hrana animalului, substanțele care îi lipsesc.

Descoperirea vitaminelor a provocat o revizuire a ideilor mai vechi despre alimentație. S-a constatat, anume, că în afară de cele patru grupe de materii alimentare, cunoscute de fiziologia clasică, hidrații de carbon, grăsimile, proteinele și substanțele anorganice, mai sînt necesare și unele materii organice, acționînd în cantități extrem de mici. Numele de vitamine, dat acestor substanțe (de Casimir Funk, 1911), datează dintr-o epocă în care structura lor nu era cunoscută; în realitate numai unele dintre vitamine conțin azot.

Deși modul cum acționează vitaminele în organism este cunoscut numai în puține cazuri, se poate spune că ele nu servesc nici drept sursă de energie, ca hidrații de carbon și grăsimile,

nici drept material de construcție al celulelor și scheletului, ca proteinele; ele au o acțiune de reglatoare ale funcțiilor vitale ale celulelor și se aseamănă, în aceasta, mai mult cu enzimele și cu hormonii. Vom vedea mai departe că unele dintre vitamine servesc organismului pentru sinteza unor enzime și anume: vitamina B₁ este o componentă a cocarboxilazei, vitamina B₂ a diaforazei, nițotin-amida a codehidrazelor I și II, vitamina B₆ a codecarboxilazei amino-acizilor, acidul pantotenic al coenzimei A și acidul *p*-amino-benzoic al acidului folic.

Unele dintre îmbolnăvirile datorite lipsei vitaminelor din hrană, se cunosc de mai multe secole; astfel este scorbutul, care apare după o hrănire îndelungată numai cu alimente conservate. De asemenea este cunoscută de mult acțiunea curativă a zemei de lămâie și a plantelor proaspete asupra scorbutului. În cercetarea științifică a vitaminelor se provoacă adesea avitaminoze experimentale. Așa de ex., prin hrănirea găinilor cu orez decorticat, apar unele manifestări patologice (polyneuritis gallinarum), care dispar atunci când hrana aceluiași animale constă din orez necurățit. Simptome similare apar și la om și au fost observate în special în Asia orientală, unde orezul formează alimentul de căpetenie al unei mari părți din populație. Îmbolnăvirea aceasta (beri-beri) se datorește lipsei unor vitamine, B₁ și B₂, conținute în coaja orezului.

Izolarea vitaminelor și stabilirea structurii a reușit în cazul celor mai multe dintre ele. Între vitamine nu există nici o înrudire structurală (de aceea, în tratatul de față, fiecare vitamină va fi descrisă în locul care i se cuvine, potrivit structurii ei).

În tabela următoare sint menționate principalele vitamine și cantitățile aproximative necesare zilnic, unui om adult:

Tabela 10

Principalele vitamine

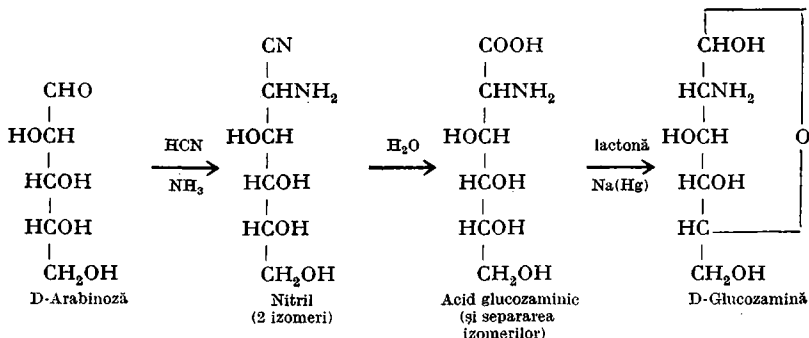
Vitamina	Numirea și funcțiunea	Cant. necesare în mg/zi
<i>I. Vitamine solubile în grăsimi:</i>		
A	Vitamina antixeroftalmică (Axeroftol)	1-2
D	Vitamina antirahitică (Calciferol)	0,01
E	Vitamina antisterilității (Tocoferol)	1
K	Vitamina antihemoragică (Filochinonă)	1
<i>II. Vitamine solubile în apă:</i>		
B ₁	Vitamina antineuritică (Tiamină)	1-3
B ₂	Vitamina creșterii (Riboflavină)	1
—	Vitamina antipelagrosă (Niacină; Factor PP; amida acidului-nicotinic)	15
B ₆	Vitamina antipelagrosă (Piridoxină)	2
—	Acidul pantotenic	—
B ₁₂	Vitamina antianemică	0,001
—	Acidul folic (acid pteroil-glutamic)	1-2
H	Biotină (Bios II)	—
H'	Acid <i>p</i> -amino-benzoic	—
—	Bios I (<i>mezo</i> -inozită)	—
—	Colină	—
C	Vitamina antiscorbutică (acid ascorbic)	50-100
P	Vitamina permeabilității (Rutină)	—

Vitaminele au dobândit o importanță considerabilă în medicina modernă, fiind utilizate ca medicamente, nu numai în cazuri de avitaminoze tipice. În acest scop servesc mai ales vitaminele C, A, B₁, D, B₁₂, K și nițotin-amida. Acestea se fabrică, în cantități mari, sintetic (C, B₁, K și nițotin-amida), extractiv (A₂ și D) sau fermentativ (B₁₂).

Hexozamine. Clasa aceasta de derivați ai monozaharidelor este importantă fiindcă doi reprezentanți ai ei, *D-glucozamina* și *D-condrozamina*, sint componente ale unor țesuturi animale esențiale.

D-Glucosamina, numită înainte și *chitozamină*, se găsește în natură sub forma polizaharidei *chitina* (v. pag. 331), din care sînt construite tegumentele exterioare, dotate cu rezistență mecanică mare, ale crustaceelor, insectelor și viermilor. Prin hidroliza chitinei cu acid clorhidric la cald, se obține glucozamină (sub formă de clorhidrat) și acid acetic; prin hidroliză mai blîndă, cu enzima *chitinază*, din tubul digestiv al melcului, se formează *N*-acetil-glucozamină. În macromolecula chitinei, grupa NH_2 este deci acetilată. *D*-Glucozamină se mai formează la hidroliza anumitor glicoproteide.

Structura *D*-glucozaminei reiese din următoarele reacții: acest compus reduce soluția Fehling și este oxidat de apa de brom la acidul glucozaminic; grupa reducătoare este deci nesubstituită. *D*-Glucozamina reacționează cu fenil-hidrazina, eliminînd amoniac și dînd aceeași osazonă ca *D*-glucoza și *D*-manoza. Grupa NH_2 este deci legată de C^2 , iar configurația atomilor C^3 , C^4 și C^5 este aceeași ca în *D*-glucoză. Această structură a fost confirmată prin sinteză (E. Fischer, H. Leuchs):

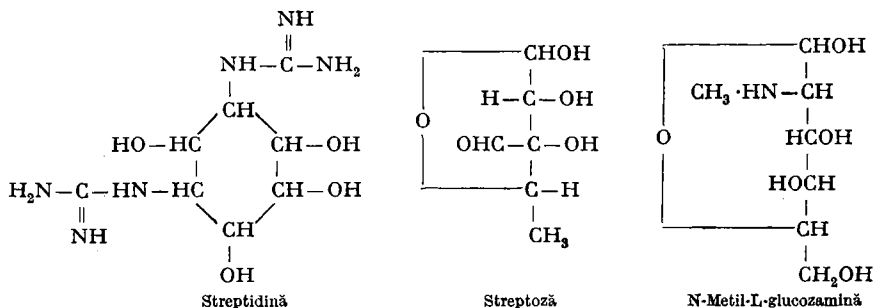


Mai rămîne să se stabilească dacă această hexozamină este *D*-glucozamina sau epimerului ei, *D*-manozamina. Prin eliminarea grupei NH_2 , cu acid azotos (reacție în care este posibilă o inversie Walden) nu se obține o aldoză, ci un anhidro-derivat, *chitoza*, un eter ciclic cu un inel oxidic 2,5. Configurația la C^2 , în sensul formulării de mai sus, a fost însă confirmată printr-o sinteză pornind de la un derivat al manozei cu inel etilen-oxidic și în care se ține seama de inversia Walden ce are loc (Haworth).

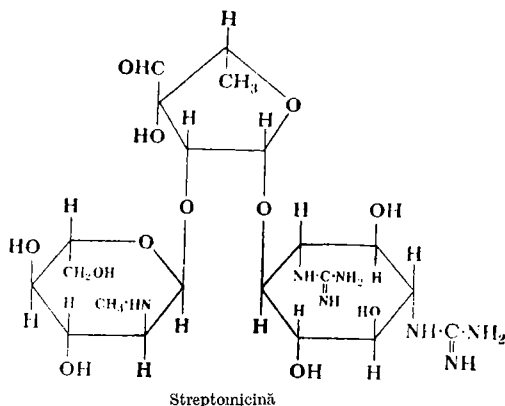
D-Condrosamina se obține prin hidroliza acidului condroitin-sulfuric (v. pag. 332), o componentă a cartilagiilor din organismul animal. Din punct de vedere al structurii și configurației, *D*-condrosamina se află în același raport față de *D*-galactoză ca *D*-glucozamina față de *D*-glucoză.

Streptomicina. Antibioticul produs de *Streptomyces griseus* (Waksman, 1947) este remarcabil prin acțiunea sa bacteriostatică asupra multor germeni patogeni printre care și bacili tuberculozei. (Despre antibiotice, v. și „Penicilina”). *Streptomicina* se obține pe cale fermentativă și este o substanță puternic bazică, cu formula moleculară $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_{12}\text{N}_7$. Prin hidroliză au fost obținute trei componente: *streptidina*, un diguanidino-derivat al *mezo*-inozitei (I, pag. 368), *streptoza*, o monozaharidă din seria

L cu catenă ramificată (3-C-formil-5-*desoxi*-L-lixoza) și o hexozamină, de asemenea din seria L, anume N-metil-L-glucozamina. Aceste două componente din urmă sînt legate între ele sub forma unei dizaharide, *streptobiozamina*.

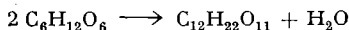


Rezultă de aici următoarea structură pentru streptomycină (Folkers, Wolfrom, Wintersteiner):



C. OLIGOZAHARIDE

Se cuprind printre *oligozaharide*, hidrații de carbon cu molecule compuse din puține (2-6) resturi de monozaharide (oligos = puțin), spre deosebire de polizaharide care au structură macromoleculară. Cele mai obișnuite și importante oligozaharide sînt *dizaharidele*, rezultate din unirea a două molecule de hexoză, prin eliminarea unei molecule de apă:



Trizaharidele provin, în mod asemănător, din trei molecule de monozaharidă, prin eliminarea a două molecule de apă etc.

Prin hidroliză, catalizată de acizi sau de enzime, oligozaharidele se desfac în monozaharidele componente. Acestea pot fi identice între

ele, ca de ex. în cazul dizaharidelor *maltoză* și *celbioză* (care dau prin hidroliză două molecule de D-glucoză) sau diferite, ca în cazul *zaharozei* și al *lactozei* (care dau o moleculă de D-glucoză și una de D-fructoză, respectiv o moleculă de D-glucoză și una de D-galactoză). Aceste trei hexoze : D-glucoza, D-fructoza și D-galactoza sînt componentele obișnuite ale oligozaharidelor naturale ; rar apar și pentoze.

Legarea resturilor de monozaharidă, în oligozaharide, se face întotdeauna prin hidroxilul glicozidic al uneia dintre ele : oligozaharidele sînt deci combinații asemănătoare cu glicozidele, în care agliconul este însă o monozaharidă.

Într-o dizaharidă, hidroxilul glicozidic, al unuia dintre resturile de monozaharidă, poate fi eterificat fie cu hidroxilul glicozidic, fie cu un hidroxil alcoolic, al celui alt rest. Primul tip de legătură, numită *dicarbonilică*, se întâlnește în trehaloză și în zaharoză ; cel de al doilea tip, legătura *monocarbonilică*, este cea din maltoză, celbioză, lactoză etc.

Dizaharidele cu legătură monocarbonilică conțin, în moleculă, o grupă carbonilică liberă (respectiv cu legătură semi-acetalică internă, ca în monozaharide). Aceste dizaharide dau reacțiile tipice ale monozaharidelor, anume : arată mutarotație, reduc soluția Fehling și soluția amoniacală de argint, trec, prin oxidație, într-un acid carboxilic (acid bionic), au facultatea de a forma oxime, hidrazone și osazone etc. Aceste dizaharide se numesc *reducătoare*. Dizaharidele cu legătură dicarbonilică au ambele grupe carbonilice blocate și nu pot da, prin urmare, reacțiile menționate mai sus ; ele se numesc *nereducătoare*.

Dizaharidele sînt combinații cristalizate, ușor solubile în apă, insolubile în dizolvanții organici.

Structura dizaharidelor. Pentru a stabili structura unei dizaharide sînt necesare patru determinări : 1. Identificarea monozaharidelor care iau naștere prin hidroliză.

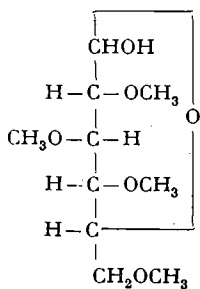
2. Stabilirea naturii mono- sau dicarbonilice a legăturii dintre resturile de monozaharidă. Aceasta se deduce din caracterul reducător sau nereducător al dizaharidei, sau din tendința ei de a forma o osazonă.

3. Determinarea naturii piranozice sau furanozice a ciclurilor din molecula dizaharidei. În cazul unei dizaharide reducătoare, determinarea aceasta va trebui să stabilească și grupa HO alcoolică din jumătatea reducătoare a moleculei, prin care se face legătura monocarbonilică cu jumătatea nereducătoare. Metodele utilizate în aceste determinări sînt aplicații, la problema de față, ale unor reacții cunoscute ale monozaharidelor, cum sînt metoda metilării (pag. 225) sau a scurtării catenei (pag. 235). Acest stadiu, cel mai greu al cercetării structurii dizaharidelor, a fost rezolvat prin lucrările lui W. N. Haworth și ale școlii lui (1920—30).

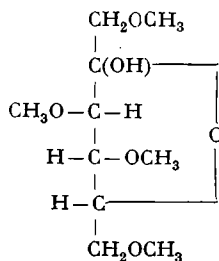
4. Determinarea configurației α sau β a legăturii sau ale legăturilor glicozidice din moleculă. Se obțin indicații, în această privință, din comportarea dizaharidelor față de enzime.

Ne vom ocupa întâi de primele trei aspecte ale structurii dizaharidelor, începînd cu unele dizaharide nereducătoare.

Zaharoza. Această dizaharidă dă, prin hidroliză, D-glucoză și D-fructoză, nu este reducătoare și nu formează o osazonă. Prin metilare (după ambele metode de la pag. 224) se obține o octametil-zaharoză care, hidrolizată cu acizi dă o tetrametil-glucoză și o tetrametil-fructoză. Prima este o substanță cristalizată, care s-a dovedit identică cu 2,3,4,6-tetrametil-glucoza obținută prin metilarea glucozei (pag. 225). Tetrametil-fructoza, de consistență sirupoasă, cu $[\alpha]_D +32^\circ$, este mult diferită de tetrametil-fructopiranoza obținută prin metilarea fructozei libere ($[\alpha]_D -121^\circ$); s-a atribuit de aceea acestui fragment structura tetrametil-fructo-furanozei, ceea ce s-a confirmat mai târziu prin oxidare :

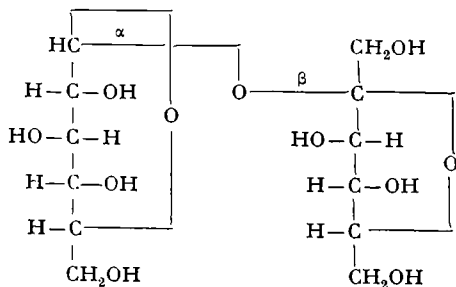


2,3,4,6-Tetrametil-
D-gluco-piranoză



1,3,4,6-Tetrametil-
fructo-furanoză

De aici rezultă că zaharoza are următoarea structură :

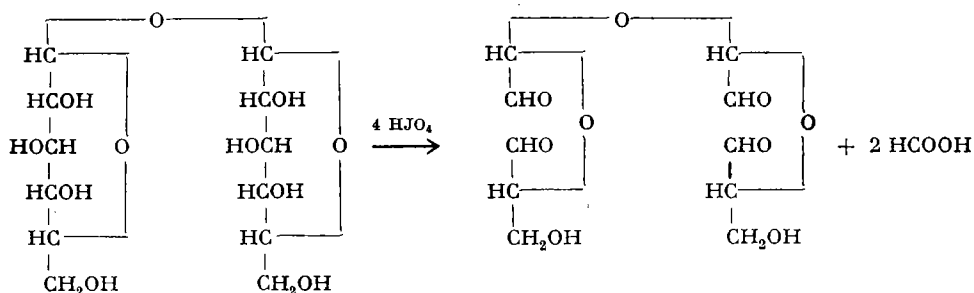


Zaharoză

Despre configurația (α și β) a legăturii dicarbonilice din molecula zaharozei v. pag. 287. Cercetările ulterioare au arătat că, în toate oligo- și polizaharidele ei, D-fructoza este combinată în această formă furanozică.

Numele dizaharidelor se compune considerându-le ca glicozide: zaharoza se va numi deci o D-gluco-piranozido-D-fructo-furanozidă.

Trehaloza. În ciuperci, în drojdii și în unele plante superioare se găsește o dizaharidă nereducătoare, care dă la hidroliza cu acizi două molecule de D-glucoză. Faptul că această hidroliză decurge greu este o indicație pentru inele piranozice. Octametil-trehaloza dă, prin rupere hidrolitică, două molecule de 2,3,4,6-tetrametil-glucoză, cea ce concordă cu formula unei 1- $[\alpha$ -D-gluco-piranozido]- α -D-gluco-piranozidă. Oxidarea cu acid periodic, în care se consumă patru molecule de oxidant și se formează două molecule de acid formic, confirmă această structură:

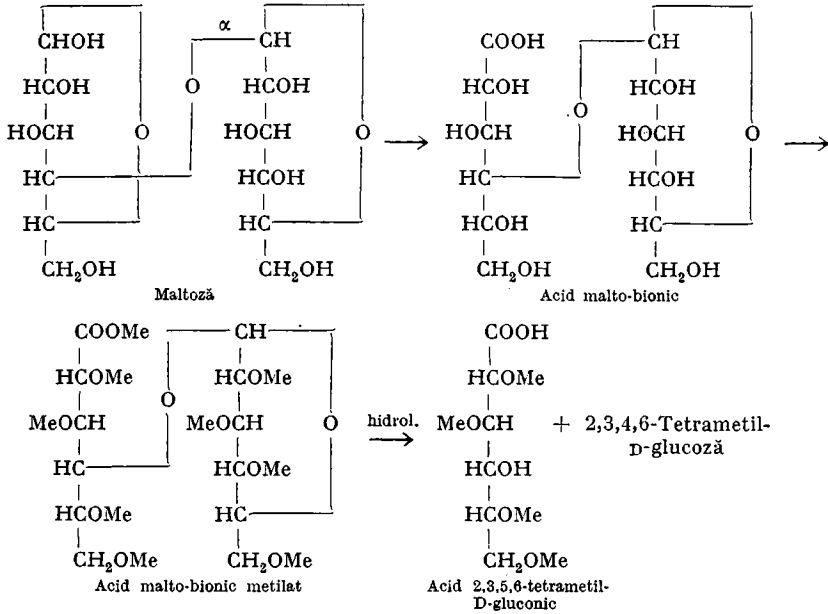


Legătura dicarbonilică poate avea trei configurații deosebite: $\alpha\alpha$, $\beta\beta$ și $\alpha\beta$. Prima configurație este cea mai probabilă, din cauza rotației specifice pozitive foarte înalte $[\alpha]_D +197^\circ$, caracteristică pentru legăturile α , precum și a faptului că trehaloza naturală nu este identică cu izomerii $\beta\beta$ și $\alpha\beta$ obținuți prin sinteză.

Dizaharide reducătoare. Maltoza. Metoda metilării aplicată, în forma de mai sus, la dizaharide cu legătură monocarbonilică, nu duce la rezultate interpretabile într-un singur sens. Așa de ex., *maltoza*, o dizaharidă compusă din două molecule de D-glucoză, dă un octametil-derivat care se desface, prin hidroliză, într-o moleculă de 2,3,4,6-tetrametil-glucoză, identică celei obținute din zaharoza, și una de 2,3,6-trimetil-glucoză. Ultima provine din restul de glucoză cu grupa carbonil liberă (grupa reducătoare, v. formula). Acest rest ar putea avea o structură piranozică, în care caz ar fi legat prin hidroxilul de la C⁴, dar ar putea avea și o structură furanozică, în care caz ar fi legat prin hidroxilul de la C⁵.

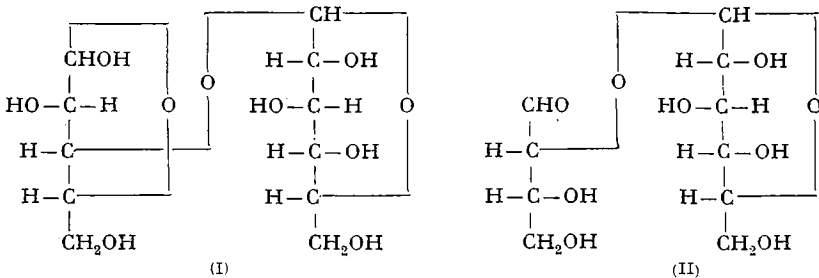
Pentru lămurirea acestei ambiguități, metoda metilării se aplică, în cazul dizaharidelor cu legătură monocarbonilică, la acidul bionic obținut prin oxidarea dizaharidei respective, de ex., în cazul *maltozei*

la acidul *malto-bionic*. Acesta se metilează și apoi se hidrolizează (Haworth) :



Se obține astfel un acid tetrametil-gluconic, cu un hidroxil liber la C⁴ (poziția acestui hidroxil liber a fost determinată prin metoda indicată la pag. 225). Prin acest hidroxil se face deci legătura cu hidroxilul glicozidic al celuilalt rest de glucoză. Maltoza are, prin urmare, formula de mai sus, a unei D-gluco-piranozido-4-D-gluco-piranoză.

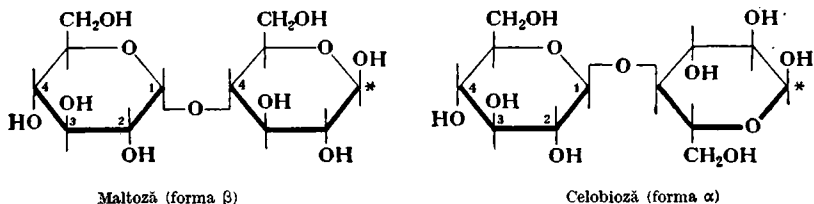
O confirmare a acestei structuri a fost adusă prin degradarea maltozei cu ajutorul unei metode Wohl (v. pag. 235) modificată de Zemplen. Rezultatul degradării este o nouă dizaharidă, o D-glucozido-pentoză (formula I, de mai jos), care dă o osazonă, ceea ce dovedește că are o grupă CHO liberă în vecinătatea grupei aldehidice. Prin repetarea degradării asupra acestei dizaharide se obține o D-glucozido-tetroză (II). Aceasta nu dă osazonă, ceea ce dovedește că hidroxilul de la C² nu este liber. Prin urmare, legătura cu restul glicozidic se face la atomul C² a tetrozei, care corespunde cu C⁴ al glucozei primitive :



Maltoza avînd o grupă aldehیدică necombinată poate exista în două forme anomere α și β și arată mutarotație în soluție. Rotația specifică foarte mare (la forma β : $[\alpha]_D = +112^\circ$ trecînd în $+130^\circ$, la echilibru) este o indicație pentru configurația α a legăturii glicozidice.

Celobioza. Structura dizaharidei celobioza, obținută din celuloză (pag. 294), este deosebit de interesantă din cauza înrudirii ei cu această polizaharidă. Prin hidroliză, celobioza dă două molecule de glucoză; ea este reducătoare la fel ca maltoza, de care se deosebește însă mult prin însușiri. Aplicarea metodei metilării, în aceleași condiții ca la maltoză, precum și a metodei Zemplen, au dovedit că legătura dintre cele două resturi de glucoză se face prin atomul C^4 al uneia dintre ele (legătură 1-4) și că ambele inele sînt piranozice. Celobioza are deci aceeași formulă de proiecție ca maltoza. Substanțele sînt însă deosebite (de ex. la β -celobioză, $[\alpha]_D = +14^\circ \rightarrow +35^\circ$).

Deosebirile acestea se datorese configurației atomului C^1 al legăturii glicozidice care are, în maltoză, configurația α , iar în celobioză β . Structurile respective se reprezintă cel mai clar prin formulele perspective Haworth :



Configurația atomului C^1 al legăturii glicozidice a fost stabilită pe baza reacțiilor enzimatiche descrise mai departe.

Gentiobioza. Această dizaharidă reducătoare este o componentă a glicozidei amidalină (pag. 274) și se formează, alături de D -fructoză, prin acțiunea invertazei asupra trizaharidei *gentianoza* (pag. 272). Gentiobioza dă, prin hidroliză cu acizi, două molecule de D -glucoză. Prin metoda metilării s-a stabilit că cele două resturi de glucoză sînt unite printr-o legătură β -1-6 (v. formula gentiobiozei, pag. 288).

Lactoza. Dizaharida reducătoare din lapte dă prin hidroliză cu acizi un amestec de D -glucoză și D -galactoză, în părți egale. S-a dovedit (E. Fischer, 1888) că grupa reducătoare este conținută în jumătatea glucozică a moleculei. Astfel, prin transformarea lactozei în lactosazonă, apoi în osonă și prin hidroliza acesteia se obține galactoză și glucosonă. De asemenea prin oxidarea lactozei se formează acidul lactobionic, care trece prin hidroliză în galactoză și acid gluconic. Acidul lactobionic trece, prin hidroliză (în modul arătat mai sus pentru acidul maltobionic), în tetrametil-galactopiranoză și în acid 2,3,5,6-tetrametil-gluconic. Restul de galactoză

este deci legat de hidroxilul din poziția 4 a glucozei. Rotația specifică mică (la forma β : $[\alpha]_D +35^\circ \rightarrow +55^\circ$) este, ca și în cazul celobiozei, o indicație pentru o legătură β -glicozidică.

Carbohidrazele și determinarea configurației legăturii glicozidice. În natură sînt mult răsîndite enzimele care catalizează hidroliza legăturilor glicozidice din glicozide, oligozaharide și polizaharide. Aceste enzime se cuprind sub denumirea generică de *carbohidraze*. Se disting enzime care hidrolizează numai polizaharidele (*poliaze*; v. de ex. *amilazele*, pag. 321) și enzime care hidrolizează oligozaharidele. Pentru acestea a fost propus numele de *oligaze* dar, pentru motive ce se vor arăta mai departe, pare mai potrivită numirea : *glicozidaze*.

Încă de mult s-a observat că extractul apos al migdalelor amare descompune *amigdalina* (o glicozidă izolată din aceste migdale; v. pag. 274), în glucoză, benzaldehidă și acid cianhidric (Robiquet și Boutron-Chalard, 1830; Liebig și Wöhler, 1837). Enzima (neizolată) care produce această hidroliză a fost numită *emulsină*. Mai tîrziu s-a observat că emulsina hidrolizează multe glicozide naturale (care, după cum s-a mai arătat, sînt β -glicozide; v. pag. 215). În 1894, E. Fischer a observat că emulsina hidrolizează β -metil-glucozida, sintetizată de el, nu însă α -metil-glucozida; aceasta este însă hidrolizată de maltază, o enzimă care hidrolizează și dizaharida maltoza (v. pag. 215).

Din aceste observații s-a dedus că enzimele pot servi pentru identificarea legăturilor α -sau β -glicozidice. Aplicarea metodei presupune firește o cunoaștere exactă a activității preferențiale a diferitelor enzime pentru zaharurile asupra cărora acționează, adică a ceea ce se numește *specificitatea enzimelor*.

Cercetarea acestei probleme prezintă unele dificultăți datorită, pe de o parte, faptului că enzimele de diferite proveniențe se comportă diferit față de acelaș substrat, pe de altă parte că extractele enzimaticice conțin adesea mai multe enzime cu specificități diferite. Așa de ex., deși activitatea emulsinei din migdale este aceea de β -glucozidază, această enzimă mai hidrolizează și β -galactozide, α -galactozide, α -manozide, L-arabinozide și β -D-xilozide. Din faptul că, în cursul unor operații de purificare, activitatea față de unele dintre aceste substraturi crește dar scade față de altele, s-a dedus că emulsina este un amestec de mai multe enzime.

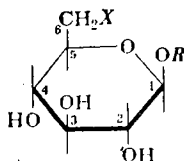
Lucrîndu-se cu enzime sau mai exact cu extracte enzimaticice purificate s-a ajuns totuși la unele generalizări, care pot fi astfel rezumate (după Willstaetter, R. Kuhn, Weidenhagen, B. Helferich) :

1. Glicozidazele sînt specifice față de configurația α sau β a atomului glicozidic : cele care hidrolizează α -glicozide sînt inactice față de β -glicozide și invers.

2. Glicozidazele active față de piranozide sînt inactice față de furanozide și invers. (De fapt se cunoaște o singură furanozidază, invertaza, despre care se va vorbi mai jos).

3. Natura agliconului (grupa R din formula următoare) este fără influență asupra activității enzimei. Înlocuirea agliconului schimbă numai viteza de reacție fără a suprima reacția.

Aceasta coincide cu observația că toate glicozidele naturale, deși atît de deosebite prin agliconii lor, sînt hidrolizate de β -glicozidază (v. pag. 272). Dizaharidele fiind niște glicozide în care agliconul este un rest de monozaharidă, enzimele care hidrolizează glicozidele hidrolizează și oligozaharidele dacă sînt respectate primele două condiții de specificitate de mai sus. (De aceea termenul de glicozidaze este preferabil celui de oligaze).



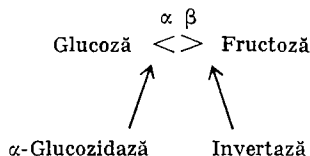
4. Substituirea grupelor HO, de la C^2 , C^3 și C^4 (prin grupe metil sau p -toluen-sulfonil) suprimă activitatea enzimei. Substituirea grupei OH la C^6 (X în formulă) nu schimbă decît viteza de reacție la β -glicozidaze. (La α -glicozidaze, orice modificare a restului de zahar, de la care emană legătura glicozidică, pare să paralizaze activitatea enzimei). Nu numai substituirea grupelor OH de la atomii C^2 , C^3 și C^4 , ci și modificarea configurației acestor atomi suprimă reacția enzimatică; într-adevăr nu sînt hidrolizabile prin enzime decît glicozidele monozaharidelor aparținînd tipurilor naturale (seria D). β -Glucozidaza din emulsină hidrolizează însă β -galactozide care se deosebesc de β -glucozide numai prin configurația dela C^4 .

Celobioza, gentiobioza și lactoza sînt hidrolizate de emulsină, care precum s-a mai spus hidrolizează și β -glicozide simple (pag. 215); aceste trei dizaharide conțin deci legături β -glicozidice (lactoza este o β -galactozidă; hidroliza ei se datorește activității β -galactozidazice a emulsinei, semnalată mai sus). Maltoza este hidrolizată de α -glicozidaza (maltaza) din drojdia de bere și aceea din sucii intestinal care hidrolizează și α -metil-glucozida; maltoza conține deci o legătură α -glucozidică, în concordanță cu puterea ei rotatorie foarte mare. (Pe de altă parte, maltaza din bobul de orz încolțit hidrolizează numai maltoza și este fără acțiune asupra altor α -glucozide; această enzimă este deci o oligază cu specificitate absolută pentru maltoză.)

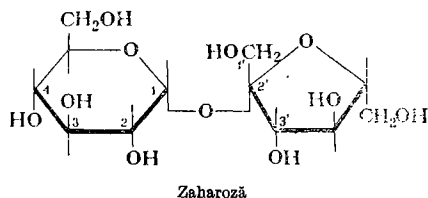
Un interes deosebit prezintă hidroliza prin enzime a zaharozei. Cercetarea a arătat că drojdia de bere conține două enzime capabile să hidrolizeze zaharoza. Una este α -glucozidaza din drojdie (maltaza) menționată mai sus; cealaltă se numește *invertază* (v. pag. 287) sau zaharază. Cele două enzime au putut fi separate (Willstaetter, 1932) și se pot obține relativ ușor soluții conținînd numai invertază sau numai α -glucozidază. α -Glucozidaza arată activitate optimă în soluție practic neutră (pH 6–7), în timp ce invertaza își manifestă activitatea maximă în medii acide (pH 4–5), unde activitatea α -glucozidazei este aproape nulă.

Faptul că zaharoza este hidrolizată de două enzime diferite, în condiții diferite, dovedește că fiecare enzimă acționează specific asupra unei singure legături, din cele două care compun legătura dicarbonilică. α -Glucozidaza acționează asupra legăturii glicozidice a moleculei de

glucoză, în timp ce invertaza atacă legătura glicozidică a fructozei (simbolul $\langle \rangle$ se referă la legătura dicarbonică, iar \rangle la legătura monocarbonică, v. mai departe):



Prin măsurarea rotației optice în cursul hidrolizei zaharozei cu α -glicozidază s-a observat că glucoza pusă în libertate mutaroteste în jos; se poate deci conchide că glucoza este legată α -glicozidic în molecula zaharozei. (Fructoza ce ia naștere concomitent cu glucoza în această hidroliză, suferă mutarotație atât de repede încît ea nu poate fi determinată.) S-a stabilit însă că invertaza (și anume așa-numita taka-invertază, din mucegaiul *Aspergillus oryzae*) care hidrolizează zaharoza, hidrolizează de asemenea β -metil-fructo-furanozida, dar nu hidrolizează β -metil-fructo-piranozida (Schlubach). Invertaza este, așadar, o enzimă specifică pentru forma furanozică a fructozei (o β -fructo-furanozidază), iar zaharoza este, prin urmare, o α -D-gluco-piranozido- β -D-fructo-furanozidă:

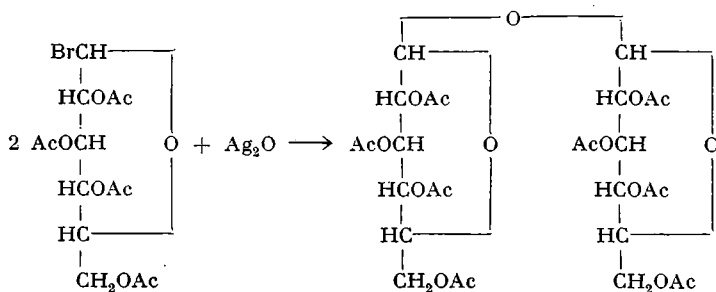


O confirmare importantă a acestei structuri a fost adusă prin determinarea spectrului de raze X al compusului molecular al zaharozei, $C_{12}H_{22}O_{11}$, $NaBr$, $2 H_2O$ (în care introducerea atomilor grei are numai scopul de a facilita determinarea unghiului de fază). S-a putut stabili că atomii de oxigen legați de C^1 și C^2 și cei legați de $C^{2'}$ și $C^{3'}$ au configurație *cis* și că inelul fructozei este furanozic.

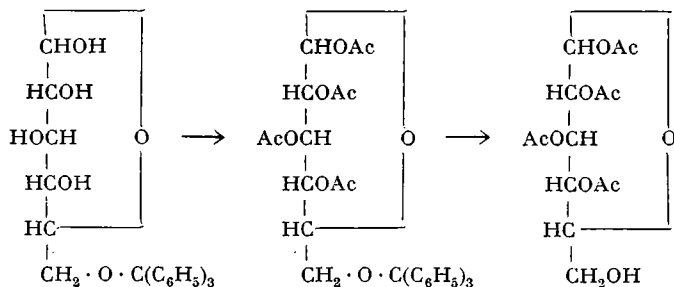
Sinteze chimice ale dizaharidelor. Deși structurile dizaharidelor sînt bine stabilite prin metodele discutate mai sus, s-au obținut multe confirmări interesante prin sinteză.

Prin tratarea aceto-brom-glucozei (pag. 230) cu oxid de argint (E. Fischer) sau a aceto-brom-glucozei cu 2,3,4,6-tetraacetat de D-glucoză și carbonat de argint (Schlubach) se obține octaacetatul de *izotrehaloză*,

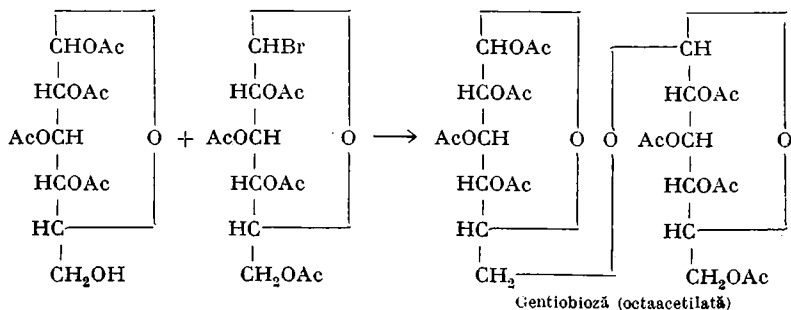
cu legătură $\beta\beta$ -dicarbonilică (trehaloza naturală are o legătură $\alpha\alpha$ -dicarbonilică, v. pag. 282) :



Sinteza *gentiobiozei* a fost realizată pe următoarea cale (Helferich, Reynolds și Evans): prin tratarea D-glucozei cu trifenil-clor-metan, în prezența piridinei, se eterifică numai hidroxilul de la C⁶. Ceilalți patru hidroxili din moleculă se acetilează apoi în mod normal și se elimină restul trifenil-metil (tritol) prin hidroliză cu o soluție de HBr în CH₃COOH. Se obține astfel 1,2,3,4-tetraacetil-glucoză :



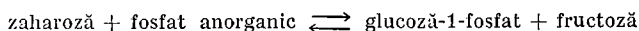
Prin condensarea acestui derivat, cu aceto-brom-glucoză, în prezența oxidului de argint, se obține octaacetil-gentiobioza, din care se izolează apoi gentiobioza, prin hidroliză :



O veche problemă a chimiei zaharurilor, *sinteza zaharozei*, a fost rezolvată în 1953 (R. U. Lemieux); 1,2-anhidro-3,4,6-triacetil- α -D-glucoza, încălzită împreună cu 1,3,4,6-tetraacetil-D-fructo-furanoză, dă octaacetatul zaharozei, din care s-a pus în libertate această dizaharidă prin hidroliză.

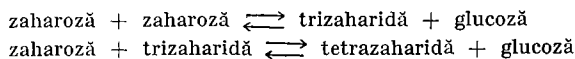
Sinteze enzimatice ale glicozidelor și dizaharidelor. Hidrolizele enzimatice ale glicozidelor și dizaharidelor sînt reacții reversibile. În consecință se pot realiza sinteze de glicozide și dizaharide, dacă se schimbă proporțiile reactanților în conformitate cu legea maselor (concentrații mari de monozaharidă și de alcool și mici de apă). Prin acțiunea α -glucozidazei din drojdie, asupra unei soluții concentrate de glucoză, se obține puțină maltoză (Croft Hill, 1898), iar prin acțiunea emulsinei asupra glucozei se formează gentiobioză, celobioză și alte dizaharide (Bourquelot, 1912). În mod similar au fost obținute α - și β -glucozidele alcoolilor inferiori prin acțiunea α -glucozidazei, respectiv a emulsinei, asupra soluțiilor de D-glucoză în acești alcooli (Bourquelot; C. N. Ionescu și I. Vintilescu).

Este probabil că organismele vii nu purced pe această cale, în sintezele lor, ci se folosesc de esteri ai monozaharidelor cu acid fosforic (v. și pag. 324). Asemenea sinteze au fost realizate și *in vitro*. Astfel bacteria *Pseudomonas saccharophila* conține o enzimă (fosforilază) care catalizează reacția:



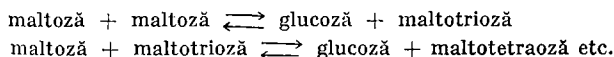
Reacția aceasta este reversibilă; lăsînd să acționeze enzima (izolată din bacterii și purificată) asupra unei soluții de 1-fosfat de α -D-glucoză și de fructoză, se obține zaharoză (Hassid și Doudoroff, 1944).

Reacția de *transfructozilare*, descoperită recent (Bacon; Dedonder, 1949), constă în transferul unui rest de fructo-furanoză de la compuși conținînd asemenea resturi, la o moleculă de zaharoză. Ca donori pot funcționa zaharoza sau poli-fructofuranoze (inulina), de ex.:

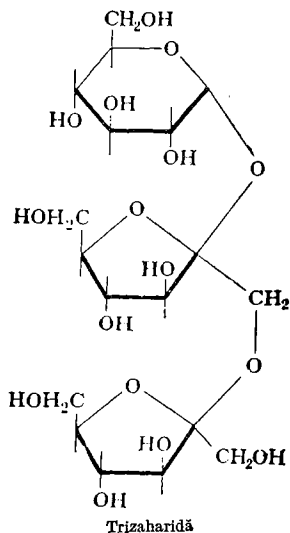


Trizaharida formată conține, cu mare probabilitate, un rest de fructo-furanoză legat de grupa CH_2OH din poziția 1 a restului de fructoză din zaharoză. Tetrazaharida are o structură similară. Enzimele care catalizează aceste reacții sînt invertaze izolate din anghinar, din mucegaiuri și chiar invertaza obișnuită din drojdie.

Se cunosc reacții similare de *transglucozilare*, cum este de ex. reacția ce are loc la acțiunea maltazei intestinale, o enzimă hidrolitică tipică, asupra maltozei. Se formează oligozaharide cu legături glicozidice 1,4, prin transferul unui rest de glucoză:



Pe calea aceasta multe microorganisme sintetizează polizaharide de tipul dextranilor, amidonului sau glicogenului. În reacțiile de acest tip în care nu intervin resturi de fosfat bogate



în energie, noua legătură glicozidică se formează pe socoteala energiei legăturii vechi care se desface.

Oligozaharide mai importante. *Zaharoza* (formula la pag. 281), cea mai răspândită dintre oligozaharide, se găsește în mai toate plantele; în cantități mai mari apare în sucii florilor, alături de monozaharide, apoi în sfeclică, în trestia de zahăr și în cocenii tineri de porumb. *Zaharoza* era cunoscută, în stare cristalină, în India, încă din anul 300 al e.n. A fost introdusă în Europa după 1492; a fost descoperită în sfeclică de Marggraf, în 1747.

Fabricarea zahărului. Se extrag întâi tăieții, obținuți prin mărunțirea sfeclei, fie proaspeți (procedeul rapid), fie uscați (procedeul Oxford), cu apă de 75–80°, în difuzoare, după principiul curentului contrar. Zahărul din celule difuzează în apă pînă ce tăieții nu mai conțin decît 0,2–0,4% zahăr. Tăieții epuizați servesc, după stoarcere, ca furaj.

Soluția brută obținută, tulbure și de culoare brună, cu 12–15% zahăr, se tratează cu var, spre a precipita acizii fosforic, oxalic și citric, precum și proteinele, apoi se saturează cu bioxid de carbon la cald, pentru a precipita calciul în exces. După filtrare se repetă saturarea și se tratează cu bioxid de sulf pentru decolorare.

Soluția clară obținută se concentrează în vid, operație în urma căreia o parte din zahăr cristalizează și este centrifugat. Lichidul mumă rămas, numit sirop verde, se evaporă din nou și dă o a doua cristalizare de zahăr mai puțin pur. Cel de al doilea lichid mumă, din care nu se mai pot obține cristale, numit *melasă*, mai conține încă 46–50% zahăr alături de betaină, aminoacizi și acizi organici. Melasa servește ca hrană pentru animale și la fabricarea alcoolului. Pentru recuperarea marilor cantități de zahăr din melasă s-au propus diverse procedee dintre care cel mai eficace este bazat pe utilizarea unor schimbători de ioni.

Zahărul brut se rafinează prin dizolvare în apă, decolorare cu negru animal sau C-activ, filtrare, evaporare-cristalizare și centrifugare.

Fabricarea zahărului din trestia de zahăr, mult mai rentabilă, nu folosește difuziunea ci presarea, prin care se obține un suc bogat în zaharoză.

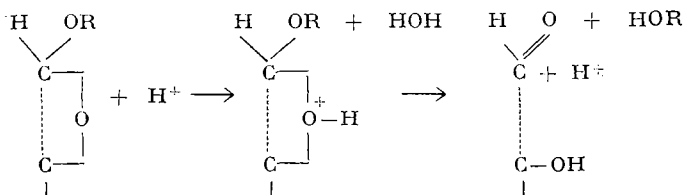
Zaharoza este ușor solubilă în apă, din care formează cristale mari, monocline (forma A, p. t. 185°; altă formă cristalină, B, obținută din metanol, are p. t. 170°). În alcool este greu solubilă. În soluție apoasă zaharoza este dextrogiră: $[\alpha]_D^{20} = +66,5^\circ$. Determinarea concentrației zaharozei în soluțiile apoase se face polarimetric. După cum s-a arătat mai sus, zaharoza conține o legătură dicarbonilică: în consecință nu este reducătoare și nu dă osazonă.

Sub influența acizilor, chiar a celor mai slabi ($\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$), zaharoza se hidrolizează dînd D-glucoză și D-fructoză. D-Fructoza fiind puternic levogiră (v. pag. 248), iar zaharoza și D-glucoza slab dextrogire, soluția devine levogiră după hidroliză ($[\alpha]_D = -20^\circ$), de unde numele de *inversie*, care se dă acestei hidrolize, și acela de *zahăr invertit*, atribuit amestecului celor două monozaharide (miere artificială, înlocuitor pentru glicerină).

Hidroliza zaharozei are loc, în soluție diluată, după ecuația reacțiilor de ordinul I (reacție pseudo-unimoleculară, v. I, pag. 125). Această reacție constituie un exemplu clasic, adesea cercetat (începînd cu Wilhelm, 1850), de reacție unimoleculară. Procesul se urmărește pe cale polarimetrică, prin măsurarea scăderii rotației dextrogire.

Inversia zaharozei prin acizi este o cataliză specifică prin ioni de hidrogen (I, pag. 173). Viteza reacției este proporțională cu concentrația ionilor de hidrogen. Mecanismul probabil al inversei zaharozei și al tuturor hidrolizelor de oligozaharide și glicozide este următorul: în prima fază se adăunează un ion de hidrogen la atomul de oxigen al punții oxidice. Produsul de adăune

reacționează apoi bimolecular cu apa, regenerând protonul. Monozaharidele apar în forma carbonilică, dar trec, cu viteză mare în cea piranozică :



Hotăritoare pentru viteza generală a reacției este adăptia inițială a protonului, la atomul de oxigen.

Viteza reacției de hidroliză a zaharozei este mult mai mare decit a celorlalte dizaharide, anume este de cca. 1000 de ori mai mare decit a celobiozei. Faptul acesta se datorește ciclului i furanozic din molecula zaharozei și dovedește că hidroliza atacă mai întâi atomul de oxigen al inelului, așa cum s-a formulat mai sus.

Privitor la hidroliza zaharozei prin enzime v. pag. 286.

Hidroxilii din zaharoză au un caracter puțin mai acid decit hidroxilii alcoolici obișnuiți : cu baze de felul hidroxidului de calciu sau de stronțiu, zaharoza formează alcoxizi (zaharați) insolubili în apă.

Maltoza (v. structura și unele însușiri la pag. 282) a fost identificată în multe plante, dar totdeauna în cantități mici, fără însemnătate practică. Forma cristalizată obișnuită este monohidratul formei β ; p. t. 102—103°. Maltoza se obține industrial pe scară mare, prin hidroliza enzimatică a amidonului (pag. 321) și servește ca intermediar în fabricarea berei și a etanolului (I, pag. 357). Enzima care scindează maltoza în glucoză (pag. 286), α -glicozidaza sau *maltaza*, se găsește în drojdia de bere, în salivă, în sucule pancreatic și în cel intestinal. Maltoza este fermentată ușor de drojdie.

Celobioza, p. t. 225° (forma β) (v. structura și unele însușiri la pag. 284) se obține sub formă de octaacetat prin acetoliza celulozei cu anhidridă acetică și acid sulfuric (Franchimont, 1879). Deacetilarea octaacetatului reușește cel mai bine, după metoda elegantă a lui Zemplen, amestecând soluția sa în cloroform, cu o soluție de puțin sodiu metalic într-un exces de metanol. Sub acțiunea catalitică a metoxidului de sodiu are loc transesterificare (I, pag. 656), cu formare de acetat de metil și de celobioză liberă.

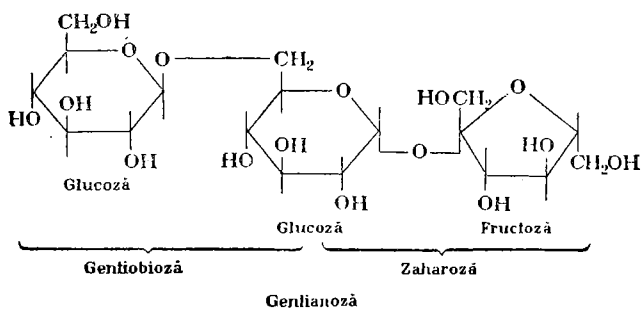
Celobioza nu este fermentată de drojdie; ea este scindată în două molecule de glucoză, de către β -glicozidaza din emulsină. Animalele superioare nu pot folosi celobioza ca aliment din lipsa unei enzime capabile să o hidrolizeze. Melcii, omizile, viermii și multe microorganisme posedă o *celobiază*, precum și o enzimă care hidrolizează celuloza la celobioză (*celulază*), ceea ce permite acestor viețuitoare să digereze celuloza.

Lactoza, o galactozido-glucoză reducătoare (v. structura și unele însușiri pag. 284) cristalizează la temperatura camerei în forma α (monohidrat, p. t. 202°; $[\alpha]_D + 85^\circ \rightarrow 55^\circ$), iar peste 93° în forma β (anhidră, p. t. 252°;

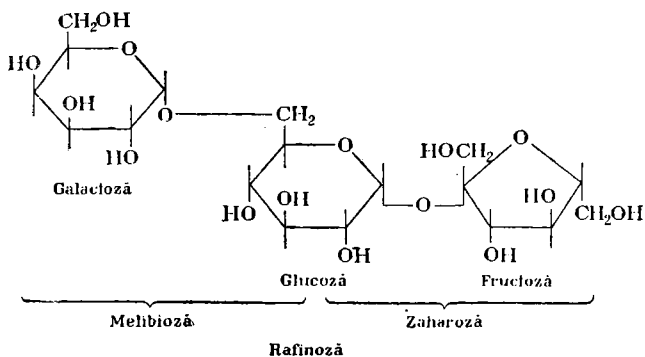
$[\alpha]_D + 35^\circ \rightarrow 55^\circ$). Lactoza este conținută în lapte în concentrație de 4–6% și se izolează prin concentrarea zerului. Formează cristale mărunte, nisipoase, abia dulci. Lactoza se formează în glanda mamară din D-glucoza singelui, care suferă deci o inversie sterică la unul din atomii asimetrici. Lactoza nu este fermentată de drojzii decât după o acomodare de mai multe generații; este însă transformată ușor în acid lactic de bacilii lactici.

Trizaharide și tetrazaharide. În natură se găsesc puține tri- și tetrazaharide, dintre care vom menționa aici câteva.

Gentianoza este o trizaharidă nereducătoare izolată din gențiana galbenă și din alte specii de gențiane. Structura se poate deduce din acțiunea enzimelor, căci emulsina desprinde o moleculă de glucoză și dă zaharoză, iar invertaza elimină fructoză și dă gentiobioză:

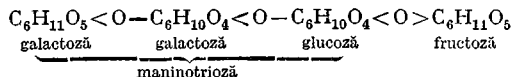


Rafinoza, de asemenea o trizaharidă nereducătoare, a fost izolată din semințele de bumbac și din sfeclă, se obține însă cel mai bine din melasă, în care se concentrează în cursul fabricării zahărului. Prin hidroliză totală rafinoza dă câte o moleculă de galactoză, glucoză și fructoză. Invertaza o transformă în dizaharida melibioză și în fructoză; emulsina (care acționează în acest caz prin α -galactozidaza pe care o conține) desprinde restul de galactoză și dă zaharoză. Melibioza a fost studiată prin metodele folosite în clasa dizaharidelor, ajungându-se la o structură analogă cu a gentiobiozei (legătură α -glicozidică 1-6, între galactoză și glucoză). De aici rezultă pentru rafinoză, structura:



Stahioza este o tetrazaharidă, singura mai bine cunoscută până azi; se găsește în tuberculele de *Stachys tubrifera*, în fasole, în soia, în trifoiul roșu și în mazărice. Stahioza este nereducătoare și dă, prin hidroliză cu invertază, D-fructoză și trizaharida maninotrioză. Aceasta are însușiri reducătoare și trece, prin hidroliză cu acizi diluați, în D-glucoză și în două molecule de

D galactoză. Grupa reducătoare se află în restul de glucoză. Stahioza are deci următoarea structură :



D. POLIZAHARIDE

Hidrații de carbon care alcătuiesc grupa polizaharidelor se caracterizează prin structura lor macromoleculară. Datorită ei, aceste combinații sînt amorfe, formează solutii vîscoase, iar unele dintre ele arată o mare rezistență mecanică.

Polizaharidele sînt extrem de răspîndite în natură, mai ales în vegetale. Celuloza este, dintre toate combinațiile organice, aceea care se întîlnește în cele mai mari cantități pe glob.

Prin hidroliză, polizaharidele se transformă în monozaharide. Se găsesc în natură polizaharide compuse din hexoze, din pentoze și din derivați ai celor dintii. Cele mai însemnate sînt cele două polizaharide derivînd de la D-glucoză, *celuloza* și *amidonul*. Se mai întîlnesc, în vegetale, polizaharide compuse din D-galactoză, D-manoză și D-fructoză, care poartă numele generic de *galactozani*, *manani* și *fructozani*. Pentozanii cei mai răspîndiți sînt *xilanii* și *arabani*. *Pectinele* conțin o polizaharidă alcătuită din resturi de acid galacturonic. Mult răspîndite în natură, sînt și unele polizaharide compuse din două sau mai multe monozaharide diferite.

Nu toate polizaharidele au aceeași funcțiune în plantă : unele servesc ca *rezerve* de hidrați de carbon pentru embrion sau chiar pentru planta însăși. Printre acestea se numără amidonul și fructozanii. Alte polizaharide, numite „de schelet”, au rolul de a conferi *soliditate mecanică* organelor în care se găsesc. Cea mai importantă dintre acestea este celuloza.

Celuloza

Celuloza se găsește în vegetale de cele mai multe ori în formă de *fibre*. Ea este intim amestecată cu cantități variabile de materii străine (incruste), anume cu alte polizaharide, cu lignină, grăsimi, rășini și cu substanțe minerale. Îndepărtarea acestor materii străine nu este posibilă fără o modificare, mai mult sau mai puțin înaintată, a celulozei. Cea mai pură celuloză este aceea din fibrele vegetale textile, cum sînt perii semințelor de bumbac, fibrele din tulpina de ramie (crescînd în Asia Orientală) și fibrele de in.

Pentru prepararea celulozei pure se pornește de la bumbac, al cărui conținut în celuloză trece de 90%. Bumbacul se spală în condiții blînde cu săpun, apoi cu hidroxid de sodiu și se albește cu hipoclorit de sodiu. Dacă se urmărește izolarea celulozei într-o stare cit mai apropiată

de cea naturală, se evită, în operațiile de purificare, întrebuintarea agenților oxidanți, și chiar tratarea cu hidroxid de sodiu se execută în absența oxigenului din aer, care, în aceste condiții, vatămă molecula celulozei.

Celuloza „pură” conține 99,8% celuloză insolubilă în hidroxid de sodiu de 17,5% (numită α -celuloză, v. pag. 308). Puterea reductoare față de soluția Fehling este minimă (cantitatea de cupru, în grame, redusă de 100 g celuloză, „indicele de cupru”, este de 0,17). Această celuloză conține totuși încă 0,26% cenușe.

Despre celuloza din lemn v. pag. 306.

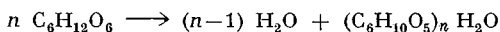
Structura celulozei. Faptele pe care se sprijină structura admisă astăzi, a celulozei, se pot rezuma astfel :

1. Prin hidroliză cu acid clorhidric suprasaturat, celuloza se desface aproape cantitativ (96,5%), în D-glucoză (Willstaetter). Se poate admite, deci, că această polizaharidă este compusă numai din resturi de D-glucoză.

2. Prin hidroliză în condiții deosebite, tot cu acid clorhidric, se formează, alături de glucoză, o dizaharidă, *celobioza*, o trizaharidă, *celotrioza*, o tetrazaharidă, *celotetraoza*, precum și o oligozaharidă mai înaltă probabil o hexazaharidă (Zechmeister). Aceste combinații cristalizate (celodextrine) sînt, fără îndoială, fragmente ale macromoleculii primitive de celuloză. Puterea rotatorie mică a acestor compuși este o indicație pentru legătura β -glicozidică dintre resturile de glucoză care le compun.

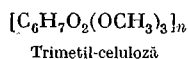
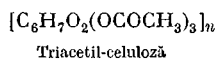
Celuloza suferă, prin tratare cu anhidridă acetică și clorură de zinc sau acid sulfuric, o acetoliză ducînd la *octaacetil-celobioză* (v. pag. 291). Această combinație se obține cu un randament de 40% față de cantitatea teoretic posibilă. Dacă se ține însă seamă de faptul că o parte din octaacetil-celobioză este acetolizată mai departe, în timpul formării ei din celuloză, dînd pentaacetil-glucoză, randamentul real de celobioză trece de 60%. Afară de aceasta se mai formează și derivații acetilați ai celotriozei și ai celotetraozei. Celobioza se formează, din celuloză, și sub influența unei enzime, celulaza (v. pag. 306).

3. Formula empirică a celulozei este $C_6H_{10}O_5$. Faptul că celuloza nu se topește la încălzire, ci se descompune, apoi caracterul coloid al soluțiilor acestei substanțe sînt semnele unei structuri macromoleculare. Ne putem imagina deci molecula de celuloză rezultată din împreunarea unui număr mai mare de molecule de glucoză, prin eliminare de apă :



Cum n (gradul de polimerizare) este mare, molecula de apă din formula de mai sus nu poate fi decelată cu ajutorul analizei elementare, așa că formula celulozei este destul de exact redată prin : $(C_6H_{10}O_5)_n$.

4. Fiecare rest $C_6H_{10}O_5$, al moleculei de celuloză, provine dintr-o glucoză, conține trei grupe OH alcoolice. Aceasta se deduce din faptul că celuloza se poate transforma într-un triacetil-derivat, într-un trimetil-

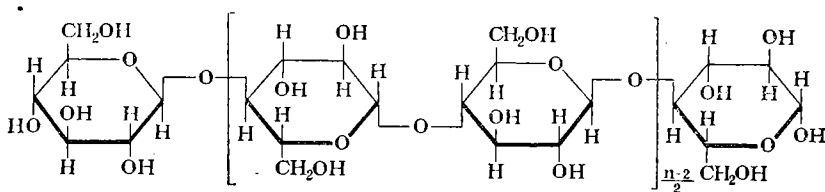


derivat și în alți esteri și eteri. Și acești compuși au structură macromoleculară, căci nu se topesc la încălzire, ci se carbonizează când sînt încălziți peste 300°.

5. Prin hidroliza trimetil-celulozei, cu acizi, se obține 2,3,6-trimetilglucoza, la fel ca din octametil-maltoză (pag. 282) și din octametil-celobioză.

În celobioză, care se formează, după cum s-a arătat mai sus, la hidroliza celulozei, cele două resturi de glucoză sînt conținute în forma piranoică, și sînt unite prin legături β -glicozidice și anume un rest de β -D-glucoză este legat de hidroxilul din poziția 4 a celuilalt rest de D-glucoză. În oligozaharidele mai înalte, obținute prin hidroliza celulozei, resturile de glucoză sînt împreunate în același mod. În consecință se poate admite că toate resturile de glucoză, din macromolecula celulozei, sînt unite între ele în pozițiile 1,4, prin legături β -glicozidice. Faptul a fost confirmat și prin analiza cinetică a hidrolizei, care a arătat că toate legăturile dintre resturile de glucoză sînt de aceeași natură, sînt deci legături β -glicozidice, ca în celobioză. Maltoza se hidrolizează de două ori mai repede decît celobioza. Dacă celuloza ar conține legături α -glicozidice, acestea ar putea fi ușor recunoscute.

Din toate acestea rezultă că celuloza este compusă din *macromolecule filiforme*, în care resturile de D-gluco-piranoză sînt unite β -glicozidic, în pozițiile 1,4, prin atomi de oxigen, și sînt deci rotite, unul față de altul, cu 180° (Haworth, Freudenberg):



Macromolecula celulozei

6. La stabilirea acestei formule a contribuit, în mare măsură, analiza celulozei cu raze X (P. Scherrer, R. O. Herzog, 1920; R. Polanyi, 1921; interpretare: O. L. Spensler și W. H. Dore, 1926; K. H. Meyer și H. Mark). Cu tot aspectul ei amorf, celuloza se comportă, față de razele X, ca o substanță cristalină. Celula elementară a rețelei cristaline este străbătută de cinci macromolecule. Dimensiunile celulei elementare sînt indicate în fig. 15. Perioada de identitate, în sensul lungimii fibrei (b) este de 10,3 Å și corespunde lungimei unui rest de celobioză, ținîndu-se seamă de forma scaun a inelelor din resturile de glucoză (O. Hassel).

Spectrul de raze X este interpretat cel mai bine (după K. H. Meyer și L. Misch, 1937) prin ipoteza că macromoleculele vecine paralele din fibră sînt orientate alternativ în sens opus, așa cum se arată în fig. 15.

O confirmare prin altă metodă a acestei orientări alternante a macromoleculor lipsește pînă astăzi.

Celulozele din cele mai diferite plante au spectre de raze X identice.

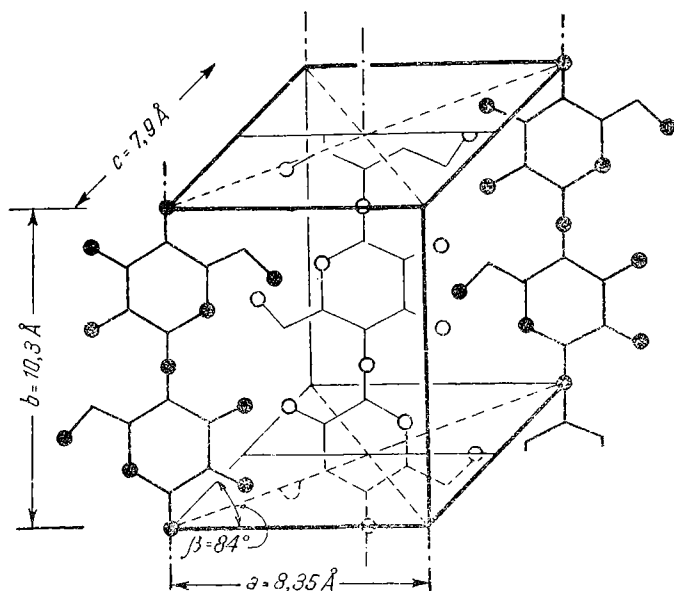


Fig. 15. Representarea spațială a celulei elementare a celulozei (după Meyer și Misch).

Spre deosebire de cristalele combinațiilor cu molecule mici obișnuite, care cuprind o singură sau mai multe molecule în celula elementară, macromolecula celulozei nu este conținută într-o singură celulă elementară, ci se prelungește prin multe celule.

Prin metoda razelor X nu se poate determina lungimea macromoleculor celulozei. Acestea au lungimi inegale și sînt astfel repartizate în fibră, încît marginile lor nu sînt situate într-un plan și deci nu dau naștere unor pete de interferență în spectrul de raze X.

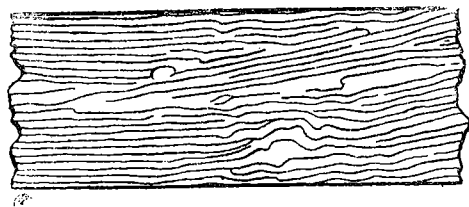


Fig. 16. Schemă reprezentînd porțiuni cristaline, cu orientare paralelă a macromoleculor și porțiuni amorfă, în fibra de celuloză.

Din cercetarea spectrelor de raze X mai rezultă că macromoleculele compuse din resturi de glucoză, descrise mai sus, nu sînt așezate paralel pe toată lungimea lor, ci numai în anumite regiuni numite *cristalite*. În alte regiuni macromoleculele au o așezare neregulată, amorfă, lăsînd goluri între ele (v. fig. 16).

După cum petele din spectrul de raze X sînt nete sau difuze se poate deduce gradul de orientare, mai mult sau mai puțin avansat, al macromoleculor. Controlul acesta este important, de ex. în fabricația mătăsii de viscoză, în care, variind condițiile, se pot realiza orientări mai mult

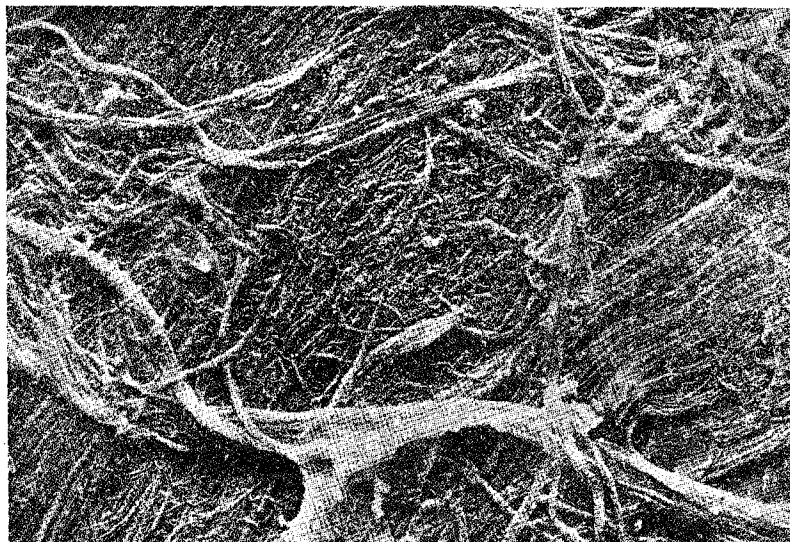


Fig. 17. Fotografia cu microscopul electronic a unei fibre unice de bumbac umbrită cu crom și mărită de 23 500 ori.

sau mai puțin avansate ale macromoleculor. Cu cât orientarea este mai bună, cu cât regiunile paralele, cristalitele, reprezintă un procent mai mare din totalul fibrei, cu atât rezistența mecanică a fibrei este mai bună (v. pag. 302).

Se admite că mai multe cristalite (numite și *microfibrile* sau *miceli*) formează o *fibrilă*; aceasta este componenta vizibilă la microscop a fibrei. Fig. 17 este reproducerea unei fotografii, obținută cu microscopul electronic (mărire 23 500 ori), a unei fibrile de celuloză.

7. *Determinarea gradului de polimerizare.* Odată stabilit modul în care sînt construite macromoleculor, mai este necesar, pentru exacta cunoaștere a structurii celulozei, să se determine numărul de resturi de glucoză, $C_6H_{10}O_5$, ce fac parte din macromoleculă, adică gradul de polimerizare, n . (Deși celuloza rezultă dintr-o reacție de policondensare, se utilizează și în cazul ei termenul de *grad de polimerizare*, prin analogie cu polimerii vinilici, v. I. pag. 214). Gradul de polimerizare se poate afla din greutatea moleculară, prin împărțirea ei la greutatea unui rest $C_6H_{10}O_5$, care este 162.

În orice determinare de greutate moleculară trebuie să se țină seamă de faptul important că macromoleculele celulozei native (ca de altfel ale celor mai multe combinații macromoleculare naturale sau sintetice) nu sînt egale între ele. Mai mult încă decît celuloza nativă, celuloza tratată prin diverse procedee tehnice (dizolvare urmată de precipitare, albire etc.) și la fel derivații celulozei (esterii, eterii) sînt amestecuri compuse din macromolecule construite după același principiu, dar de lungime diferită, deci neomogene în ce privește gradul de polimerizare (*combinații polidisperse*). Prin metodele pentru determinarea greutății moleculare se măsoară deci *greutăți moleculare medii* și, din acestea, se calculează *grade de polimerizare medii*.

Metodele pentru determinarea greutății moleculare la compușii macromoleculari au fost expuse în alt loc (I, pag. 226).

Metoda presiunii osmotice, deși cea mai sigură pentru astfel de determinări, nu este aplicabilă direct în cazul celulozei, fiindcă membranele semipermeabile utilizate în această metodă sînt de obicei tocmai membrane de celuloză (celofan), ce nu pot fi puse în contact cu dizolvanții celulozei. Metoda aceasta este însă de mare utilitate pentru stabilirea etaloanelor necesare în metoda viscozității.

Metoda viscozității, introdusă de Staudinger, se bazează pe relația simplă dintre viscozitatea intrinsecă $[\eta]$, a soluției de celuloză, și greutatea moleculară (M):

$$[\eta] = K_m M$$

sau pe alte relații empirice asemănătoare.

Viscozitatea soluțiilor de celuloză se determină ușor, cu o aparatură simplă. Se lucrează fie cu o soluție de celuloză în reactivul de oxid cupric și amoniac, „soluția cuproxam” (v. pag. 304), fie, după o metodă mai nouă, cu o soluție de oxid cupric în etilen-diamină.

Pentru aplicarea metodei trebuie să se cunoască constanta K_m . Aceasta se află pornindu-se de la un derivat al celulozei solubil într-un dizolvant nepolar. Se determină greutatea moleculară a acestui derivat prin metoda osmotică și apoi se prepară, *din aceeași mostră de celuloză*, o soluție în cuproxam și se determină viscozitatea acesteia. Cunoșcîndu-se M , constanta K_m rezultă din ecuația de mai sus. Derivatul de celuloză, folosit în această operație de determinare a constantei, trebuie să fie obținut firește printr-o reacție în care nu se modifică gradul de polimerizare, n , al celulozei. Dacă se iau anumite precauții, condiția aceasta este îndeplinită de trinitratul de celuloză, ale cărui soluții în acetonă se pretează bine la determinări osmotice.

Operațiile acestea au fost efectuate pe numeroase celuloze naturale și tehnice. În tabela 11 se indică o serie de astfel de determinări (după H. Mark și colaboratori, 1953). (Valorile constantei K_m , ale soluțiilor în CuO-Et.diam., ce rezultă din aceste determinări, prin comparație cu greutățile moleculare determinate osmotic la nitrații respectivi, sînt: $8,07 \cdot 10^{-3}$ pentru n pînă la 300 și $6,4 \cdot 10^{-3}$ pentru $n = 300-3000$).

Metoda viscozității (bazată indirect pe determinări osmotice) este metoda cea mai mult utilizată în tehnică, pentru determinarea greutății moleculare a celulozei.

Tabela 11

Greutăți moleculare și grade de polimerizare, ale unor celuloze tehnice

	Greutate moleculară		Grad de polimerizare <i>n</i>
	Osmotic cu trinitrat de celuloză în acetonă	Viscozimetrie cu celuloză în CuO-Et.diam.	
Mătase viscoză	34 000	18 600	115
Linters, tratat ¹⁾	54 000	29 000	180
Mătase viscoză	80 000	43 000	265
Mătase (cord) p. anvelope	90 000	49 000	300
Mătase (cord) p. anvelope	137 000	74 000	460
Linters tratat ¹⁾	165 000	89 000	550
Celuloză din lemn	194 000	105 000	650
Celuloză din lemn, 91,5 α	240 000	130 000	800
Celuloză din lemn, 94,5 α	270 000	146 000	900
Linters	292 000	158 000	975
Celuloză din lemn, 99 α	300 000	162 000	1000
Celuloză din lemn, specială	375 000	203 000	1250
Linters pentru acetilare	430 000	232 000	1430
Linters	530 000	286 000	1765
Bumbac pentru nitrare	700 000	378 000	2330
Linters neînălbit	810 000	438 000	2700
Linters neînălbit	1 000 000	541 000	3330

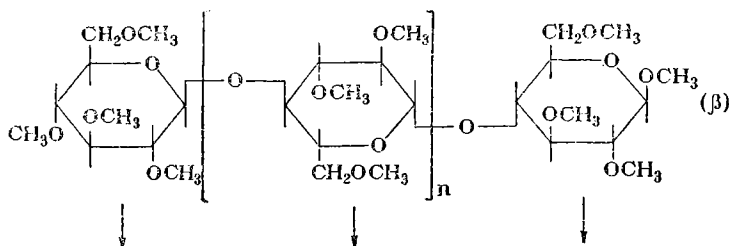
¹⁾ recuperat din alcali-celuloză maturată. Prin *linters* se desemnează fibrele scurte (1–5 mm), inapte pentru scopurile textile dar adecvate pentru prelucrare chimică, ce însoțesc fibrele normale (30–50 mm) pe fructul bumbacului.

Alte două metode fizice, *metoda difracției luminii* (Debye) și *metoda ultracentrifugării* (Svedberg și Gralen) au fost de asemenea aplicate la determinarea greutății moleculare a celulozei. Metoda ultracentrifugării duce la valori ale greutății moleculare mult mai mari decât cele obținute la aceleași mostre de celuloză prin metoda viscozității. Cauza acestor divergențe este încă nelămurită; este posibil ca în soluția folosită în determinările cu ultracentrifuga să se producă asociații moleculare, ce nu au loc în soluțiile foarte diluate, utilizate de metoda viscozimetriei.

Metodele chimice, pentru determinarea greutății moleculare, prezintă un deosebit interes, fiindcă fac posibilă o verificare a rezultatelor metodelor fizice.

Metoda grupelor marginale (Haworth, 1928) pornește de la celuloză complet metilată. Din formula (pag. 295) se vede că toate resturile de glucoză din moleculă conțin trei grupe OH alcoolice, cu excepția restului de glucoză de la marginea nereducătoare a moleculei, care conține patru grupe OH. Prin hidroliza acidă a celulozei complet metilate se va obține deci, alături de multă 2,3,6-trimetil-glucoză, puțină 2,3,4,6-tetrametil-glucoză (restul de glucoză de la marginea reducătoare a moleculei dă tot

trimetil-glucoză, căci grupa CH_3 de la hidroxilul glicozidic se elimină la hidroliza acidă):



2,3,4,6-Tetrametil-glucoză 2,3,6-Trimetil-glucoză 2,3,6-Trimetil-glucoză + CH_3OH

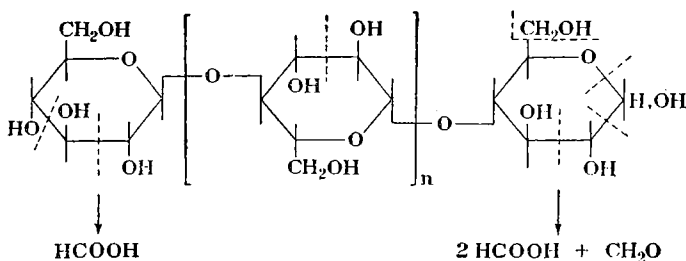
Din proporția de tetrametil-glucoză, față de trimetil-glucoza formată, se poate ușor calcula gradul de polimerizare al celulozei inițiale.

Metoda a fost aplicată întâi la o trimetil-celuloză preparată dintr-un acetat de celuloză tehnic, obținându-se 0,6% tetrametil-glucoză. De aici rezultă, pentru trimetil-celuloza inițială, gradul de polimerizare cca. 200, o valoare plauzibilă pentru un material tehnic de acest fel. Încercările de a extinde metoda la celuloză nativă au arătat la început că nu se obțin cantități dozabile de tetrametil-glucoză. S-a admis de aceea că macromoleculele de celuloză au structură ciclică, fără grupe marginale. În realitate celuloza naturală are o greutate moleculară mult mai mare decât se crezuse la început și prin urmare procentul de tetrametil-glucoză formată este foarte mic (abia 0,05% la o celuloză cu gradul de polimerizare 2000). Perfecționându-se tehnica de determinare a tetrametil-glucozei, prin folosirea metodei cromatografiei pe hârtie, s-a reușit punerea în evidență a grupelor marginale chiar la celuloze cu greutate moleculară mare (McGilvray, 1953). Greutățile moleculare determinate astfel sînt compatibile cu cele măsurate osmotic și viscozimetric. Din aceste lucrări reiese deci că macromoleculele celulozei au catene liniare neramificate și neciclice.

S-au făcut încercări de a determina grupele aldehydice (semiacetalice) de la marginea reducătoare a macromoleculii de celuloză, utilizînd de ex. titrarea cu iod în soluție alcalică (v. pag. 222). Rezultatele obținute au fost în general nesatisfăcătoare din cauza unor reacții secundare.

Toate metodele pentru determinarea greutății moleculare a celulozei care folosesc soluții bazice (cum sînt soluții cuproxam sau soluții de hidroxid de sodiu; în metoda metilării) suferă mult din cauza intervenției oxigenului din aer, care produce o rupere a macromoleculilor. De aceea, la aplicarea acestor metode, se lucrează într-o atmosferă de gaz inert.

Tot în categoria metodelor chimice pentru determinarea greutății moleculare se clasează metoda oxidării cu acid periodic. În timp ce toate resturile macromoleculii sînt atacate de acest oxidant (fiindcă au două grupe OH vecine), numai grupele marginale dau acid formic și anume grupa nereducătoare o moleculă, iar grupa reducătoare două (aceasta din urmă mai dă naștere și unei molecule de formaldehidă) (v. pag. 226). Prin dozarea acidului formic se poate deci aprecia mărimea macromoleculii:



O celuloză, cercetată pe această cale, a arătat gradul de polimerizare 1000 (Hirst, 1945).

8. *Discuția structurii celulozei.* După cum se vede, un număr mare de fapte dovedesc că celuloza este compusă din macromolecule filiforme, construite din resturi de D-gluco-piranoză, unite β -glucozidic prin pozițiile 1,4, în modul formulat la pag. 295. Gradul de polimerizare al celulozei naturale este de cel puțin 3000 (v. pentru bumbac (linters) tabela 11). Valori similare au fost găsite la fibrele de in, iută și ramie. Ținând seamă de dimensiunile celulei elementare (fig. 15, pag. 296), o macromoleculă cu acest grad de polimerizare are, în stare întinsă, lungimea de $1,5\mu$ și ar putea fi văzută la microscop, dacă nu ar fi atât de subțire.

Un alt fapt important, ce se desprinde din tabela pag. 299, este marea variație a greutatei moleculare la diferitele celuloze. Termenul *celuloză* nu desemnează deci un compus unitar, ca în cazul substanțelor pure obișnuite, ci o categorie de substanțe cu molecule construite după același principiu, dar variind considerabil prin mărimea lor.

Existența unui număr mare de celuloze, deosebite prin gradul lor de polimerizare, se explică prin ușurința relativă cu care se rup macromoleculele celulozei. O asemenea rupere se poate realiza chiar numai prin mijloace mecanice (de ex. prin ultrasunet sau în moara coloidă, în care fibra de bumbac este pulverizată pînă la particule de $0,1\mu$ și chiar mai mici). Degradarea celulozei se produce însă mai ușor prin mijloace chimice, anume prin acțiunea acizilor sau prin oxidare.

Acizii produc o micșorare considerabilă a gradului de polimerizare al celulozei, prin hidroliza legăturilor glucozidice dintre resturile de glucoză. În condiții controlate, se pot obține produși de diverse mărimi. Astfel, prin tratarea celulozei cu un acid de o anumită concentrație, de ex. cu acid sulfuric normal, la temperatură constantă (53°), se obțin produși de hidroliză (hidroceluloze, v. pag. 304), cu grade de polimerizare cu atât mai mici, cu cît acțiunea acidului a fost mai lungă (Staudinger):

Timp în ore:	0	1	6	24	120	1200
Grad de polimerizare, n :	1710	790	445	270	175	150

Se obține astfel o serie polimer-omoloagă de celuloze (v. I, pag. 226).

În diferitele reacții chimice sau procedee tehnice în care celuloza este tratată cu acizi, sau în care vine în contact simultan cu baze tari și cu oxigen molecular de ex. în cursul albirii cu o soluție bazică de hipoclorit (bazele singure nu hidrolizează legăturile glicozidice din celuloză) se produc ruperi ale macromoleculelor, cu o scădere corespunzătoare a gradului de polimerizare. Aceasta explică existența unei varietăți atât de mari de celuloze. (Celuloza din lemn are grade de polimerizare mai mici decît celuloza din bumbac și in, din cauza tratamentului energetic la care este supusă în cursul fabricării).

Celulozele cu grade de polimerizare diferite se deosebesc prin anumite însușiri fizice ale lor, de ex. prin rezistența mecanică, imbibarea cu dizolvanți și solubilitate. Însușirile chimice nu sînt influențate decît puțin

de mărimea macromoleculii; seriile polimer-omoloage se aseamănă deci, în această privință, cu seriile omoloage obișnuite.

Însușiri fizice și reacții. 1. Celuloza nu are punct de topire; încălzită în absența aerului se carbonizează; încălzită sub presiune redusă, în anumite condiții, suferă depolimerizare, trecând în glucozan (pag. 232).

2. *Rezistența mecanică* mare, la rupere, este o calitate a fibrelor de celuloză, esențială pentru funcțiunea lor în plantă și pentru utilizarea lor ca materie primă pentru textile. Această rezistență este determinată, în primul rând, de lungimea macromoleculilor, în al doilea rând, de orientarea lor paralelă. Macromoleculele sînt unite între ele, în fibrile sau, în orice caz, în porțiunile cu orientare paralelă ale fibrei (în cristalite, v. pag. 296), prin legături de hidrogen între grupele HO. Aceste legături transversale față de axa fibrei sînt slabe dar numeroase, așa că acțiunea lor se însumează; ele contribuie la rezistența mecanică generală a fibrei, împiedicînd alunecarea macromoleculilor unele în raport cu altele. Mătasea artificială este mai puțin rezistentă la tracțiune, decît fibra de bumbac naturală, nu numai din cauză că macromoleculele ei sînt mai scurte, dar mai ales din cauză că aceste macromolecule sînt orientate paralel pe porțiuni mai puțin extinse decît în fibra naturală.

Celulozele degradate, cu grad de polimerizare mai mic decît 100, au caracter de hemicoizi (I, pag. 227); ele nu pot forma fibre sau filme. Cînd n are valori între 200 și 500, rezistența la tracțiune se mărește mult; cînd n are valori între 500 și 700, rezistența se mărește numai puțin. Celulozele cu $n > 700$ au aproape aceeași rezistență la tracțiune ca fibrele naturale cu grad de polimerizare mare. Din cauza aceasta nu se fabrică fibre artificiale cu n mai mare decît 500 (ceea ce de altfel ar prezenta dificultăți din cauza viscozității mari a soluțiilor respective). Cele mai multe fibre artificiale au grade de polimerizare cuprinse între 250 și 500.

3. *Imbibare și dizolvare.* a. O însușire neașteptată a celulozei este completa ei insolubilitate în apă (și în alți dizolvanți). Marele număr de atomi de oxigen din moleculă (cîte trei grupe HO alcoolice și doi atomi O cu funcție de eter, la fiecare rest de glucoză) ar fi dimpotrivă un motiv pentru a prevedea o mare solubilitate în apă, prin analogie cu alți compuși polihidroxicili.

Insolubilitatea în apă este o consecință a numărului mare de legături de hidrogen dintre macromolecule. Apa nu este capabilă să rupă aceste legături și să solvateze hidroxiliile macromoleculilor, formînd cu ei alte legături de hidrogen. S-a arătat în alt loc (I, pag. 229) că dizolvarea substanțelor compuse din macromolecule filiforme este precedată de o imbibare sau umflare, în cursul căreia macromoleculele se înconjură cu molecule de dizolvanț și se depărtează progresiv unele de altele pînă ajung să se miște liber în soluție. Din comportarea celulozei rezultă că apa nu poate efectua o asemenea imbibare nelimitată a celulozei.

La celuloză, apa produce numai o *imbibare limitată*. Păstrate în aer de umiditate normală, fibrele de celuloză absorb apă în proporție de 7—8% din greutatea lor. Cantitatea de apă absorbită crește la 22—24% cînd aerul este saturat cu vapori de apă. Celuloza este deci higroscopică.

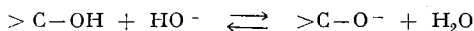
Această imbibare provoacă o mică creștere a diametrului fibrei, lungimea rămânând neschimbată. Cum spectrul de raze X, al celulozei imbibate cu apă, este identic cu al celulozei uscate, este evident că moleculele de apă nu pătrund în interiorul cristalitelor ci se fixează numai la partea exterioară a lor și ajung cel mult pînă în regiunile amorfe, mai puțin compacte, ale fibrei (v. fig. 16). Fixarea coloranților se produce tot numai pe suprafața exterioară a cristalitelor și în regiunile neparalele ale fibrei.

b. Soluțiile de hidroxid de sodiu produc o imbibare a fibrei de celuloză mult mai puternică decît apa, dar tot limitată. S-a dovedit (prin spectre de raze X) că soluțiile de hidroxid de sodiu mai concentrate decît 10% pătrund și în interiorul cristalitelor („imbibare intramicelară”).

Pe acest fenomen se bazează procedeul tehnic al *mercerizării*. Fibra de bumbac puternic întinsă (spre a evita scurtarea produsă de umflarea excesivă) se tratează cu o soluție de hidroxid de sodiu de cca. 17%, care cauzează o imbibare puternică. După aceea, hidroxidul de sodiu se îndepărtează complet prin spălare cu apă.

Fibra mercerizată este lucioasă și fixează mai bine apa (30–50%) și coloranții decît fibra inițială. Prin operația mercerizării, celuloza se transformă în *hidrat-celuloză* (v. mai jos).

c. Între soluția concentrată de hidroxid de sodiu și celuloză se produce o reacție în care se formează *celuloză sodată* („alcali-celuloză”). Fără îndoială reacția este o neutralizare :



iar celuloza sodată are caracterul unui alcoxid, căci ea reacționează cu sulfatul de metil și cu sulfura de carbon întocmai ca alcoxizii obținuți din alcoolii simpli (v. I, pag. 402 și pag. 709). S-a stabilit că celuloza sodată, ce ia naștere în aceste condiții, are compoziția : 1 mol $C_6H_{10}O_5$: 1 mol NaOH. Cu apă, în exces, celuloza sodată suferă hidroliză, ca orice alcoxid, regenerînd celuloza (sau mai exact hidrat-celuloză).

Faptul că soluția de hidroxid de sodiu imbibă mult mai tare celuloza decît apa curată se explică prin aceea că anionul format, fiind macromolecular, nu se poate deplasa liber în soluție. De aceea, cationul Na^+ , atras de anion, pătrunde printre macromolecule (echilibru Donan). Concentrația anionilor, în lichidul de imbibare, devine mai mare decît în soluția exterioară ; în consecință și presiunea osmotică din acest spațiu este mai mare, ceea ce are ca rezultat un aflux de molecule de apă din afară. Prin aceasta macromoleculele se depărtează unele de altele, fibra se umflă.

d. Dacă volumul cationului este destul de mare sau cationul este puternic hidratat sau, în sfîrșit, gradul de polimerizare al celulozei este mic, imbibarea progresează într-atît încît macromoleculele pierd contactul unele cu altele, se dizolvă. Unele baze cuaternare de amoniu, cum sînt hidroxidul de dibenzil-dietil-amoniu (Hess) și hidroxidul de tetraetil-amoniu (Lieser), cu cationi voluminoși (nu însă hidroxidul de tetrametil-amoniu, cu volum mai mic) dizolvă celuloza nativă.

Celulozele degradate (cu grad de polimerizare n sub 300) se dizolvă chiar în NaOH 2,5 normal, rece (la cald solubilitatea scade mult din cauza

deshidratării cationului). Hidroxidul de litiu, cu un cation mai puternic hidratat decât al hidroxidului de sodiu și deci cu volum mai mare, dizolvă celuloze până la n cca. 470 (Staudinger):

e. Dizolvantul clasic al celulozei, *soluția cuproxam*, se obține prin dizolvarea hidroxidului cupric, $\text{Cu}(\text{OH})_2$, într-o soluție concentrată de amoniac (Schweizer, 1857). Această soluție conține hidroxid tetraminocupric, $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]^{2+} + 2 \text{HO}^-$, care este o bază puternică. Dizolvarea celulozei în acest reactiv, precedată de o imbibare puternică, este datorită cel puțin în prima fază tot volumului mare al cationului. Amoniacul poate fi înlocuit prin unele amine (pag. 298). Prin diluarea acestor soluții cu apă sau prin neutralizare cu acizi diluați ele precipită hidrat-celuloză. Sînt indicații experimentale că se formează un complex între cupru și două grupe HO vecine ale resturilor de glucoză din celuloză, dar structura exactă a acestor complexi nu este cunoscută.

f. Mai trebuie adăugat că nu numai bazele, ci și oxii-acizii anorganici concentrați, ca acidul fosforic, acidul sulfuric și soluția de clorură de zinc, imbibă puternic și dizolvă celuloza. Totodată se produce degradare hidrolitică rapidă (mai înceată la acidul fosforic). Așa de ex., prin tratarea hîrtiei cu acid sulfuric conc., celuloza se imbibă mult și o parte din ea se hidrolizează dînd celuloze cu grade de polimerizare mici, hemicoloide, cleioase, care, după spălarea acidului cu apă, lipesc fibrele de celuloză între ele. Se obține astfel o hîrtie translucidă, impermeabilă, pergamentul. Cartonul imbibat cu o soluție de clorură de zinc, apoi presat puternic și spălat cu apă, dă naștere, în mod asemănător, unui material dur și rezistent, *fibra vulcan*, întrebunțat la fabricarea de geamantane și roți dințate.

Dacă se prelungeste acțiunea acidului sulfuric conc. sau a clorurii de zinc asupra celulozei, aceasta se dizolvă. Prin precipitare cu apă se obțin celuloze cu grad de polimerizare mic și neunitar (hidroceluloze, v. și pag. 301).

4. *Hidrat-celuloză. Hidroceluloză. Oxicheluloză.* Numele (nepotrivit) de hidrat-celuloză se aplică celulozei precipitate din soluțiile ei bazice, despre care s-a vorbit mai sus, sau din viscoză (pag. 308), precum și bum-bacului mercerizat, adică unor materiale de cea mai mare însemnătate tehnică. Din punct de vedere chimic această celuloză regenerată se deosebește de cea naturală numai prin aceea că este puțin mai reactivă.

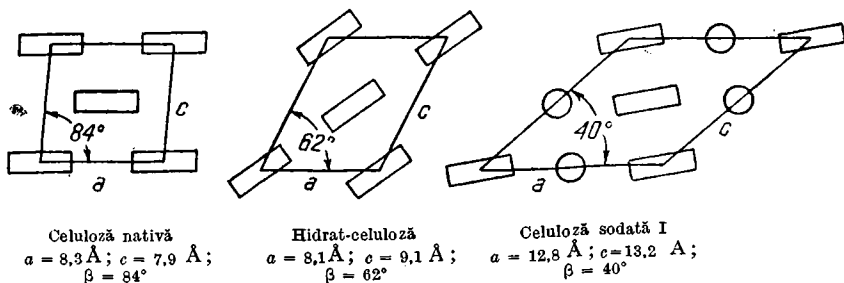


Fig. 18

Gradul de polimerizare este în general neschimbat sau numai puțin micșorat. Spectrul de raze X este însă diferit. În fig. 18 sînt reprezentate secțiuni transversale (analoge secțiunii a/c , din fig. 15, pag. 296) prin

celulele elementare ale celulozei native, ale hidrat-celulozei și ale celulozei sodate; se pot vedea deformările celulelor elementare (în figură, drept-unghiurile mici reprezintă cele cinci macromolecule dintr-o celulă elementară, iar cercurile ioni de sodiu).

Hidrat-celuloza se retransformă în celuloză când este încălzită cu apă sau cu glicerină, la 150—200°. De asemenea se obține celuloză, cu un spectru identic celei naturale, dacă hidroliza celulozei sodate se face cu apă caldă, în loc de apă rece. Raportul dintre celuloza nativă și hidrat-celuloză este deci acela de polimorfie cristalină, cea dintâi fiind forma stabilă.

Se numește, în tehnică, *hidroceluloză*, o celuloză degradată prin acțiunea acizilor (v. mai sus și pag. 301). Variind tăria acidului și durata acțiunii sale se pot obține hidroceluloze cu însușiri foarte diferite. Termenul de *oxiceluloză*, tot atât de imperfect definit, se aplică celulozei din fibre care au suferit alterări prin oxidație. Acestea se produc ușor mai ales în prezența bazelor (v. pag. 301), de ex. la albirea, obișnuită în tehnică, cu hipocloriți.

Acțiuni chimice minore pot produce o scădere considerabilă a gradului de polimerizare. Pentru a rupe o macromoleculă de celuloză (probabil între atomii 2 și 3 ai unui rest de glucoză) sînt necesari patru atomi de oxigen. Admițînd o celuloză cu gradul de polimerizare $n = 3000$ (gr. mol. = 486 000), se vede ușor că 64 g oxigen pot reduce la jumătate gradul de polimerizare a 486 kg fibră. Din cauza aceasta, modificările chimice suferite de celuloză, la trecerea în oxiceluloze sau în hidroceluloze, nu pot fi decelate prin metode analitice chimice. Ele pot fi însă ușor constatate prin metode fizico-mecanice, de ex. prin scăderea rezistenței la rupere etc.

3. *Derivați ai celulozei*. Celuloza formează eteri și esteri, ultimii atât cu acizi anorganici cît și organici. Mulți dintre ei au mare importanță tehnică, după cum se va arăta în paragraful următor.

Reacțiile prin care se formează acești derivați prezintă unele particularități. Cum fiecare rest de glucoză, din macromolecula de celuloză, conține trei grupe hidroxil, aceste grupe pot fi alchilate sau acilate total, dar și parțial, numai două sau una singură. Afară de aceasta, în asemenea reacții de substituție incompletă, grupele HO ce reacționează pot fi repartizate neuniform, de-a lungul macromoleculei sau a fibrei, ceea ce se întâmplă mai ales atunci cînd imbibarea fibrei solide cu reactantul lichid, înainte de reacție, nu a fost completă. Din cauza acestui caracter local al reacțiilor macromoleculare și fibrilelor de celuloză, pot exista mai multe tipuri de derivați funcționali, de ex. de nitrați de celuloză sau de metil-celuloze, după cum reacțiile de formare au fost mai mult sau mai puțin avansate.

La asemenea produși de acilare sau alchilare incompletă ai celulozei s-au observat unele anomalii aparente ale solubilității, care nu au putut fi explicate decît numai după cunoașterea structurii macromolecularelor de celuloză și a modului cum acestea sînt grupate în fibrile sau în microfibrile.

Astfel, la acetilarea blindă, progresivă, a celulozei se obțin produși din ce în ce mai solubili în apă, în loc ca solubilitatea să scadă, cum ar fi de așteptat din cauza împuținării grupelor hidroxil. Cînd substituția atinge proporția: o grupă acetyl la un rest de glucoză, produsul este complet solubil în apă. Dacă se continuă acetilarea, solubilitatea în apă scade; produsul diacetyl este insolubil în apă dar este solubil în acetonă. Maximul de solubilitate în acetonă se atinge

cînd proporția medie este 2,3 resturi acetil la un rest de glucoză. Triacetatul de celuloză, în sfîrșit, este insolubil în acetona, dar este solubil în cloroform. (Despre consecințele tehnice ale acestei comportări, v. pag. 310).

Pentru a înțelege fenomenul ne vom aminti că insolubilitatea celulozei se datorește orientării paralele a unui număr mare de macromolecule, în fascicule sau microfibrile, în care grupele hidroxil formează legături de hidrogen intermoleculare, devenind astfel inaccesibile solvătării prin dizolvant. Prin introducerea unei grupe acetil la fiecare rest de glucoză, macromoleculele capătă o formă neregulată, care face imposibilă orientarea lor paralelă. Pe de altă parte, ele posedă încă destule grupe hidroxil care, ne mai fiind blocate prin legături de hidrogen între ele, pot fi solvate de apă; de aceea, monoacetatul este solubil în apă. Pe de altă parte, macromoleculele triacetatului au iarăși o formă regulată, care permite o așezare paralelă, dar în cazul acesta ele nu mai sînt unite prin legături de hidrogen ci prin forțe van der Waals. Îmbibarea și solvatarea printr-un dizolvant potrivit, cum este cloroformul, devin acum posibile. În cazul intermediar, cînd macromoleculele sînt unite atît prin legături de hidrogen, cit și prin forțe van der Waals, dizolvantul cel mai eficient va fi un lichid, cum este acetona, ale cărei molecule pot dezvolta ambele tipuri de forțe de solvatare.

Un fenomen similar se observă și la eterii celulozei: astfel, o metil-celuloză cu 1,5 grupe metil la un rest de glucoză este solubilă în apă rece, în timp ce produsul complet metilat nu este solubil decît în cloroform sau în piridină.

Efecte de acest gen se observă și în cazul altor proprietăți fizice, cum este de ex. punctul de înmuiere. La etil-celuloză (un compus utilizat pentru fabricarea de lacuri) curba punctelor de înmuiere arată un minim cînd gradul mediu de substituție este de 2,3 grupe etil, la un rest de glucoză. La benzil-celuloze, punctele de înmuiere sînt mai scăzute decît la etil-celuloze, iar minimul apare la substituirea a două grupe benzil într-un rest de glucoză; grupa benzil, mai voluminoasă, produce tulburări mai mari în aranjarea paralelă a macromoleculelor decît grupa etil.

6. Enzima care hidrolizează celuloza, *celulaza*, nu se găsește în suc digestiv al animalelor superioare. De aceea, aceste animale nu pot utiliza celuloza pentru hrana lor (v. și pag. 294).

Celulaze se găsesc însă în suc digestiv al unor animale inferioare, cum este melcul, și în numeroase bacterii foarte răspîndite în natură. Unele dintre aceste bacterii trăiesc, în simbioză, în tubul digestiv al rumegătoarelor, unde hidrolizează o parte din celuloza conținută în hrană transformînd-o în acizi grași inferiori, folosiți de organismul gazdei ca hrană.

Merită să fie menționate și bacteriile care produc, prin enzimele lor, hidroliza și oxidarea marilor cantități de celuloză din plantele moarte, redînd atmosferei bioxidul de carbon necesar fotosintezei clorofilene. Rolul acestor bacterii de putrezire este foarte însemnat căci, în lipsa lor, s-ar acumula în natură, în scurtă vreme, cantități incomensurabile de celuloză și s-ar epuiza rezerva de bioxid de carbon din atmosferă.

Tehnologia celulozei și a derivaților ei. Celuloza este materia primă a numeroase și importante industrii. Unele dintre ele, cum sînt industriile textile, folosesc fibre naturale (bumbac, în, cînepă, iută etc.), supunîndu-le unor transformări mai mult mecanice. Altele, cum sînt fabricațiile fibrelor artificiale și ale esterilor celulozei, transformă celuloza pe cale chimică. Ne vom ocupa aici numai de acestea din urmă.

1. *Materia primă.* Ca materie primă, în industriile de prelucrare chimică ale celulozei, se utilizează mai ales *celuloza din lemn*, și mult mai rar bumbacul. S-a luat în considerație și folosirea celulozei din paie, din diferite ierburi și mai ales din staf (*Phragmites communis*).

Lemnul este un agregat compact de celule și de canale sau vase prin care circulă seva plantei. Aceste vase sînt construite din mai multe celule suprapuse, între care dispar pereții despărțitori (trahee). La conifere, vasele se compun din celule unice, alungite (traheide).

Celulele plantelor tinere sînt umplute cu protoplasmă, iar pereții lor, foarte subțiri, sînt constituiți din pectine (v. pag. 329). În plantele mature apar, în interiorul celulelor, mai multe membrane groase, aplicate ca o căptușeală pe perețele primar al celulei și care umplu, cu timpul, cea mai mare parte din spațiul celulei. Membranele acestea secundare sînt compuse din celuloză, lignină și din alte substanțe de însoțire ale celulozei, atît organice cit și anorganice,

numite *incruste*. Celulele „lignificate”, în modul acesta, nu mai conțin proteine decât în urme și sînt deci moarte.

În următoarea tabelă este redată compoziția procentuală a citorva specii de lemn uscat. Cifrele au numai o valoare relativă, deoarece separarea analitică a celulozei, de însoțitorii ei, nu se poate realiza perfect.

Tabela 12

Compoziția citorva specii de lemn

	Molid	Pin	Fag	Mesteacăn
Celuloză	57,8	54,2	53,5	45,3
Lignină	28,3	26,3	22,5	19,5
Pentozani (xilan)	11,3	11,0	24,9	27,0
Metil-pentozani	3,0	2,2	1,0	0,8
Pectine	1,2	1,1	1,7	1,6
Acid acetic	1,4	1,4	2,3	4,6
Proteine	0,7	0,8	1,0	0,7
Rășină, ceară, grăsimi	2,3	3,3	1,2	1,7
Cenușe	0,8	0,4	1,2	0,4

După celuloză, cea mai importantă componentă a lemnului este *lignina*, (v. pag. 311) o combinație aromatică, macromoleculară, amorfă, care umple toate spațiile din jurul fibrelor de celuloză, unindu-le într-un agregat rigid. Lignina joacă deci un rol comparabil cu al cimentului, iar celuloza cu al fierului, în betonul armat. În lemn se mai găsește întim amestecată cu celuloza, așa-numită „hemiceluloză”. Aceasta este un amestec complex de pentozani (xilan, araban), hexozani (manani, metil-pentozani), acid poliuronic (pectine) și gume vegetale (v. pag. 330), Prin hidroliza hemicelulozei din lemn de plop s-au izolat: D-xiloză, L-arabinoză, D-galactoză, L-ramnoză, acid D-galacturonic, o xilobioză, precum și fracțiuni acide cu greutate moleculară mai mare, nidentificate. Hemiceluloza se deosebește de celuloză prin solubilitatea ei ușoară în soluții diluate de hidroxid de sodiu.

Deși celuloza nu este legată chimic de lignină, ea nu poate fi separată ușor de aceasta: soluția cuproxam, de ex., nu dizolvă decât o mică parte a celulozei din lemn. Aceasta nu se poate obține liberă de celelalte componente ale lemnului, decât prin dizolvarea sau distrugerea ligninei. În laborator, celuloza din lemn se izolează, cel mai bine, cu o soluție apoasă de dioxid de clor, care nu oxidează decât puțin celuloza. Celulozele obținute pe această cale au grade de polimerizare (viscozimetrice) variind între 1200 (molid), 1300 (fag) și 1400 (plop). Ținînd seama de faptul că, în acest proces, se produce o degradare parțială a macromoleculor, se poate admite că celuloza are, în lemn, un grad de polimerizare de aceeași ordine de mărime ca în fibrele textile vegetale.

2. *Procedee tehnice pentru obținerea celulozei din lemn.* În practică se utilizează, pe scară mare, mai ales două procedee tehnice, unul lucrînd în mediu acid, altul în mediu bazic.

a. *Procedeeul cu bisulfid* constă în încălzirea sub presiune a lemnului, cojit și mărunțit, cu o soluție de sulfid acid de calciu. Se produce dezagregarea lemnului și se dizolvă toate componentele sale afară de celuloză. Soluția de bisulfid de calciu se prepară lăsînd să curgă apă peste piatră de var, în turnuri înalte, în contra-curent cu gaze de ardere conținînd dioxid de sulf. Soluția aceasta se pompează în „fierbătoare” căptușite cu cărămizi refractare sau mai bine cu oțel inoxidabil, avînd o capacitate de 200—300 m³, în care se află lemnul. Se încălzește cu aburi la 135—150° și 4—6 at, timp de 10—16 ore. Leșiile sulfite, care constituie un deșeu al acestei fabricații, conțin lignina sub formă de acizi lignin-sulfonici (v. pag. 312), în timp ce polizaharidele sînt hidrolizate pînă la monozaharide. Prin fermentarea leșiilor sulfite cu drojdii se obține etanol (6—10 litri la un m³ de leșie).

b. *Procedeeul cu sulfat* s-a dezvoltat dintr-un procedeu mai vechi de dezagregare a lemnului cu hidroxid de sodiu, în urma observației că un adaos de sulfură de sodiu (2% Na₂S, alături de 6% NaOH) mărește mult puterea de dezagregare a soluției. Fierberea are loc la 170—175° și

7—8 at și durează 4—6 ore. Rentabilitatea procedeeului se bazează pe regenerarea sodei din leșiile reziduale. Pentru aceasta leșiile, bogate în materiale organice, se concentrează întâi sub presiune redusă și apoi în cuptoare rotative, iar reziduul se arde în cuptorul unui generator de abur, obținându-se astfel toată energia și tot aburul necesar fabricației, care nu mai necesită un alt combustibil. În cursul arderii finale se adaugă sulfat de sodiu, pentru a completa pierderile normale de alcalii. Sulfatul de sodiu este astfel redus la sulfură. Sărurile topite rămase de la această ardere, și care conțin mult carbonat de sodiu, se caustifică, în mod obișnuit cu var stins.

Celuloza obținută prin procedeul sulfat este de culoare brună, în schimb are o mare rezistență mecanică și se utilizează de aceea pentru ambalaje (saci de hirtie). Un inconvenient al procedeeului cu sulfat este mirosul neplăcut al gazelor reziduale care conțin mercaptani.

Alte procedee de dezagregare, anume cu acid azotic, cu sulfid de sodiu (neutru) și cu clor au fost de asemenea aplicate pe scară industrială, fără să ajungă însă la o răspindire largă.

Celuloza brută, obținută prin aceste procedee, este albită cu hipoclorit de calciu sau cu clor.

Celuloza din lemn are o fibră mai scurtă decât cea din bumbac, anume 2,6—3,8 mm la molid și 0,7—1,7 mm la fag.

Celuloza din lemn este neomogenă în ce privește gradul de polimerizare. Metoda convențională, pentru controlul conținutului în celuloză cu grad de polimerizare mare constă în tratarea cu hidroxid de sodiu de 17,5%, pînă la imbiibiție. Partea insolubilă, numită α -celuloză, gradul de polimerizare mai mare decât aprox. 100. Din soluția alcalică se precipită, cu acid acetic, β -celuloza, un hemicoloid cu $n=10-100$; în soluție rămîne γ -celuloza, un amestec de oligozaharide cu $n<10$. Calitatea celulozei se apreciază după procentul de α -celuloză. Celuloza obținută prin procedeul cu sulfid conține 87—95% α -celuloză; cea obținută prin procedeul cu acid azotic conține 98% α -celuloză.

α -Celuloza din lemn are, după Staudinger, un grad de polimerizare de cca. 650 (procedeele cu sulfid sau sulfat), respectiv cca. 900 și, în unele fabrici, chiar 1200 (procedeul cu acid azotic) (v. și tabela pag. 299). În procedeele obișnuite de fabricare a celulozei din lemn, are deci loc o degradare înaintată a macromoleculilor.

Zaharificarea lemnului, în scopul întrebuințării ca aliment, a fost realizată industrial fie cu acid clorhidric suprasaturat (procedeul Bergius), fie cu acid sulfuric diluat (procedeul Scholler-Tornesch). După primul procedeu se obține glucoză pură cristalizată, după cel de-al doilea o soluție diluată de glucoză, care se poate fermenta pentru a obține alcool.

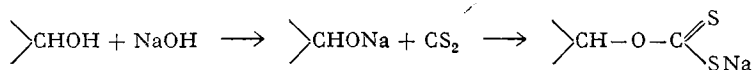
3. *Fabricarea fibrelor artificiale* este cea mai importantă dintre industriile bazate pe prelucrarea celulozei. Principiul tuturor procedeelelor de fabricație este același, anume: dizolvarea celulozei și comprimarea soluției, după filtrare, prin orificii fine, într-o baie în care celuloza se precipită (filare umedă). Firul încă semi-coagulat este alungit printr-un dispozitiv mecanic, ceea ce are ca rezultat o orientare paralelă mai bună a macromoleculilor și o creștere însemnată a rezistenței la tracțiune (pag. 302). Firul este apoi răsucit împreună cu alte fire și supus unei spălări și altor operații de finisaj.

În procedeele de fabricare ale mătăsii de acetat și a celei de nitrat de celuloză, care folosesc soluții de ester ai celulozei în dizolvanți organici volatili, filarea se poate face și în aer, în care caz coagularea firului are loc prin evaporarea dizolvanțului (filare uscată).

Procedeele pentru fabricarea mătăsii artificiale, aplicate industrial, sînt în număr de trei:

a. „*Mătasea de cupru*” se obține prin dizolvarea celulozei în soluție cuproxam și precipitarea într-o baie acidă, care conține și glicerină sau zahăr.

b. *Procedeul viscozei* (Cross și Bevan, 1893), cel mai răspîndit dintre procedeele pentru fabricarea mătăsii artificiale, pornește de la celuloză sodată, care se transformă, prin combinare cu sulfură de carbon, în *xantogenat de celuloză*, o sare-ester a acidului ditiocarbonic (I, pag. 709) solubilă în apă:



Celuloza se transformă în celuloză sodată prin tratare cu NaOH de 18%. După stoarcere, celuloza sodată este scămșoșată, în dezintegratoare mecanice, în contact cu aerul. În timpul acestei operații, numită *prematurare*, se produce o degradare oxidativă a macromoleculilor, în

care gradul de polimerizare se micșorează pînă la dimensiunea voită. O prematurare prea scurtă duce la soluții prea viscoase, ce nu se pot fila bine; o prematurare prea lungă are ca rezultat o micșorare prea înaintată a macromoleculor, deci o rezistență prea scăzută a mătăsii.

Celuloza sodată se transformă apoi, prin tratare cu vapori de CS_2 , în xantogenatul de celuloză sau *viscoză*, o combinație de culoare galbenă, solubilă în apă. În această reacție intră, în medie, un rest xantogenic la două grupe $C_6H_{10}O_5$; repartiția resturilor xantogenice, în macromoleculă, este neregulată. Grupele xantogenice sînt disociate electrolitic, așa că macromolecula de celuloză se transformă într-un macroanion polivalent, solubil în apă. Soluția de xantogenat de celuloză, foarte viscoasă, se conservă apoi în anumite condiții de temperatură (maturare), în care timp viscozitatea scade la început, apoi crește pînă se ating condițiile optime pentru filare. Dacă se prelungește maturarea peste acest moment, soluția se coagulează ireversibil. Reacțiile care se produc, în timpul maturării, nu sînt cunoscute în amănunt. În special este încă neexplicată scăderea inițială a viscozității; o micșorare a gradului de polimerizare nu se mai produce. Urcarea viscozității se datorește eliminării hidrolitice a unei părți din grupele xantogenice prin care macromolecula dizolvată se apropie de starea celulozei sodate. Baia de precipitare este compusă din acid sulfuric diluat (conținînd și săruri), care hidrolizează grupele xantogenice, regenerînd grupele OH. Firul de mătase de viscoză, rezultat, se compune deci din hidrat-celuloză.

c. *Mătasea acetat* se obține dintr-o soluție de acetat de celuloză în acetonă, prin procedeul filării uscate, sau al filării umede într-o baie de apă. Produsul obținut nu mai are nevoie de nici un tratament ulterior.

Din cele de mai sus reiese că mătasea, obținută în primele două procedee, are aceeași compoziție ca celuloza pură (este celuloză regenerată sau hidrat-celuloză), în timp ce mătasea acetat este un ester al celulozei. Gradul de polimerizare, la diversele specii de mătase artificială, este mai mic decît al materiei prime: la mătasea de cupru, 400—500; la viscoză, 250—400; la mătasea acetat 200—250. În consecință, și rezistența la tracțiune a mătăsii artificiale, mai ales în stare umedă, este mai mică decît a fibrelor naturale de celuloză (v. pag. 302). Mătasea artificială are un luciu mai mult „sticticos”. Grosimea firului variază între 10—40 μ (mătasea naturală este compusă din două fire lipite între ele, cu diametrul de 15 μ).

• *Celofibra* se obține din fire de mătase artificială, fabricate prin procedeul viscozei, tăiate scurt, uneori încrețite prin operații speciale și apoi toarse sub formă de fire, după procedeele obișnuite ale industriei textile de lînă sau bumbac.

Foi transparente de hidrat-celuloză, purtînd numele comercial de *celofan* sau *transparent*, se obțin din viscoză care, în loc să fie presată prin orificii, în fire, este trasă, sub forma unui film subțire, prin baia de precipitare.

4. *Nitratul de celuloză* (nitro-celuloza) se obține industrial prin tratarea celulozei (astăzi aproape numai a celulozei din lemn) cu un amestec de acid azotic și acid sulfuric. În modul acesta nu se realizează o esterificare completă a celor trei hidroxili ai celulozei, ci se obțin produși conținînd mai puțin azot decît corespunde teoretic trinitratului de celuloză (14,1%). În laborator se poate realiza o nitrare aproape completă, folosind ca amestec nitrant un amestec de acid azotic cu acid fosforic sau cu acid acetic și anhidridă acetică. După esterificare, produsul este supus procesului de stabilizare, constînd într-o fierbere îndelungată cu apă. Scopul lui este îndepărtarea excesului de acid mineral și probabil a unor produși nedefiniți, nestabili, dar cercetarea modernă cu raze X mai dă și o altă interpretare a procesului stabilizării.

Urmărirea reacției de nitrare, cu ajutorul spectrului de raze X, duce la rezultate interesante: în acid azotic (70%) celuloza se îmbibă puternic, dînd o combinație moleculară (sare de oxoniu, v. I, pag. 404), conținînd 1 mol HNO_3 la 1 rest $C_6H_{10}O_5$. Spectrul indică o rețea asemănătoare cu a celulozei sodate (fig. 18, pag. 304). Prin tratare cu apă, combinația trece în hidrat-celuloză. Celulozele nitate conținînd pînă la 8% N, au, după spălare cu apă, încă spectrul hidrat-celulozei. Numărul mic de grupe NO_2 (1,7 NO_2 la 1 rest $C_6H_{10}O_5$) nu este deci suficient pentru a modifica rețeaua cristalină. Celulozele nitate cu 10—13% N au un spectru neclar, rezultat prin suprapunerea a două rețele. La grade de nitrare mai înaintate apare un spectru nou, al trinitratului de celuloză. Dar și acest spectru este confuz și nu devine clar decît după „stabilizarea” descrisă mai sus. În această operație se produce o rearanjare a macromoleculor într-o rețea cristalină nouă, ceea ce explică probabil și stabilitatea chimică a noului produs. Constantele celulei elementare a trinitratului de celuloză sînt: $a=13 \text{ \AA}$; $b=25,6 \text{ \AA}$; $c=8,9 \text{ \AA}$ și β cca. 90° . După cum se vede, perioada de identitate, în lungul fibrei, cuprinde cinci resturi de glucoză și este mult deosebită de a rețelelor descrise la pag. 296 și 304.

În tehnică se fabrică două tipuri de nitrați de celuloză, cu conținut mare și cu conținut mic de azot. Nitro-celuloza cu procent mare de azot (12,5—13,4%, corespunzând la cca. 2,7 resturi NO_2 pentru 1 rest C_6) sau *fulmicotonul*, are încă aspectul fibros al celulozei inițiale. Produsul este solubil în acetonă, în acetat de butil, piridină și nitro-benzen. Pentru fabricarea pulberii fără fum, produsul acesta se malaxează cu eter, cu care se imbibă sau în care se dizolvă parțial, pînă la dispariția structurii fibroase (gelatinare).

Nitro-celuloza cu procent mic de azot (10—11,5% corespunzând la 2,1—2,3 resturi NO_2 pentru 1 rest C_6) numită colodiu, are proprietatea remarcabilă de a se dizolva într-un amestec de alcool și eter, deși nu este solubilă în nici unul dintre acești dizolvanți, ci numai se imbibă puternic în fiecare dintre ei. Solubilitatea se datorește faptului că eterul solvatează numai grupele NO_2 , iar alcoolul numai grupele OH, dar nici unul dintre acești dizolvanți singur nu poate despărți suficient macromoleculele spre a le permite trecerea în soluție, ceea ce amestecul realizează ușor. De asemenea colodiul se dizolvă în eterul metilic și etilic al glicolului (celosolv, I, pag. 405), o combinație care este simultan alcool și eter.

Colodiul formează cu camforul (o cetonă biciclică, v. acolo) o combinație moleculară (identificată ca atare prin spectrul de raze X), omogenă și termoplastică, fabricată în mari cantități sub numele de *celuloid* (30—40 părți camfor în 100 părți de celuloid). Celuloidul, cea mai veche materie plastică artificială cunoscută, servește la fabricarea filmelor fotografice și, amestecat cu materiale de umplură și coloranți, la fabricarea de obiecte uzuale, prin presare.

Lacurile de nitro-celuloză, remarcabile prin marea lor rezistență la lumină și intemperii, se fabrică din nitro-celuloză cu procent scăzut de azot și grad de polimerizare relativ mic (pentru a obține soluții puțin viscoase) folosind ca plastifianți, în locul camforului, ulei de ricin, ftalat de butil (I, pag. 661), fosfat de fenil sau de *o*-cresil (I, pag. 400) și rășini naturale, iar ca dizolvanți, esteri alifatici simpli (I, pag. 660), amestecați cu toluen și xilen.

5. *Acetații de celuloză* (acetil-celuloze) se obțin industrial prin acetilarea celulozei cu un amestec de acetanhidridă și acid acetic, în prezența acidului sulfuric sau a clorurii de zinc. Produsul rezultat din această reacție are un conținut procentual de acid acetic apropiat de al triacetatului de celuloză (62,5%). În reacție se produce o rupere înaintată a macromoleculelor; gradul de polimerizare al acetil-celulozei tehnice este de 200—350. Se pot obține și triacetați de celuloză cu grade de polimerizare mari (pînă la 1800, Staudinger) dacă, la acetilarea celulozei cu anhidridă acetică, se înlocuiește acidul sulfuric prin piridină. În acest caz, triacetatul de celuloză format nu se dizolvă în amestecul de reacție, ca în procedeul tehnic, și el este greu solubil și în ceilalți dizolvanți.

Triacetatul de celuloză tehnic, numit și *acetil-celuloză prima*, obținut în modul arătat mai sus, este solubil numai în cloroform, tetraclorură de carbon și piridină, și de aceea, nu are întrebuțări practice. Prin încălzirea acestui compus cu acizi diluați, el trece în *acetil-celuloza secundară* sau *celita*, cu însușiri mult deosebite. În noul produs a avut loc o rupere și mai înaintată a macromoleculelor și o hidroliză parțială a grupelor acetil. Conținutul în grupe acetil al celitei este de 50—57%; celita este deci un amestec de diacetat și triacetat de celuloză (diacetatul conține 47,8% acetil).

Spre deosebire de acetil-celuloza primară, celita nu este solubilă în cloroform, se dizolvă însă în acetonă și în amestecuri de alcool și benzen. Ea servește la fabricarea mătăsii de acetat, precum și a unor lacuri și filme, asemănătoare cu cele de nitro-celuloză. Are însușiri termoplastice și poate fi presată în forme, după amestecare cu plastifianți. Din cauza gradului de polimerizare mai mic, acești produși au o rezistență mecanică mai mică decît cei fabricați din nitrat de celuloză. În schimb nu sînt inflamabili (celuloid neinflamabil sau *celon*).

Se cunosc și esteri ai celulozei cu acizii formic, benzoic, cu acizi grași mai înalți și cu acizi sulfonici.

6. *Eterii celulozei*. O *metil-celuloză*, conținind în medie 1,5 grupe metil, la un rest $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$, se obține prin tratarea celulozei din lemn, sodate, cu clorură de metil, în vase închise sub presiune (de obicei în prezența unei mici cantități de oxid de etilenă, prin care se introduc și grupe hidroxi-etil — $\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{OH}$). Acest produs este solubil în apă rece și se precipită la încălzirea soluției. Se utilizează, sub numele de *tiloză*, ca apret în industria textilă.

Etil-celuloză și benzil-celuloză, cu grade de alchilare mai mari decît 2, se fabrică printr-un procedeu similar și servesc ca mase plastice și în industria lacurilor (v. și pag. 306).

Carboxi-metil-celuloza se obține prin tratarea celulozei sodate cu clor-acetat de sodiu și conține deci grupe CH_2COOH legate eteric, de atomii de oxigen ai celulozei. Produsul acesta servește pe scară mare, ca apret, aditiv în săpunuri și detergenți, în cosmetică (pastă de dinți) și în industria petroliferă, pentru schimbarea viscozității noroiurilor de sondă.

Lignina

Lignina, a doua componentă a lemnului, în ordinea importanței, după celuloză (v. tabela pag. 317), este greu de separat de celuloză, cu care este intim întretesută. Procedeele obișnuite se bazează pe hidroliza și solubilizarea celulozei cu acizi tari sau cu soluție cuproxam, după o prealabilă fibrare a pulberii de lemn cu acid sulfuric diluat, o operație care produce desigur și modificări în structura ligninei.

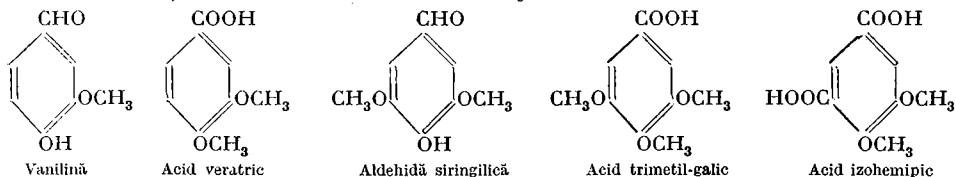
Lignina se prezintă ca o masă brună, amorfă, insolubilă în apă și în dizolvanții organici, în care este încă vizibilă constituția morfologică originală a lemnului. Aceste însușiri dovedesc structură macromoleculară.

Analiza elementară arată prezența elementelor C, H și O. O formulă brută nu poate fi indicată în mod cert. Prin analiză funcțională (metoda Zeisel; v. I, pag. 403) s-a găsit că lemnele coniferelor conțin 15–16% grupe metoxil, CH_3O , iar lemnele foioaselor (fag, arțar) 21–22% din asemenea grupe. Există deci cel puțin două feluri de lignină diferind cu specia botanică. Cel mai mult a fost cercetată lignina de brad și molid.

Analiza funcțională mai arată prezența unei grupe HO alcoolice și a unui oxigen aparținând unei legături eterice. Aceasta se rupe prin încălzire cu acid iodhidric la 150° (sau cu NaOH la 160°) punind în libertate o grupă HO fenolică, ce poate fi recunoscută prin metilare etc. De asemenea s-a dovedit prezența unei grupe HO fenolice, dar în proporție mică (0,6%).

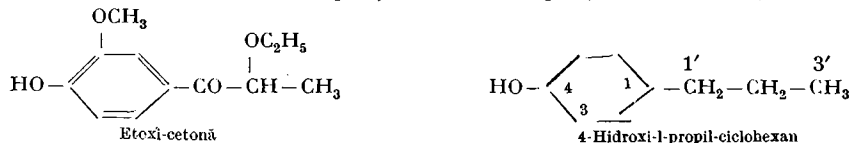
Se bănuia încă de mult că lignina ia naștere prin polimerizarea sau policondensarea unor molecule relativ simple, la fel ca ceilalți compuși macromoleculari găsiți în natură. Prin hidroliză nu se obțin însă asemenea „monomeri” ipotetici ai ligninei (așa cum se obțin ușor monozaharide din polizaharide), iar oxidarea provoacă ruperi mai avansate ale moleculei.

Prin oxidarea blindă a ligninei din lemn de brad (și în general din gimnosperme), în soluție alcalică (nitro-benzen sau oxid cupric și hidroxid de sodiu, la 160°) se obține *vanilină*, cu un randament ce poate ajunge pînă la 27% (K. Freudenberg). Din lignina foioaselor (și în general a angiospermelor) se formează, alături de vanilină, și *aldehidă siringilică*. Dacă se încălzește la 170° lignină de brad cu KOH de 70%, iar produșii obținuți se metilează cu dimetil-sulfat, și apoi se oxidează cu permanganat se obțin *acizii veratric* și *izohemipic*, cu randamente mari. Din lignina de foioase se obține în mod similar *acidul trimetil-galic*:

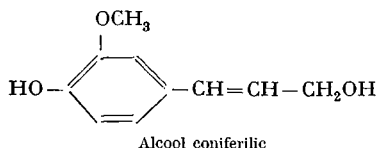


Se deduce de aici că lignina coniferelor conține un inel de guajacol (eter monometilic al pirocatehinei), iar lignina foioaselor un inel de eter 1,3-dimetilic al pirogalolului.

Grupa aldehidică respectiv grupa carboxil, din compușii de mai sus, provine dintr-o catenă mai lungă, prin rupere oxidativă. Sînt multe dovezi că această catenă are trei atomi de carbon. Astfel, prin încălzirea ligninei de brad, cu etanol și acid clorhidric, se obține o etoxi-cetonă cu formula de mai jos, iar lignina foioaselor, tratată la fel, dă o etoxi-cetonă similară, cu o grupă CH_3O suplimentară în nucleu (H. Hibbert). Hidrogenarea catalitică cu cromit de cupru, la 250° și 275° at, produce o saturare a nucleelor aromatice, o rupere reductivă a macromoleculor și o eliminare parțială a oxigenului, cu formare de 4-hidroxi-1-propil-ciclohexan, alături de doi dioli, unul cu HO în poziția 3, celălalt în poziția 3' (H. Adkins):

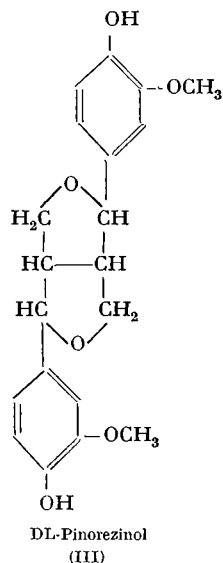
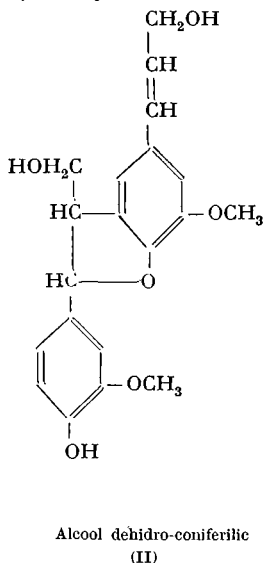
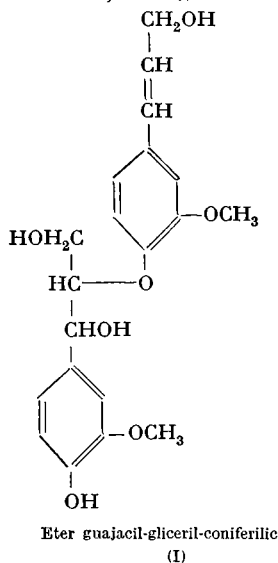


S-a tras de aici concluzia că macromolecula este formată din unități C_6-C_3 , în care un inel aromatic este legat de o catenă de trei atomi de carbon. Acestea conțin atomi de oxigen în pozițiile 3, 4 și 3' (iar la foioase și în poziția 5). Asemenea resturi de fenil-propan se întâlnesc într-un mare număr de produși vegetali, din familiile botanice cele mai diverse, ca de ex. alilfenolii din clasa eugenolului (I, pag. 408), apoi acizii cinamic, cafeic și ferulic și cumarinele înrudite cu aceștia (II, pag. 182). În rășinile de exudație ale coniferelor se găsesc mai mulți compuși numiți *lignani*, care provin, în mod evident, din împreunarea a două unități C_6-C_3 , prin catenele lor laterale. S-a dedus de aici că plantele cele mai diverse sintetizează numeroși compuși cu scheletul C_6-C_3 , care apoi se polimerizează



(R. D. Haworth, 1942). După o ipoteză mai veche (Klason, 1897) lignina de conifere ar proveni din *alcool coniferilic* (alcool *p*-hidroxi-*m*-metoxi-cinamic) prin polimerizare sau condensare. Acest alcool se găsește în sucii cambial ai coniferelor, sub forma glicozidei, *coniferina* (pag. 273):

Ipoteza aceasta a fost pe deplin confirmată prin lucrările lui K. Freudenberg (1920—1955). Prin tratarea alcoolului coniferilic cu o enzimă (*fenol-dehidrază*) izolată din ciuperci (dar care se găsește și în sucii cambial ai coniferelor) s-a obținut un produs de polimerizare amorf, identic în toate proprietățile sale cu lignina de conifere. Prin întreruperea la timp a acestei reacții au fost izolați trei „dimeri” formulați mai jos.

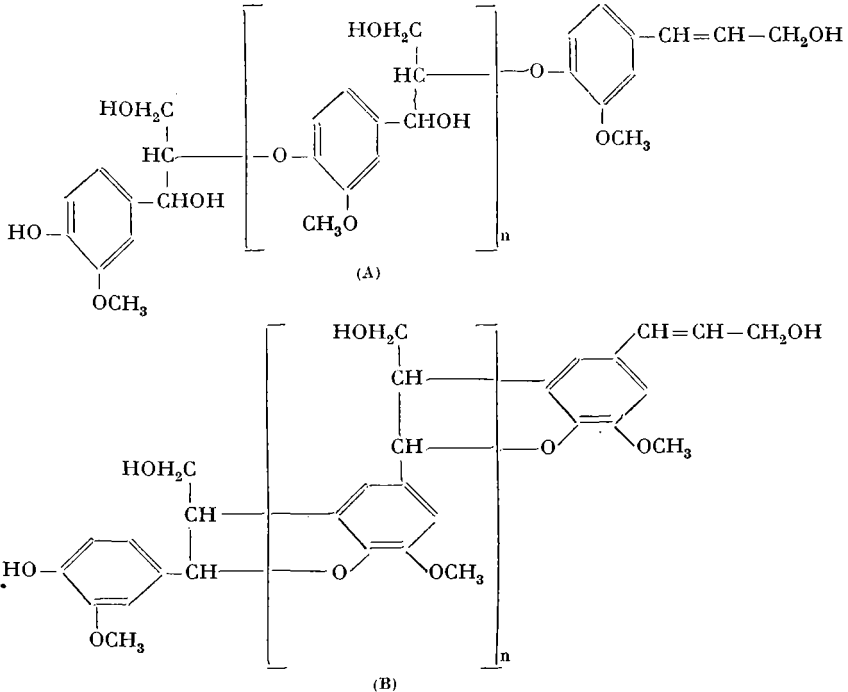


Compușii aceștia fiind fenoli se pot condensa mai departe cu alcool coniferilic în același mod în care două molecule din acest alcool se unesc între ele când dau naștere „dimerului” (I) sau (III). Cele două formule de la pag. 313, reprezintă structuri posibile ale unor porțiuni din macromoleculele ligninei de conifere (gr. molec. 2000—150 000).

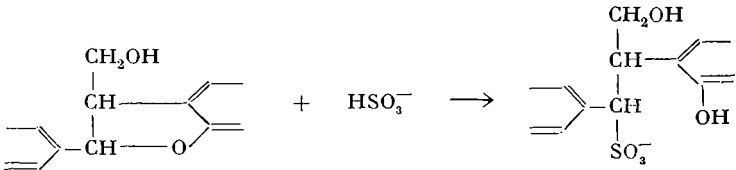
Rezultatele acestora ale lucrărilor sintetice au fost confirmate în mod strălucit prin încercări biologice. În primul stadiu, coniferina suferă hidroliză sub influența unei β -glicozidaze (care a fost identificată în cambium de la pag. 313, și liberează alcool coniferilic. Introducându-se în sucii plantei, printr-un procedeu special, coniferina marcată la grupa CH_2OH cu ^{14}C , s-a constatat (prin radioautograme) că atomul radioactiv se regăsește numai în păturile de celule în care are loc sinteza biochimică a ligninei. Pe de altă parte, injectându-se în plante β -glicozida vanilinei ^{14}C , s-a constatat că se formează o lignină de asemenea radioactivă. Planta are deci posibilitatea de a sintetiza coniferină din vanilină (v. pag. 273). α -Glicozidele analoge ale alcoolului coniferilic și vanilinei nu sint transformate de plantă în lignină.

Acidul izohemic, obținut prin degradarea ligninei în modul arătat mai sus, provine din structuri de tipul (II) respectiv (B). Lignina sintetică obținută în modul indicat mai sus de la

alcool coniferilic marcat conține grupa CH_2OH neschimbată ca în (II) respectiv (B), căci acidul izohemicip obținut prin oxidare nu este radioactiv, în timp ce formaldehida ce ia naștere din această grupă prin degradare cu acid sulfuric este radioactivă. Lignina din angiosperme se formează probabil după o schemă analogă celei de mai sus (A), prin polymerizarea *siringeninei* (alcool sinapic) a cărei glicozidă, *siringina*, a fost și ea identificată în plante (v. pag. 273).



Acidul lignin-sulfonic, care se formează prin fierberea ligninei sau lemnului cu soluții de bisulfid, și ale cărui săruri sînt solubile în apă, ia naștere cu mare probabilitate prin următoarea reacție :



Din analizele de sulf rezultă că acidul lignin-sulfonic conține o grupă sulfonică la 3-5 unități de alcool coniferilic.

Amidonul și glicogenul

Cea de a doua polizaharidă, după celuloză, cu răspîndire universală în regnul vegetal, este *amidonul*. Ca și celuloza, amidonul este compus numai din D-glucoză. Plantele își constituie în fructe, semințe și tubercule, rezerve de amidon, insolubil în apă, dar putînd fi ușor transformat în glucoză sau în derivații ai acesteia, prin reacții enzimatice.

Glicogenul (descoperit de Claude Bernard, 1855), mult asemănător amidonului ca structură, îndeplinește în organismul animal aceeași funcțiune ca acesta în organismul vegetal. Glicogenul este depozitat în ficat (până la 20%) dar se transformă prin hidroliză enzimatică în glucoză, care este transportată pe calea sîngelui în mușchi și în celelalte organe. Aici se refac mici rezerve de glicogen, care sînt apoi consumate în cursul activității acestor organe (pag. 257 și pag. 449).

Izolare. Aspect. Semintele plantelor conțin pînă la 70–80% amidon; conținutul tuberculelor este, în general, mai mic (16–19%, la cartofi cu 25% substanță uscată). Ca materie primă, la fabricarea amidonului, servesc de obicei cartofii sau făina de porumb; procedeul constă în spălare cu apă, care antrenează mai ușor amidonul decît celelalte componente.

Aspectul amidonului este mult deosebit de al celulozei. În loc de fibre, amidonul se prezintă sub formă de *granule*, a căror formă și mărime, caracteristică pentru fiecare specie vegetală (grîu, porumb, orez, cartofi, tapioca etc.) permite o ușoară indentificare la microscop. Diametrul granulelor este de 20–100 μ , după proveniență. Ele sînt construite din straturi, vizibile la microscop, depuse concentric în jurul unui nucleu de condensare. Granulele de amidon, privite prin microscopul de polarizație, între nicoli încrucișați, arată fenomenul birefringenții (cruce neagră). Cu ajutorul razelor X se constată semne de cristalizare ce dispar însă dacă se elimină, prin uscare, apa absorbită higroscopic.

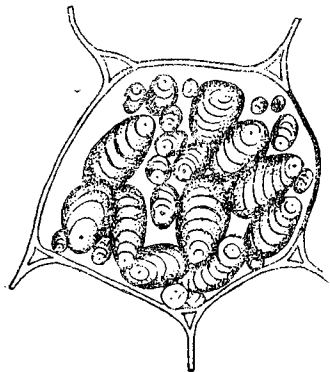


Fig. 19. Granule de amidon într-o celulă din tubercula cartofului.

În apă rece amidonul este insolubil (cînd granulele sale sînt intacte). Apa caldă produce o umflare a granulelor care, la temperatură suficient de înaltă, se sparg și formează soluții viscoase sau geluri. La răcire acestea se transformă (la temperaturi fixe, variind între 57–87°, după specia vegetală) într-un gel rigid, omogen, translucid: *coca*. Temperatura de formare a cocii este scoborîtă de prezența anumitor electroliți, cum sînt: NaOH, CaCl₂, KSCN și ZnCl₂. Are proprietatea de a forma cocă numai una din componentele amidonului, amilopectina (v. mai departe). Formarea cocii se datorește pierderii mobilității care caracterizează moleculele substanțelor dizolvate, un fenomen mult asemănător cu cristalizarea și avînd loc, ca și aceasta, la temperatură fixă. Spre deosebire de o rețea cristalină, agregatul de macromolecule rigide, imobile, ce ia astfel naștere este neregulat și înglobează mari cantități de dizolvant.

Granulele de amidon conțin cantități foarte mici (și variind cu specia botanică) de acid fosforic, bioxid de siliciu, acizi grași și compuși azotați. Din unele specii de amidon (grîu, porumb) acidul fosforic poate fi extras cu apă; în altele (cartofi) este combinat ca ester. Conținutul în acid fosforic este neesențial pentru determinarea însușirilor specifice ale celor două componente ale amidonului (contrar unor păreri mai vechi), dar-el este semnificativ în legătură cu sinteza amidonului prin enzime (pag. 32^o).

Amiloză și amilopectină. Amidonul nu este o substanță unitară ci un amestec de două polizaharide, numite *amiloză* și *amilopectină* (L. Maquenne și E. Roux, 1904).

Separarea, nu tocmai completă, a acestor componente poate fi realizată lăsînd amidonul să se umfle în apă de cca. 70°, astfel încît granulele sale să nu se spargă. În aceste condiții amiloza se dizolvă și difuzează, din interiorul granulelor, în soluție. O metodă modernă mai eficace constă în dizolvarea amidonului integral în apă, la temperatură ridicată, și adăugarea unui agent de precipitare al amilozei (Th. J. Schoch). Un asemenea agent este *n*-butanolul, dar se obțin rezultate bune și cu *n*-pentanol, ciclohexanol, timol, cu acizi grași și cu nitro-parafine. Soluția de amidon, saturată cu agentul de precipitare, se ține 1—2 zile la temperatura camerei, în care timp se precipită complexul uneori microcristalin al amilozei. Acesta se separă și se descompune prin extragerea agentului de precipitare cu dizolvantii. Amilopectina rămîne dizolvată.

Amiloza obținută pe această cale este pură (și a fost obținută în stare cristalizată); puritatea amilopectinei este mai puțin sigură. Nu toate metodele de separare duc la amiloză și amilopectină la fel de pure, iar materialele descrise în literatură sub aceste denumiri sînt de multe ori amestecuri. Amidonul din majoritatea cerealelor și rădăcinilor conține 20% amiloză și restul amilopectină. O anumită varietate de porumb („porumb ceros”; *Zea mais cerata*) conține însă practic numai amilopectină (puritate 98%), iar amidonul dintr-o anumită varietate de mazăre („mazăre cu semințe sbîrcite”) are un conținut de 65—80% amiloză. Descoperirea acestor varietăți anormale de amidon a ușurat obținerea de materiale pure, pentru cercetare. Amiloza și amilopectina se deosebesc și prin alte însușiri, în afară de solubilitate. Numai amilopectina formează cocă. Soluțiile de amidon prezintă fenomenul, multă vreme neînțeles, al „retrogradării amidonului”: ținute la rece 1—2 zile ele depun o parte din amidon, într-o formă mai greu solubilă, ce nu formează cocă. Se știe astăzi că acest amidon „retrogradat” este amiloză, sau o fracțiune bogată în amiloză. La soluțiile de amiloză pură, retrogradarea este mai pronunțată. Precipitarea amilozei în soluție se datorește probabil unei asociații, ducînd la agregate în care macromoleculele adoptă poziții paralele ca în celuloză. O astfel de asociație este posibilă la amiloză, din cauza formei alungite a moleculelor ei, nu însă la amilopectină (despre configurația amilozei, v. și pag. 319).

Cele două componente ale amidonului se comportă deosebit în *reacția cu iodul*: amiloza se colorează albastru închis iar amilopectina numai slab, violaceu-purpuriu. Între amiloză și iod se formează o combinație, ceea ce se constată la titrarea potențiomtrică a amilozei cu iod: nu apare iod liber în soluție decît după ce amiloza este saturată cu o anumită cantitate din acest element; la amilopectină există iod liber în soluție, chiar de la începutul titrării (R. E. Rundle). Comportarea aceasta stă la baza unei metode analitice pentru determinarea amilozei în prezența amilopectinei. (Despre combinația amilozei cu iodul, v. și pag. 320).

Amiloza și amilopectina se mai deosebesc prin structura lor și prin comportarea lor față de enzime. Ambele varietăți sînt dextrorotatorii: amiloza $[\alpha]_D + 220^\circ$; amilopectina $[\alpha]_D + 150^\circ$ (în NaOH 1n).

Structura amidonului. 1. Primele cercetări nu au ținut seama de faptul că amidonul nu este un compus unitar. Vom examina câteva din rezultatele acestei prime perioade. Formula brută a amidonului, determinată prin analiză elementară, este $(C_6H_{10}O_5)_n$, la fel ca a celulozei. Prin hidroliză cu acizi, amidonul trece în D-glucoză, cu randament cantitativ.

Prin hidroliză cu enzime (v. pag. 321) se formează dizaharida *maltoză*, cu un randament ce poate ajunge pînă la 80 %. Se poate obține din amidon un derivat al maltozei și pe cale pur chimică: tratînd amidon cu bromură de acetyl se formează aceto-brom-maltoza (un compus asemănător aceto-brom-glucozei; pag. 230); acesta a fost transformat prin hidroliză în hepta-acetil-maltoză (P. Karrer).

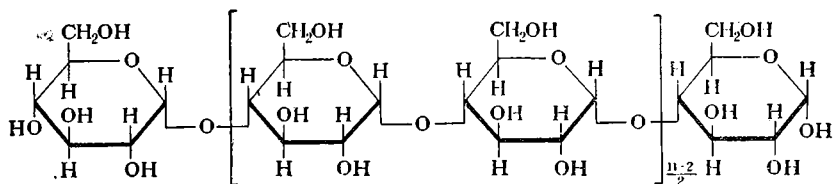
Fiecare rest $C_6H_{10}O_5$ din amidon conține (în primă aproximație) trei grupe OH, ce se pot metila, acetila etc., întocmai ca la celuloză. Pornindu-se de la un amidon complet metilat și hidrolizîndu-se acest compus cu acizi, se formează ca produs principal 2,3,6-trimetil-glucoza (v. și pag. 299). S-a tras de aici concluzia că macromoleculele de amidon sînt compuse din resturi de D-gluco-piranoză, legate între ele în pozițiile 1,4, la fel ca în celuloză.

În maltoză cele două resturi de glucoză sînt unite printr-o legătură α -glicozidică. Deci cel puțin jumătate din legăturile care unesc resturile de glucoză în macromoleculă sînt legături α -glicozidice. Probabilitatea este însă mare ca și celelalte legături, dintre resturile de glucoză, să fie α -glicozidice, căci, după cum se știe, celobioza (cu legătură β -glicozidică) se hidrolizează mult mai încet decît maltoza; dacă în macromolecula amidonului ar exista și legături β -glicozidice, ar trebui să rămîna, la hidroliza incompletă a amidonului, legături β -glicozidice nehidrolizate, cu alte cuvinte ar trebui să se formeze și celobioză, ceea ce nu se întîmplă.

La hidroliza blîndă, cu acizi, a amidonului se formează dimpotrivă, în afară de maltoză, o trizaharidă, o tetrazaharidă și oligozaharide superioare (dextrine) în care s-a putut dovedi că resturile de glucoză sînt legate α -glicozidic (Zechmeister).

Activitatea optică a amidonului, pozitivă, (v. pag. 284), pledează de asemenea pentru legături α -glicozidice.

Și-a făcut astfel loc concepția (pe la 1926) că celuloza și amidonul sînt ambele construite din resturi de D-gluco-piranoză, unite în pozițiile 1,4, prin legături β -glicozidice în prima dintre aceste polizaharide și prin legături α -glicozidice, în cea de a doua. Structura amidonului ar fi astfel reprezentată prin formula:



Macromolecula amidonului (amiloza)

Formula aceasta, deși corectă în ce privește amiloza, nu redă exact structura amilopectinei. Nepotrivirea a fost observată cu ocazia lucrărilor pentru determinarea greutateții moleculare.

2. *Structura amilopectinei.* La determinările mai vechi ale greutateții moleculare a amidonului s-au constatat nepotriviri considerabile între rezultatele metodelor fizice și chimice. În timp ce primele (metoda presiunii osmotice, a viscozității soluțiilor și a ultracentrifugării) duceau la valori foarte mari (de ordinul 1 000 000), metoda grupelor marginale indica greutateți moleculare mici. De fapt, toate aceste determinări se refereau la amilopectină din care erau constituite $\frac{4}{5}$ din materialul cercetat.

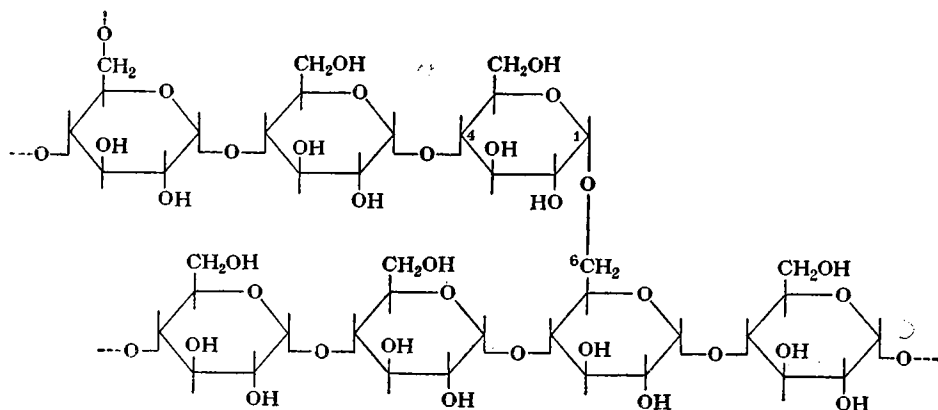
Măsurătorile mai noi efectuate cu amilopectină, separată de amiloză, duc la valori cuprinse între 1 000 000 și 6 000 000 (grad de polimerizare $n = 6000 - 36\,000$). Dimpotrivă, prin aplicarea metodei metilării, în modul arătat la celuloză (pag. 299) s-au obținut 4,5% 2,3,4,6-tetrametil-glucoză, de unde rezultă o lungime a catenei de aprox. 24 resturi de glucoză (Haworth). Măsurători mai noi, completate cu determinarea cromatografică a tetrametil-glucozei indică lungimi ale catenelor variind între 18 și 26 resturi de glucoză, după specia vegetală. La rezultate similare se ajunge prin metoda modernă a oxidării cu acid periodic (pag. 226 și 300).

Vom menționa pe scurt o teorie mai veche, la care s-a recurs pentru a explica discordanța dintre rezultatele măsurătorilor fizice și chimice. După această teorie, amidonul ar fi compus din macromolecule relativ scurte, care s-ar asocia, în soluție, în număr mare, sub influența unor forțe de atracție nedefinite dar slabe, spre a forma *miceli* de dimensiuni mari. Greutatea moleculară, determinată prin metode fizice, ar fi în realitate greutatea acestor miceli. Inexactitatea acestei concepții a fost dovedită prin transformarea unei serii de amidonuri cu greutateți moleculare diferite (o serie polimer-omoloagă, v. pag. 301) în triacetati. S-a constatat că gradul de polimerizare nu se schimbă la acetilare. Dacă micelii ar fi compuși din molecule mici, unite între ele prin legături de hidrogen sau forțe van der Waals, gradul de asociație nu ar putea rămânea neschimbat după acetilare (căci și asociația etanolului dispare la transformarea sa în acetat de etil). Se impune deci concluzia că particulele de amidon, ale căror greutateți moleculare se măsoară prin metodele fizice, sînt macromolecule în adevăratul sens al cuvîntului, în care toți atomii sînt legați prin covalențe (Staudinger). (O dovadă similară a caracterului macromolecular al particulelor dizolvate a fost adusă și în cazul celulozei. Pe acest fapt se bazează de altfel măsurarea greutateții moleculare a celulozei, în care se folosesc drept etaloane acetați sau nitrați de celuloză; v. pag. 369).

Dacă moleculele amidonului ar avea grade de polimerizare mici, așa cum rezultă în mod aparent din determinarea grupelor marginale nereducătoare, ar trebui să se poată pune în evidență și grupa marginală reducătoare (aldehidică) a moleculelor. Încercările de a doza această grupă la amidonul nativ, prin titrare cu iod, prin reducerea soluției Fehling și prin alte metode au dus la concluzia că puterea reducătoare a amidonului este foarte mică, de peste 1000 ori mai mică decît a maltozei.

Singura interpretare a faptelor experimentale este că *macromoleculele amilopectinei sînt ramificate*, și anume că ele sînt compuse din lanțuri de 18—26 resturi de glucoză, legate unele de altele prin intermediul grupelor lor aldehidice, în așa fel încît marginile nereducătoare să rămîină libere (Staudinger, 1936; Haworth și Hirst, 1937).

Structura aceasta este dovedită prin faptul că, printre produșii de hidroliză ai amidonului complet metilat, se găsește, în afară de 2,3,6-trimetil-glucoză și de 2,3,4,6-tetrametil-glucoză, și o dimetil-glucoză, în cantități de aceeași ordine de mărime cu cele de tetrametil-glucoză. S-a stabilit că aceasta este 2,3-dimetil-glucoză (Freudenberg, Haworth, Hirst). Cum hidroxilul de la C⁵ este implicat în ciclul piranozic, iar cel de la C⁴ în legătura 1,4 dintre resturile de glucoză, urmează că legătura dintre catene se face prin grupa aldehidică a unei catene și hidroxilul de la C⁶ al alteia. Existența acestor legături 1,6 a fost confirmată prin găsirea, în cantitate mică, printre produșii de hidroliză acidă sau enzimatică ai amidonului, a unei dizaharide, care s-a dovedit că este α -glucozido-6-glucoza (sau *izomaltoză*, diferind de *gentiobioză* prin configurația α a legăturii glicozidice) (K. Myrbäck). Structura macromoleculii de amilopectină din jurul punctelor de ramificare, corespunde deci următoarei formulări:



Pe baza acestor fapte, structura macromoleculii de amilopectină poate fi reprezentată prin formule cum sînt următoarele:

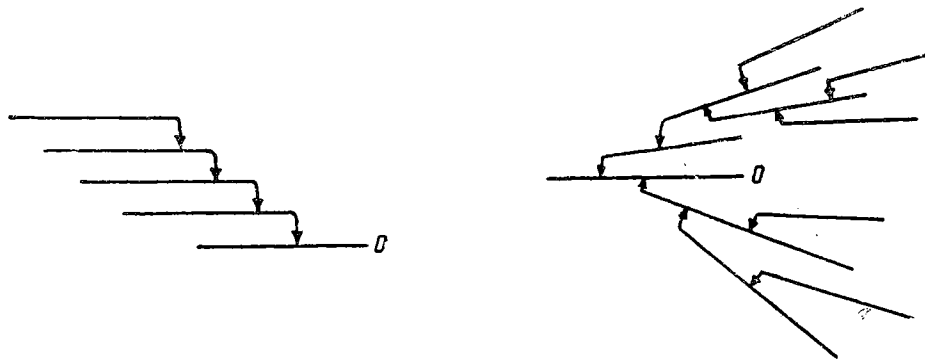


Fig. 20. Formula uniramificată a amilopectinei (după Haworth și Hirst).

Formula multiramificată a amilopectinei (după K. H. Meyer).

În aceste formule (schematizate) liniile drepte reprezintă catene de cca. 18—26 resturi de glucoză, legate între ele prin legături 1,4- α -glicozidice, iar săgețile reprezintă legături 1,6- α -glicozidice. Fiecare macromoleculă are multe grupe marginale nereducătoare, dar o singură grupă reducătoare, O. Între aceste două formule nu se poate face o deosebire prin metode chimice, dar vom vedea mai departe că o cunoaștere mai adâncă a structurii amilopectinei este posibilă cu ajutorul enzimelor.

3. *Structura amilozei*. Cercetarea structurii amilozei, întârziată cîtva timp din cauza dificultăților întâmpinate la separarea ei în stare pură, a fost reluată cu atît mai intens după descoperirea sintezei enzimatice a acestei componente a amidonului (v. mai departe).

Aplicarea metodei metilării la o amiloză din porumb a dat un randament de 0,3% tetrametil-glucoză, de unde rezultă un grad de polimerizare de cca. 330 (K.H. Meyer, 1940). Valoarea aceasta a fost confirmată prin determinarea puterii reducătoare și prin măsurători osmotice. S-a dedus de aici că amiloza este alcătuită din catene neramificate de resturi de glucoză, legate numai prin legături 1,4, cum prevedea formula veche a amidonului (pag. 316).

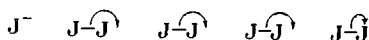
Cercetările mai noi, făcute pe amiloze de diverse proveniențe, arată greutatea moleculare de ordinul 90 000—200 000 ($n = 600-1200$) deci mult mai mici decît ale amilopectinei. Totodată aceste cercetări, aplicînd atît metoda chimică a oxidării cu acid periodic cît și metode enzimatice, au ajuns la concluzia că numai macromoleculele mai scurte (cu n pînă la 300), cum sînt fracțiunile mai solubile ale amilozei din porumb, sînt compuse din catene perfect liniare, conținînd numai legături 1,4, în timp ce amilozele cu grade de polimerizare mai mari sînt alcătuite din 2—3 asemenea catene, unite între ele prin legături glicozidice 1,3 (v. și pag. 322).

În sprijinul structurii liniare a amilozei pledează faptul că din acetat de amiloză au putut fi confecționate fibre și filme rezistente, asemănătoare cu cele obținute din acetat de celuloză. Apoi amiloza dă cu razele X un spectru de fibră (numit spectru de tip B), asemănător cu al celulozei și diferit de spectrul amidonului (tip A). Amiloza proaspăt precipitată cu alcooli superiori (pag. 315) dă însă un spectru diferit (tip V).

Macromoleculele amilozei au, cu mare probabilitate, o structură în formă de elice sau spirală, cu aprox. șase resturi de glucoză într-o spirală (C.S. Hanes, 1937; K. Freudenberg, 1939). O astfel de structură este posibilă, după cum arată modelele moleculare, numai în cazul unei polizaharide cu legături α -glicozidice, nu și în cazul celulozei, în care inelele sînt rotite cu 180° unul față de altul, ceea ce impune macromoleculei o formă liniară, rigidă. O asemenea elice își menține forma grație unor legături de hidrogen ce se stabilesc între grupa CH_2OH și grupa OH de la C^2 dintr-o spirală vecină.

În interiorul elicei rămîne un tub sau canal liber, cu diametrul de cca. 5 Å, în care pot pătrunde molecule streine, formînd *combinații de incluziune*. Printre acestea se numără, în primul rînd, combinația amilozei cu iodul. Cercetările cu raze X (diagrame Fourier) au arătat că atomii de iod sînt așezați în șiruri la distanțe egale de 3,06 Å unul de altul, ceea ce se

explică printr-o rezonanță care face să dispară legăturile dintre atomi în molecule (distanța normală din molecula J_2 este de 2,66 Å).



Examinarea modelului arată că atomii de hidrogen dela C^1 și C^4 al fiecărui rest de glucoză sînt orientați spre interiorul elicei. Atomii de iod vin astfel în contact numai cu atomi de hidrogen, ceea ce explică culoarea albastră, asemănătoare cu aceea a soluțiilor de iod în hidrocarburi (Rundle).

Compușii amilozei cu alcoolii superiori (pag. 315) sînt combinații de incluziune de tipul descris aici. Spectrele de raze X, de tip V, ale amilozei

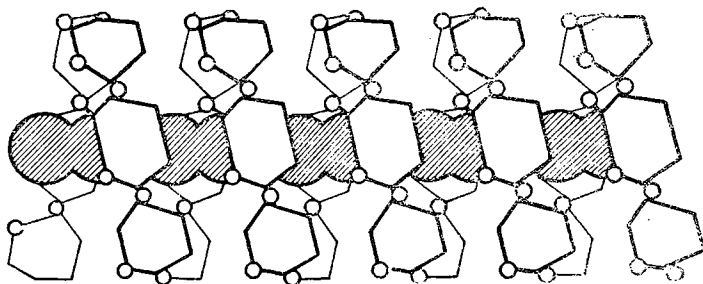


Fig. 21. Elicea moleculară a amilozei conținind iod în spațiul inelar intern.

corespund probabil formei elicoidale. Fenomenul de retrogradare al amilozei se datorește probabil unei treceri de la forma elicoidală la o formă extinsă, capabilă de a se asocia prin legături de hidrogen, cu alte molecule similare orientate paralel.

4. *Structura glicogenului.* Glicogenul, polizaharida de rezervă din organismele animale, este mult asemănător amilopectinei. Spre deosebire de aceasta este însă ușor solubil în apă și nu formează cocă. Cu iodul dă o colorație roșie-brună (iar unele specii nu se colorează de loc.).

Analiza elementară duce la formula $C_6H_{10}O_5$. Prin hidroliză cu acizi se formează numai glucoză. Metoda determinării grupelor marginale prin metilare dă cca. 9% tetrametil-glucoză, la cele mai multe varietăți de glicogeni. Aceasta indică o lungime a catenei de 11—12 resturi de glucoză, adică aproximativ jumătate ca în amilopectină (s-au găsit însă și glicogeni cu catene de 6 și de 18 resturi de glucoză).

Greutatea moleculară a glicogenului este foarte mare. De aceea se admite că glicogenul are o structură ramificată, analogă cu a amilopectinei, dar alcătuită din catene mai scurte. Cercetarea enzimatică aduce o precizare importantă a acestei structuri.

Preparatele de glicogen sînt mult polidispersate. Un asemenea preparat de glicogen a fost separat în fracțiuni cu greutatea moleculară variind de la 1 la 14 milioane. Moleculele au o formă puțin alungită, raportul axelor fiind 1 : 18 (deci mult mai mic decît în cazul unei macromolecule

filiforme). Fotografiiile cu microscopul electronic, ale unei fracțiuni cu greutatea moleculară medie 1 500 000 (obținută prin centrifugare), prezintă particule cu diametre între 50 și 150 Å, ceea ce concordă bine cu dimensiunea de 100 Å, calculată pentru particule cu această greutate, în ipoteza că ar avea formă cubică. Măsurătorile de viscozitate indică de asemenea o structură cuasi-sferică a particulei de glicogen (în conformitate aproximativă cu legea lui Einstein, I, pag. 227) în timp ce în cazul amilopectinei, metoda viscozometrică indică o configurație alungită, deși mult mai puțin decât a celulozei.

Hidroliza enzimatică a polizaharidelor de tipul amidonului. Existența unor enzime care transformă amidonul în zahăr este cunoscută de mult. Amilaza (diastaza) din bobul de orz a fost izolată (sub formă de extract apos) de Kirchoff (1811) și studiată de Payen și Perzos (1833), iar cea din salivă de Leuchs (1831).

Amilazele sînt mult răspîndite în natură. În regulă generală ele apar oriunde se găsește și amidon, de ex. în cartofi, în făina cerealelor, în fasolea soia etc. De asemenea se găsesc amilaze în țesuturi și lichide animale ca ficatul, pancreasul, saliva, sucul intestinal, sîngele și urina. Dintr-un mucegai, *Aspergillus oryzae*, se obține o amilază concentrată numită taka-diaatază.

Acțiunea hidrolitică a amilazelor asupra amidonului se recunoaște prin două semne exterioare: amidonul se „lichefiază”, adică se dizolvă în apă, și se „zaharifică”, adică se transformă în maltoză, care se recunoaște prin gustul ei dulce, reducerea soluției Fehling și fermentare cu drojdie de bere. Transformarea în maltoză nu este niciodată completă; reziduul de cca. 40% este numit „dextrină limită”.

Numeroase observații au dus la concluzia că există două amilaze: α -amilaza care transformă amidonul în dextrine (amilază dextrinogenă) și β -amilaza, care îl transformă în maltoză (amilază zaharogenă). Printre observațiile mai vechi care au condus la descoperirea dualității amilazelor vom menționa inactivarea selectivă a celor două enzime: la *pH* acid (cca. 3,3) este suprimată acțiunea dextrinogenă (prin inactivarea α -amilazei), iar prin încălzire la 70° este suprimată acțiunea zaharogenă (prin inactivarea β -amilazei).

Deși în majoritatea cazurilor cele două enzime se găsesc împreună în natură, unele surse conțin o singură amilază aproape neamestecată cu cealaltă. Astfel, tuberculile de *Batatas edulis* și soia conțin aproape numai β -amilază, iar sucul pancreatic și saliva aproape numai α -amilază; această enzimă din urmă este produsă și de multe microorganisme. Cele două enzime au fost obținute în stare pură cristalizată.

Acțiunea β -amilazei. Această enzimă catalizează hidroliza legăturilor 1,4- α -glicozidice, începînd de la marginea nereducătoare a catenei și desprinzînd succesiv cite o moleculă de maltoză. Hidroliza aceasta este însoțită de o inversie Walden (ceea ce se constată din faptul că maltoza rezultată apare în forma anomerului β).

Varietățile de amiloze compuse din catene neramificate (cum este amiloza sintetică) sînt hidrolizate, de β -amilază, cantitativ, la maltoză. Amilozele naturale cu grade de polimerizare mari nu sînt hidrolizate decît cca. 70%. Hidroliza acestor amiloze este însă completă dacă este

prezentă o altă enzimă, numită *enzima Z*, care însoțește adesea β -amilaza în sursele ei naturale. S-a dedus de aici că moleculele amilozei conțin unele legături anormale (puține și rare), care nu pot fi hidrolizate de β -amilază, dar pot fi hidrolizate de enzima *Z*. După ce aceste legături sînt desfăcute de enzima *Z*, β -amilaza își continuă acțiunea pînă la hidroliza totală. S-a dovedit recent că enzima *Z* este o enzimă specifică a legăturii 1,3- β -glicozidice și prin urmare că legăturile anormale din amiloză sînt legături de acest fel (care sînt atacate și de emulsină).

β -Amilaza acționează asupra amilopectinei, la fel ca asupra amilozei, desprinzînd molecule de maltoză de la marginile nereducătoare ale catenelor; ea nu poate însă hidroliza nici ocoli legăturile 1,6-glicozidice dintre catene (fig. 22). (Amilopectina, pe de altă parte, nu conține legături labile față de enzima *Z*).

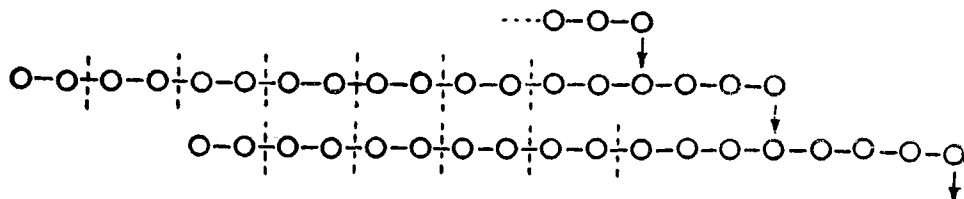


Fig. 22. Atacul β -amilazei asupra amilopectinei. Cercurile reprezintă unități $C_6H_{10}O_5$ de glucoză.

De aceea, în această hidroliză se formează, în afară de maltoză 55%, în cazul amilopectinei din porumb), o dextrină cu greutate moleculară mare (β -dextrină) (45%). Această combinație nu diferă de polizaharida inițială decît prin aceea că are catene exterioare mai scurte, de numai două sau trei resturi de glucoză (v. fig. 24, pag. 325).

Cunoscîndu-se lungimea medie a catenelor de resturi de glucoză și cantitatea de maltoză formată la hidroliza unei amilopectine, se poate calcula numărul (mediu) de resturi de glucoză (*A*) eliminat din fiecare catenă (fig. 23). Din acesta se calculează ușor lungimea

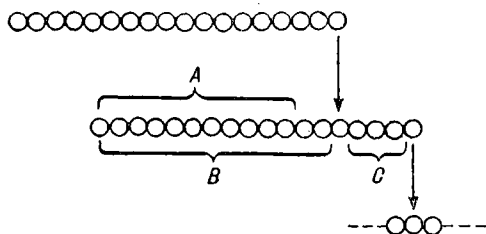


Fig. 23. Hidroliza enzimatică a amidonului.

porțiunii exterioare a catenei, pînă la punctul de ramificare ($B = A + 2,5$) și lungimea porțiunii interioare a catenei ($C = \text{lungimea totală} - B - 1$). Astfel, în cazul amilopectinei din grîu s-a găsit: lungimea totală 18; $A = 11$; $B = 13 - 14$; $C = 3 - 4$. La un glicogen (din drojdie), cu lungimea medie a catenelor 12, s-a găsit $A = 6$; $B = 8 - 9$ iar $C = 2 - 3$.

Acțiunea α -amilazei. α -Amilaza este o enzimă specifică, ca și β -amilaza, pentru legătura 1,4- α -glicozidică; ea atacă această legătură

în orice loc din catenă și nu numai la margine, ocolind însă punctele de ramificare. Într-un prim stadiu rapid al acțiunii α -amilazei se rup 10—17% din totalul legăturilor α -glicozidice din macromoleculă și se formează dextrine cu gradul de polimerizare 6—10 (α -dextrine). Stadiul acesta se recunoaște printr-o scădere bruscă a viscozității și a puterii de colorare cu iod (acțiune de dextrinizare). Urmează apoi un stadiu lent de hidroliză al α -dextrinelor, în cursul căruia se formează maltoză, izomaltoză (cu legătură 1,6- α) și maltotrioză (acțiune de zaharificare); compoziția produsului final variază cu natura substratului și cu proveniența enzimei. Amiloza se transformă, în acest stadiu final, aproape numai în maltoză și glucoză; la hidroliza amilopectinei mai rămân însă și dextrine ramificate cu 5—8 resturi de glucoză, deoarece α -amilaza nu hidrolizează legăturile 1,6- α .

Aceste legături sînt hidrolizate de *enzimele specifice de deramificare*, cum este *enzima R* din cartofi, care acționează asupra amilopectinei precum și a β -dextrinei provenită din ea (S. Peat, 1951). O amilo-1,6-glucozidază, cu acțiune similară, a fost izolată din mușchi (Cori, 1951); ea acționează asupra glicogenului și amilopectinei, împreună cu fosforilaza, producînd o digestie totală. Mai de mult a fost semnalată o enzimă de deramificare și în drojdie.

După cum se vede, pentru hidroliza completă a amidonului sau a glicogenului, pînă la maltoză și glucoză, sînt necesare patru enzime:

Enzima:	Legături atacate:
α -Amilaza	1,4- α
β -Amilaza	1,4- α (marginale)
Enzima Z	1,3- β
Enzima R, din vegetale	}
Amilo-1,6-glucozidaza, din mușchi	

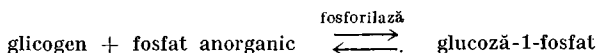
Aplicații tehnice. Hidroliza enzimatică a amidonului din cereale și cartofi are aplicații întinse în fabricarea alcoolului și a berei. În ambele aceste fabricații se zaharifică întîi amidonul din cereale sau cartofi, cu amilază din orz incolțit (malț). Temperatura optimă a acestei operații este 55—65°, iar durata 20 minute. Se obțin 70—80% maltoză și 20—30% dextrină. În cazul fabricării berii, soluția astfel obținută se încălzește (după adăugarea hameiului și filtrarea părților insolubile) la 80° sau mai sus, distrugîndu-se astfel amilaza. După răcire se fermentează cu drojdie. Berea rezultată conține deci dextrinele, care determină în parte gustul acestei băuturi. La fabricarea alcoolului, soluția de maltoză și dextrină, rezultată din operația de zaharificare, se fermentează direct, fără a fi încălzită (și deci amilaza nu se distruge). Drojdia de bere, adăugată pentru producerea fermentației, conține și enzime de deramificare, care rup legăturile 1,6 din dextrine, punînd la dispoziția amilazei dextrine neramificate, pe care aceasta le hidrolizează cantitativ la maltoză; aceasta este apoi hidrolizată, de α -glucozidaza (maltaza) din drojdie, la glucoză. În modul acesta întreg materialul este adus într-o formă fermentabilă prin drojdie.

Dextrinele lui Schardinger. Microorganismul *Bacillus macerans* conține o enzimă care cumulează acțiunea de α -amilază cu proprietatea curioasă de a cicliza dextrinele rezultate, prin formarea unei legături α -glicozidice între marginea reducătoare și hidroxilul din poziția 4 a marginii nereducătoare. Iau astfel naștere trei *dextrine ciclice* α , β și γ , cu inele compuse din șase, șapte respectiv opt resturi de glucoză. Neavînd margini nereducătoare, dextrinele ciclice nu sînt atacate de β -amilază. Ele sînt însă hidrolizate de β -amilază dacă este prezentă și enzima din *Bacillus macerans*, de unde rezultă că această enzimă din urmă are o acțiune reversibilă.

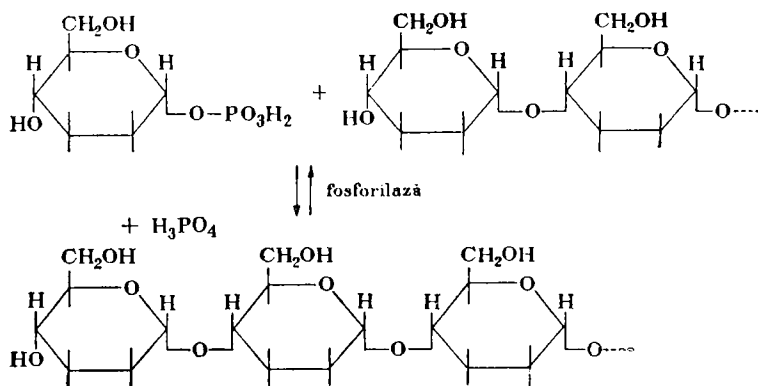
Sinteze enzimatică ale polizaharidelor din clasa amidonului. Glucoza nu este un material propriu pentru construirea unor depozite de hidrați de carbon, în celele vii, fiindcă este ușor solubilă în apă, iar soluțiile ei au presiune osmotică mare. De aici rezultă necesitatea depozitării

glucozei în formă polimerizată, în ficat sau în mușchi (v. pag. 314). Mecanismul acestui proces fiziologic important este astăzi clarificat, într-o mare măsură.

Prima observație în acest sens a fost aceea că glicogenul reacționează cu fosfat anorganic (HPO_4^{2-} sau H_2PO_4^-), sub acțiunea enzimei *fosforilază*, izolată din mușchi (și obținută mai târziu în stare pură cristalizată) și dă α -D-glucoză-1-fosfat (sau esterul lui Cori, pag. 257) (C. F. Cori și G. T. Cori, 1936):



Reacția aceasta este o fosforoliză, adică o rupere a legăturii glicozidice direct prin resturi de fosfat (și nu prin molecule de apă). Mai târziu s-a arătat (Cori, 1939) că *reacția aceasta este reversibilă*, cu alte cuvinte că se poate sintetiza o polizaharidă prin acțiunea fosforilazei asupra glucozei-1-fosfat. Sinteze similare au fost realizate simultan de W. Kiessling și de C. S. Hanes, cu o fosforilază vegetală (din cartofi, mazăre etc.) numită *enzima P*, a cărei acțiune se deosebește numai în unele detalii de a fosforilazei animale. Reacția se poate formula:



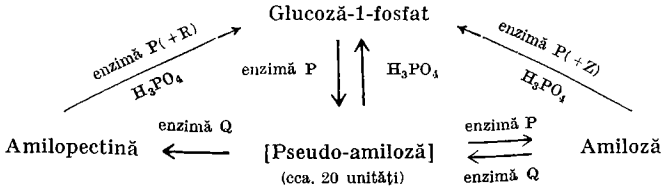
Polizaharida astfel sintetizată are toate însușirile amilozei; este puțin solubilă în apă, este transformată de β -amilază, cantitativ, în maltoză și dă cu iodul o colorație albastră, mai intensă decât amidonul natural. Determinarea grupelor marginale, prin metoda metilării, indică gradul de polimerizare 90, iar în alt caz 200.

Din aceste fapte rezultă că fosforilaza este o enzimă specifică a legăturii 1,4-glicozidice. În prezență de fosfat anorganic, ea desprinde resturi de glucoză-1-fosfat de la marginea nereducătoare a catenelor. Ea este însă fără acțiune asupra legăturii 1,6-glicozidice. De aceea, prin acțiunea fosforilazei din cartofi, în aceleași condiții, asupra amilopectinei sau glicogenului, nu se formează decât cca. 40% glucoză-1-fosfat și se obține o dextrină limită mult asemănătoare cu aceea ce ia naștere prin acțiunea β -amilazei asupra amilopectinei (fosforilaza din mușchi pare însă să aibă o oarecare acțiune și asupra legăturilor 1,6-glicozidice). Urmează de aici că fosforilaza (sau în orice caz enzima P din cartofi) nu poate sintetiza și nici rupe polizaharide cu catene ramificate. S-a dedus că sinteza amilopectinei și a glicogenului este catalizată de altă enzimă.

O asemenea enzimă a fost semnalată întâi în țesuturi animale, inimă și ficat (Cori și Cori, 1943). Această enzimă nu reacționează cu glucoză-1-fosfat, decât numai dacă este de față fosforilază. Se obține astfel glicogen, în timp ce fosforilaza singură, în aceleași condiții, dă numai amiloză. O enzimă cu acțiune similară, numită *factor de ramificare* sau *enzimă Q* (Haworth, 1944), a fost izolată din cartofi (și obținută mai târziu în stare pură cristalizată). Enzima aceasta este fără acțiune asupra glucozei-1-fosfat. Dacă este însă de față și enzima P, se sintetizează amilopectina, identificată prin solubilitatea ei în apă, colorația roșie-violetă cu iodul, comportarea față de β -amilază și determinarea grupelor terminale (20 de resturi de glucoză pro catenă). Pe de altă parte, enzima Q are o acțiune asupra amilozei care, fără a fi transformată în zahăr reducător, trece într-un produs care colorează iodul în roșu, semn evident al scurtării catenelor.

Explicația acestor observații este următoarea: glucoza-1-fosfatul se condensează cu ea însăși, sub influența enzimei P, dând fosfat anorganic și o polizaharidă cu catene liniare scurte,

de 20 unități de glucoză, legate în 1,4. Această substanță ipotetică a fost numită *pseudo-amiloză*. În absența enzimei Q, catena acestei polizaharide se lungește pînă la dimensiunile amilozei. În prezența enzimei Q, un număr mare de catene de pseudo-amiloză se unesc, prin legături 1,6, dînd amilopectină :



Formarea unei polizaharide mai mult sau mai puțin ramificată depinde deci de proporția dintre cele două enzime, în mediul de reacție.

Transformarea glucozei-1-fosfat în glicogen și transformarea inversă sînt posibile datorită faptului că ambii acești compuși sînt „bogați în energie liberă”. Glucoza-1-fosfatul nu se formează însă din glucoză decît sub acțiunea hexokinazei și a ATF, iar energia necesară acestei reacții provine în cele din urmă din legătura bogată în energie a acestuia din urmă (v. și pag. 255).

În legătură cu aceste sinteze de polizaharide mai fie menționat aici că, în domeniul sintezei celulozei, cunoștințele noastre sînt mai puțin avansate. Pînă astăzi nu a reușit încă o sinteză, *in vitro*, a celulozei, catalizată de extracte conținînd enzime.

Concluzii privind structura amidonului. Din examinarea celor două structuri astăzi în discuție, pentru amilopectină și glicogen (pag. 317,320), se vede că ambele sînt compuse din trei tipuri de catene : catene A, legate de restul moleculei numai printr-o legătură a grupei lor reducătoare ; catene B, de care sînt legate și alte catene și catena C, singura care are o grupă reducătoare O (fig. 24). Este ușor de văzut că structura uniramificată (I) posedă o singură catenă de tip A, în macromoleculă, în timp ce, din considerații statistice rezultă că în molecula multiramificată de tip (II), numărul catenelor A trebuie să fie aproximativ egal cu al catenelor B.

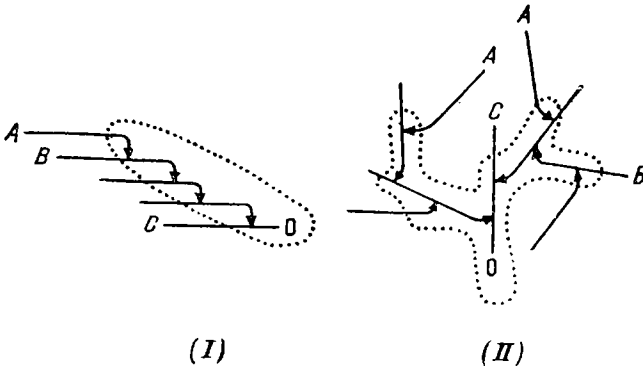


Fig. 24. Hidroliza enzimatică a amilopectinei reprezentată pe baza formulei uniramificate (I) și a formulei multiramificate (II).

β -Amilaza acționează asupra amilopectinei respectiv glicogenului, hidrolizînd numai porțiunile exterioare ale catenelor, pînă la o distanță de două sau trei resturi de glucoză, de punctele de ramificare (după cum aceste porțiuni exterioare au un număr par sau impar de resturi de glucoză). β -Dextrina reziduală, ce rezultă din această amputare a catenelor exterioare ale macromoleculii, este reprezentată în formule prin porțiunea înconjurată de o linie punctată. Dacă o asemenea β -dextrină este supusă acțiunii enzimei R (enzimă de deramificare), catenele A vor da fie o moleculă de maltoză, fie una de maltotrioză, iar catenele B vor da dextrine liniare cu $n \geq 6$. O β -dextrină cu structură multiramificată va da deci, sub influența enzimei de deramificare, o proporție mult mai mare de maltoză și maltotrioză decît una cu structură uniramifi-

ficată (Peat, Hirst). Pe baza rezultatelor de pînă acum este neîndoieinic că glicogenul are o structură multiramificată. Amilopectina pare să aibă o structură apropiată de cea uniramificată, dar cu un grad de ramificare mai avansat decît cel corespunzînd schemei (I) simple.

Deosebirea dintre amilopectină și glicogen nu rezidă deci numai în lungimea catenelor de resturi de glucoză, cum s-a crezut pînă acum (pag. 320), ci constă și într-o aranjare deosebită a acestor catene în macromoleculă.

E. ALTE POLIZAHARIDE NATURALE

În afară de glucozani de răspîndire universală, celuloza, amidonul și glicogenul, descriși mai sus, se mai găsesc în natură, într-o diversitate uimitoare de forme, numeroase alte polizaharide. Structurile multora dintre acestea au fost stabilite prin metode similare cu cele aplicate la celuloză și la amidon. Pentru separarea și identificarea monozaharidelor rezultate din hidroliza acestor polizaharide a fost folosită, cu mare succes, metoda cromatografiei de repartiție pe coloane cu diferiți absorbantși sau pe hîrtie.

Pentozani. Despre apariția în natură a xilanului și arabanului s-a vorbit mai înainte (pag. 307).

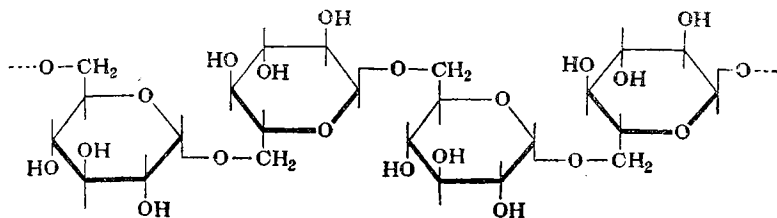
Xilanul ($C_5H_8O_4$)_n, un însoțitor permanent al celulozei din lemn și din paie, în care se găsește în proporție de 11—30%, se extrage ușor din aceste materiale, cu o soluție de hidroxid de sodiu.

Macromoleculele xilanului sînt compuse din resturi de D-xilopiranoză, unite prin legături 1,4-β-glicozidice, deci la fel ca în celuloză. Prin metoda determinării grupelor marginale s-a ajuns însă la concluzia unei structuri ramificate, în care asemenea catene de cca. 40 resturi de xiloză sînt unite între ele, prin legături 1,3-glicozidice. Xilanul este o componentă a *hemicelulozelor* din lemn (v. pag. 307).

Arabanul, de asemenea mult răspîndit în natură, are o structură complexă, cu multiple ramificații, în care resturile de L-arabinoză sînt conținute întotdeauna în formă furanozică și sînt legate prin diferite tipuri de legături glicozidice.

Hexozani. 1. *Glucozani. Dextrani.* Încă de mult s-a observat, la fabricarea zahărului din sfeclă, apariția incidentală a unor polizaharide cu o consistență gelatinoasă, care produc mari dificultăți la cristalizare. Aceasta se datorește infectării soluției de zahăr cu bacterii din grupa *Leuconostoc*, care utilizează restul de glucoză al zaharozei, punînd în libertate fructoză.

Caracteristică pentru dextrani este legătura 1,6-α-glicozidică :



Dextranul produs de o tulpină de *Leuconostoc mesenteroides* se utilizează ca înlocuitor de plasmă sanguină. Acest dextran conține, cu mare probabilitate, catene laterale compuse dintr-un rest de glucoză, fixate pe o catenă principală de tipul formulat mai sus, și anume în proporție de 1 : 5. Menținerea dextranului timp îndelungat, în sânge, se datorește lipsei unei enzime adaptată legăturii 1,6.

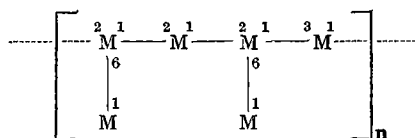
Laminarina, o polizaharidă izolată din alga marină *Laminaria claustroni*, conține macromolecule compuse din resturi de β-D-gluco-piranoză, legate prin legături 1,3-glicozidice.

Glucanul insolubil, izolat din pereții celulelor de drojdie, are aceeași structură, cu legături β-1,3, ca laminarina.

2. *Manani*. a. Se găsesc manani în nuca de fildeș, în drojdia de brutărie, în lemnul coniferelor (lemnul foioaselor nu conține manani), în coaja dură a multor simburi (curmale, coacăze).

Mananul din fildeșul vegetal (un material dur, folosit pentru a strunji nasturi și alte obiecte ; v. pag. 247) poate fi separat în fracțiunile A și B, deosebite probabil numai prin gradul de polimerizare, care este cca. 80 la mananul A și foarte mare la mananul B. Acești manani și mananul de salep (din diverse specii de orchidee) (probabil și mananul din conifere) se compun din macromolecule cu resturi de D-manopiranoză legate prin legături β-1,4, la fel ca în celuloză.

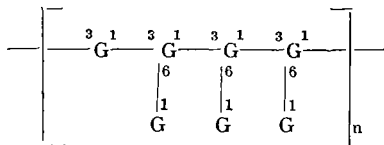
b. *Mananii din microorganisme* au structură și însușiri deosebite de ale mananilor din plante superioare. Vom menționa numai *mananul din drojdie*, izolat din guma acestei viețuitoare. Macromolecula se compune din unități de cîte șase resturi de manoză, ramificate în două locuri. În aceste unități, resturile de manoză sînt legate în pozițiile 1,2, 1,3 și 1,6. Una din structurile posibile, ale unității ce se repetă în catena macromoleculară, este următoarea (în care M reprezintă un rest de manoză) :



c. Mult mai răspîndite sînt unele *polizaharide mixte*, conținînd manoză alături de alte monozaharide. Un *gluco-manan* se găsește în mananul-konjak (din *Conophallus konjaku*) folosit ca aliment în Japonia. *Galacto-manani* se găsesc în multe plante, printre care și boabele de cafea, iar un *arabo-manan* (conținînd D-arabinoză) a fost identificat în bacilii tuberculozei. D-Manoză combinată mai apare încă în mucoidul din albușul de ou și în globulinele din serul sanguin.

3. *Galactani*. Deși atît D-galactoza cît și L-galactoza sînt mult răspîndite printre polizaharidele mixte (gume și mucilagii vegetale) ele se întîlnesc mai rar neasociate cu alte monozaharide.

Galactogenul produs de mecul obișnuit (*Helix pomatia*) servește acestui animal ca hidrat de carbon de rezervă, alături de glicogen, de asemenea prezent; rezerva de galactogen este însă atacată numai după consumarea glicogenului. Galactogenul, cu structură mult ramificată, conține resturi de D-galacto-piranoză (alături de puțină L-galactoză) unite prin legături 1,6 și 1,3:

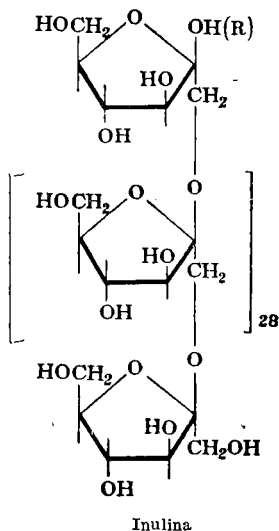


Galactanul care însoțește acidul pectic, în pectinele vegetale (v. mai departe) este dimpotrivă compus din resturi de D-galacto-piranoză, legate β-glicozidic, în pozițiile 1,4.

Pentru a ilustra marea diversitate de structuri întâlnite la aceste polizaharide, vom mai menționa *galactocaroloza*, sintetizată de un mucegai (*Penicillium charlesii*), când crește pe medii conținând galactoză. Această polizaharidă se compune din resturi de β-D-galacto-furanoză, unite prin legături 1,5. Datorită structurii furanozice, galactocaroloza se hidrolizează mult mai ușor decât galactanul din pectine.

4. *Fructozani*. Polizaharidele D-fructozei, mult răspândite în vegetale, în special în compozitee și graminee, se împart în două clase, ai căror reprezentanți caracteristici sînt inulina și levanul (Schlubach).

În plantă, fructozanii au funcțiunea de hidrați de carbon de rezervă, fie singuri, fie împreună cu amidonul.



Inulina se găsește în rădăcinile de dalia, de nap porcesc, de cicoare și de iarbă mare (*Inula helenium*). Se izolează din acestea prin extragere cu apă, în care se dizolvă relativ ușor și din care cristalizează după cîtva timp. Remarcabilă este ușurința cu care aceste polizaharide se hidrolizează cu acizi (aproape tot atît de repede ca zaharoza) dînd fructoză.

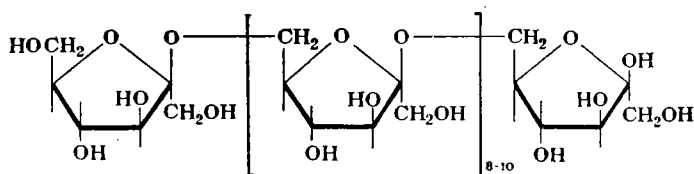
Metodele fizice și chimice confirmă o structură în care resturile de D-fructo-furanoză sînt legate β-glicozidic, prin legături 1,2.

Se admite (Hirst) că marginea reducătoare a moleculei (R) este legată de un rest de D-gluco-piranoză, în același mod ca în trizaharida formulată înainte (pag. 289). Este probabil că inulina se formează, întocmai ca și această trizaharidă, prin reacții de transfructozilare consecutive.

Structură de tipul inulinei (legături 1,2) mai au și alți fructozani, de ex.: *graminina* (din seară), *asparagozina* (din sparanghel) și *sinistrina* (din ceapa de mare).

Levanul este o gumă, produsă de bacterii ca *Bacillus mesentericus* și *Bacillus subtilis*, când acestea sînt crescute pe soluții de zaharoză. Numele vine de la puterea rotatorie levogiră a acestui compus (comparabilă de altfel cu a inulinei), ce contrastează cu puterea dextro-rotatorie a dextranilor.

Levanul este compus din catene scurte de D-fructo-furanoză, unite β -glicozidic, în pozițiile 2,6 :



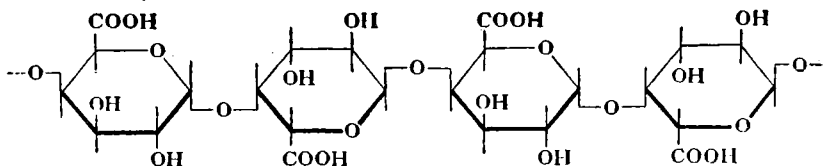
Levan

Structură de tipul levanului (legătură 2,6) au încă : *secalina* (din secară necoaptă) și *fleina* (dintr-o altă graminee : timoftica ; *Phleum pratense*), precum și polizaharidele din frunzele de orz și din șuvarul de munte (*Poa trivialis*).

Poliuronide. Se disting *poliuronide simple*, care dau prin hidroliză acizi uronici, de diferite tipuri și *poliuronide mixte*, care în afară de acizi uronici mai dau și monozaharide. În prima categorie se numără *acidul pectic* și *acidul alginic*; cea de a doua este reprezentată prin *poliuronidele bacteriale* și prin *gumele și mucilagiile vegetale*.

1. *Acidul pectic* este componenta principală a *pectinei*, o poli-zaharidă de schelet, care se găsește în pereții celulelor mai tuturor plantelor terestre, mai ales în fructe și în țesuturile tinere, dar și în lemn. În pectină, grupele carboxil ale acidului pectic sînt parțial esterificate cu metanol și parțial neutralizate cu calciu sau magneziu. De obicei, pectina este asociată cu un araban și un galactan (v. mai sus), cu care nu este înrudită chimic. Pectina formează geluri când este încălzită cu o soluție de zaharoză slab acidulată, de aceea servește la fabricarea peltelii și a marmeladelor.

Prin metoda metilării și prin metoda oxidării cu acid periodic s-a stabilit că acidul pectic este format din resturi de acid α -D-galacturonic, în formă piranozică, unite prin legături 1,4 :



Acid pectic

Greutatea moleculară a acidului pectic, din diverse surse, variază între 25 000—100 000.

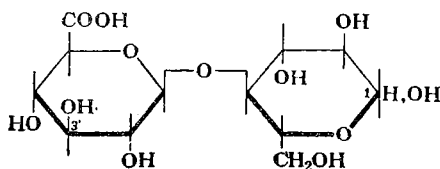
Acidul pectic și sarea lui de calciu sînt insolubile în apă; sarea de sodiu este ușor solubilă. Prin hidroliză cu acizi minerali dă acid D-galacturonic, care, la prelungirea fierberii, trece în furfural (pag. 224).

Acidul alginic are aceeași funcție fiziologică, în algele marine, ca acidul pectic în plantele terestre. La hidroliză dă acid D-manuronic, care este legat în macromoleculă, în formă piranozică, prin legături 1,4- β .

2. *Poliuronide din bacterii (Immuno-polizaharide)*. Cînd o bacterie pătrunde în mediul intern al unui animal, se dezvoltă, în sângele acestuia, agenți de apărare numiți *anticorpi*. Aceștia sînt proteine care au facultatea de a coagula bacteria (aglutinine), de a produce desagregarea ei celulară (bacteriolizine) sau de a provoca fagocitoza prin leucocite (opsonine). Formarea de anticorpi specifici, în sângele animalului, este determinată de anumite substanțe produse de bacterie, numite *antigeni*.

Antigenii produși de pneumococ au fost izolați din mediile de cultură ale acestor bacterii, în care sînt ușor solubili, și identificați ca polizaharide (legate de proteine). Mai tîrziu antigenii au mai fost găsiți în sângele și în urina bolnavilor de pneumonie (Avery și Dochez; Heidelberger, 1923). Multe alte bacterii produc de asemenea polizaharide cu caracter de antigeni. Prin injectarea unei asemenea polizaharide, asociată cu o proteină adecvată, se conferă animalului imunitate împotriva injectiei cu bacteria respectivă. Este evident că descoperirea constituției chimice a antigenilor are o mare importanță pentru imunologie (v. și cap. „Proteine cu activitate fiziologică specifică”).

Polizaharida specifică a pneumococului dă, prin hidroliză parțială, *acid celobiuronic* (4-[- β -D-glucuronozido-D-glucoză]):

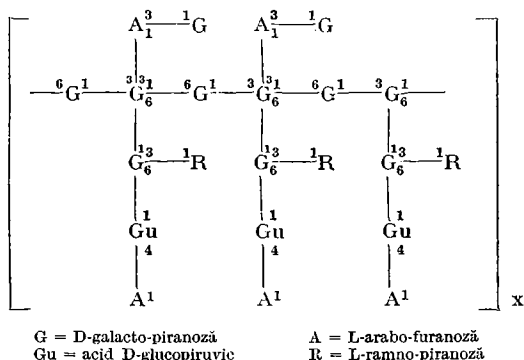


Acid celobiuronic

Polizaharida respectivă este compusă din asemenea unități, legate β -glicozidic între pozițiile 1,3'. Structuri similare au și altele polizaharide izolate din bacterii.

3. *Gume și mucilații vegetale*. Numărul imens de polizaharide aparținînd acestei clase face imposibilă o descriere amănunțită a lor aici. Aciditatea acestor compuși (a căror compoziție unitară este de multe ori indoclinică) este datorită acizilor D-glucuronic sau D-galacturonic. Afară de aceștia se mai formează, din acești compuși, prin hidroliză, în mod obișnuit: D-galactoză, D-xiloză și L-arabinoză și mai rar L-ramnoză și L-fucoză. Toate aceste monozaharide apar în formă piranozică, cu excepția L-arabinozei, care adoptă întotdeauna forma furanozică. Prin hidroliză menajată se obțin adesea acizi biuronici (asemănători acidului celobiuronic formulat mai sus). Structurile compușilor din această clasă sînt extrem de complexe și foarte ramificate.

Ca exemplu se menționează guma arabică, produsă din diverse specii de *Acacia tropicali*. Se admite că unitatea, prin a cărei repetare este constituită macromolecula, conține 11 resturi de galactoză, 5 de arabinoză, 3 de ramnoză și 3 de acid glucuronic. Una din așezările posibile ale acestor resturi este :

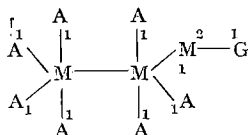


Una din reprezentările posibile ale unei unități ce se repetă în acidul arabic

Polizaharide conținând azot. *Chitina.* Substanța organică de schelet a insectelor, viermilor și moluștelor este o polizaharidă conținând azot. Chitina se mai găsește și în ciuperci. După cum s-a arătat la pag. 278, chitina dă, prin hidroliză, N-acetil-glucozamină. Prin cercetări cu raze X s-a stabilit că macromoleculele chitinei au o structură și o așezare paralelă în cristal (perioada de identitate este 10,4 Å), în totul asemănătoare cu a celulozei, de care se deosebesc prin faptul că grupa OH din poziția 2, a acesteia, este înlocuită printr-un rest $NH \cdot COCH_3$. Această structură explică marea rezistență mecanică a chitinei.

Muco-polizaharide. Combinațiile din această clasă se găsesc adesea în organismul animal, asociate cu polipeptide sau proteine conținând hidrați de carbon (*glicoproteide* și *muco-proteide*; v. acolo). Vom menționa, în primul rând, cele patru substanțe ale grupelor sanguine (A, B, AB și O). Substanța grupei sanguine A, conține în porțiunea polizaharidică N-acetil glucozamină, N-acetil-condrozamină (pag. 278), L-fucoză și D-galactoză, iar porțiunea polipeptidică este compusă din 11 amino-acizi.

Ovomucoida, din albușul de ou, rămâne în soluție după coagularea proteinelor, dar precipită cu etanol. Porțiunea de hidrat de carbon din ovomucoidă (20%) are următoarea structură probabilă :



în care M = manoză, G = D-galactoză, iar A = N-acetil-D-glucozamină (v. pag. 278), toate în forma piranozică. Formula reprezintă molecula întreagă; substanța aceasta nu este deci o polizaharidă propriu-zisă, ci mai degrabă o oligozaharidă compusă din 11 resturi de monozaharide. Remarcabil este conținutul mare în azot, datorit glucozaminei.

Acidul hialuronic, găsit în mucoida din umoarea sticloasă și din cordonul ombilical, dă prin hidroliză N-acetil-glucozamină și acid glucuronic, în proporție echimoleculară. Aceste două

componente sînt legate între ele alternativ în catene macromoleculare, cu greutate moleculară aprox. 200 000. S-a putut izola, prin hidroliză parțială, o dizaharidă compusă din cei doi derivați menționați mai sus. În organism se găsește o enzimă, *hialuronidaza*, care hidrolizează această polizaharidă. În organism, acidul hialuronic este legat de proteine (mucoide, v. acolo).

Polizaharide cu resturi de sulfat. Polizaharidele din algele marine conțin adesea sulf legat sub formă de sulfat acid, $>CH \cdot O \cdot SO_3H$. Vom menționa numai *agarul*, din algele roșii (diferite specii de *Gelidium*), din mările japoneze, care dă prin hidroliză D-galactoză, alături de puțină L-galactoză. Resturile de acid sulfuric apar în proporție mică (0,5%), probabil și din cauză că ele se elimină în operațiile de purificare. Utilizarea agarului în mediile de cultură pentru microbi este cunoscută.

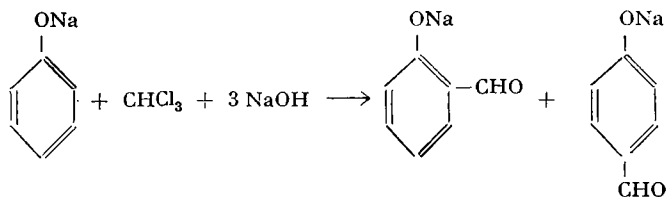
În organismul animal se găsesc mai multe polizaharide complexe, conținînd azot și resturi de sulfat, de obicei asociate cu proteine. Una dintre acestea, *acidul condroitin-sulfuric* este, alături de collagen, o componentă esențială a cartilajelor (de ex. a septului nazal) și a materiei organice din oase și din piele. Acidul condroitin-sulfuric este o polizaharidă compusă din acid glucuronic și din N-acetil-condrozamină (v. pag. 278), în proporție echivalentă. Restul de acid sulfuric este legat de condrozamină. Acidul condroitin-sulfuric formează combinații cu proteinele.

Heparina, un anticoagulant sanguin, este un copolimer al glucozaminei cu acid D-gluconic. Restul de acid sulfuric este legat de atomul de azot.

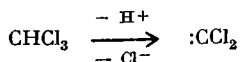
3. ALDEHIDE ȘI CETONE FENOLICE

Reprezentanții acestei clase se întîlnesc, în număr destul de mare, în natură. Pentru sinteza lor nu se pot aplica decît rar metodele generale de preparare ale aldehydelor și cetonelor. În schimb, marea reactivitate a nucleului fenolic dă posibilitatea unor sinteze speciale.

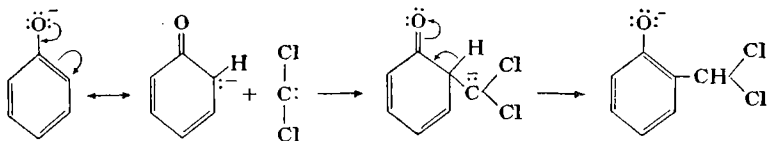
1. După C. L. Reimer și F. Tiemann (1876), fenolul reacționează cu cloroformul, în prezența hidroxidului de sodiu, dînd *o*-hidroxi-benzaldehidă (salicil-aldehydă) și *p*-hidroxi-benzaldehidă :



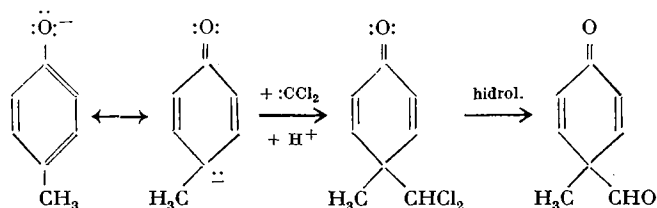
Mecanismul acestei reacții a fost lămurit abia de curînd prin descoperirea *clorurii de carbenă*, ce ia naștere prin acțiunea hidroxidului alcalin asupra cloroformului (v. I, pag. 724) :



Acest compus avînd un orbital neocupat la carbon este puternic electrophil și reacționează cu ionul de fenoxid :



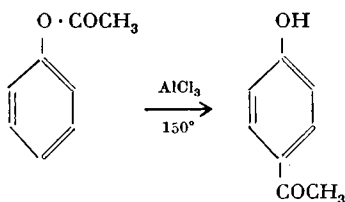
În sprijinul acestei interpretări pledează reacția similară a omologilor fenolului: la *o*- și la *p*-cresol, se pot izola, alături de aldehide, și compușii clorurați cu caracter cetonic (chinoli), corespunzând produsului intermediar de mai sus (Auwers). Derivații aceștia sînt stabili, în cazul cresolilor, fiindcă grupa metil nu se poate elimina sub formă de ion pozitiv, ca hidrogenul în cazul fenolului simplu:



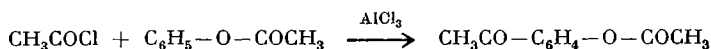
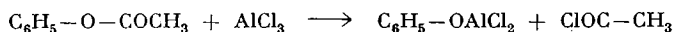
Reacția Reimer-Tiemann poate fi aplicată și la prepararea acizilor fenolici. Se tratează fenolii cu tetraclorură de carbon și hidroxid de potasiu alcoolic. Reacția este catalizată de săruri de cupru.

2. a. *Metoda Friedel-Crafts*, pentru prepararea cetonelor aromatice (v. I, pag. 535), se aplică la eterii fenolilor întocmai ca la hidrocarburi aromatice. La fenolii liberi, această metodă nu dă, în general, rezultate bune, din cauza reactivității prea mari a acestor compuși. Neajunsul acesta se poate evita folosind ca dizolvant nitro-benzenul, care formează cu clorura de aluminiu o combinație moleculară, în care activitatea catalitică a clorurii este micșorată.

b. O variantă a sintezei Friedel-Crafts este *transpoziția* pe care o suferă derivații acilați ai fenolilor, sub influența clorurii de aluminiu, uneori și a altor catalizatori electrofili (K. Fries):

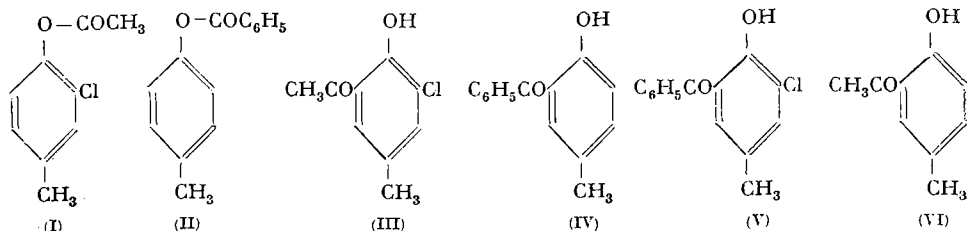


Grupa acil migrează de preferință în poziția *para*, iar cînd aceasta este ocupată, și în *orto*. Se admite un mecanism intermolecular în care apare intermediar clorura acidă:

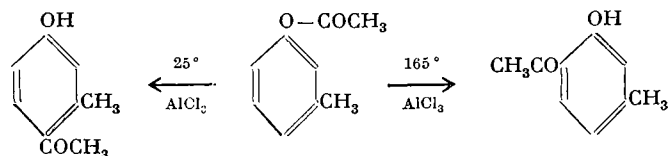


În favoarea acestui mecanism intermolecular pledează reacțiile „încrușate”, ce se observă cînd se încălzesc, cu clorură de aluminiu la 150°, amestecuri de doi fenoli acilați cum sînt (I)

și (II); în afară de produșii „normali” de reacție (III) și (IV) se obțin și hidroxi-cetone (V) și (VI) ce nu pot lua naștere decît în reacții intermoleculare :

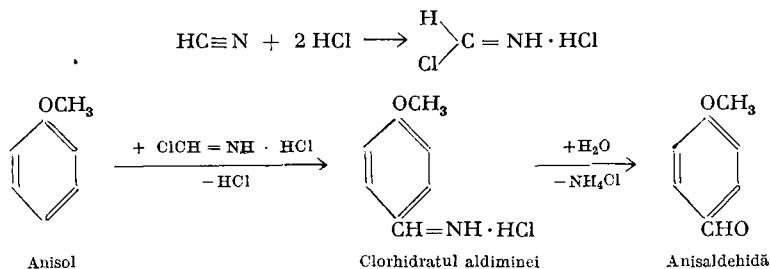


La transpoziția lui Fries se observă adesea un curios efect de temperatură. Astfel, acetatul de *m*-cresil dă, prin tratare cu clorură de aluminiu, la 25°, aproape numai 4-hidroxi-2-metil-acetofenonă (80%), în timp ce la 165° se formează 2-hidroxi-4-metil-acetofenona (95%) (Rosenmund) :



4-Hidroxi-2-metil-acetofenona se transformă în 2-hidroxi-cetona izomeră cînd este încălzită cu AlCl_3 la 170°; reacția este deci reversibilă (izomerizări de acest tip au fost observate însă numai la *p*-hidroxi-cetone).

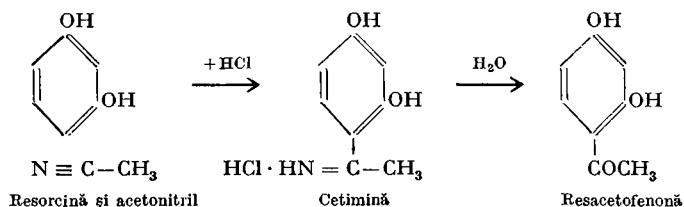
c. Sinteza aldehydelor fenolice după L. Gattermann. Se obțin aldehyde fenolice și eterii lor, saturînd cu acid clorhidric uscat, un amestec al fenolului sau al eterului fenolic cu acid cianhidric, în prezența unui catalizator. În cazul eterilor fenolici se folosește drept catalizator clorură de aluminiu, iar în cazul fenolilor monohidroxilici, de obicei, clorură de zinc; fenolii di- și trihidroxilici reacționează de cele mai multe ori fără catalizator. Produsul acestei reacții este o *aldimină*, care, încălzită cu apă, trece, prin hidroliză, în aldehida respectivă. Se admite de obicei că acidul cianhidric adăunează o moleculă de acid clorhidric și formează o clorură de imidă (v. I, pag. 687), neizolabilă, a acidului formic (clorură de formimidă), care se condensează cu fenolul :



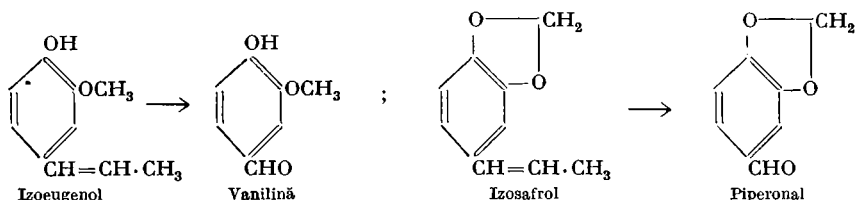
Grupa aldehydică intră numai în poziția *para* față de hidroxil. O excepție o formează β -naftolul, care reacționează în poziția α , învecinată.

Mecanismul acestei reacții, mult cercetat în anii din urmă, poate fi astfel rezumat (după Ch. Grundmann, 1955): acidul cianhidric formează, cu acid clorhidric uscat, tricolor-hexahidrotiazina simetrică, sub forma unui sesquiclorhidrat, $(C_3H_6N_3Cl_3)_2 \cdot 3 HCl$ (v. I, pag. 695). Acesta dă cu clorură de aluminiu un complex, $(C_3H_6N_3Cl_3)_2 \cdot 3 HCl \cdot 3 AlCl_3$ (p.t. 62°), care se descompune ușor dând acid cianhidric, acid clorhidric și, cu mare probabilitate, și clorură de formimidă nestabilă. Această clorură de imidă este probabil intermediarul în reacția de formare a aldimeinei, așa cum s-a formulat mai sus.

d. Nitriliile reacționează analog acidului cianhidric și dau cetone fenolice (Hoesch):

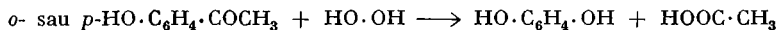


3. Metoda oxidativă se aplică uneori pentru obținerea aldehydelor fenolice. Astfel, din izoeugenol (după o prealabilă protejare a grupei fenolice prin acetilare) se obține *vanilină*, prin oxidare cu acid cromic sau cu ozon; din izosafrol (v. I, pag. 409) se obține în mod asemănător, *piperonal*:



Însușiri. Reactivitatea grupei carbonil, în aldehydele fenolice, este similară cu a benzaldehidei, dar este, în general, mai mică. Astfel, aldehydele fenolice reduc soluția amoniacală de argint, nu însă soluția Fehling. La aer nu suferă autoxidare (din cauza acțiunii inhibante a grupelor fenolice); eterii aldehydelor fenolice se autoxidează însă normal. Oxidarea *o*- și *p*-hidroxi-aldehydelor, în acizii fenolici respectivi, reușește în general greu, cel mai bine prin topire alcalină. (Așadar *o*- și *p*-hidroxi-aldehydele se comportă altfel decât benzaldehida, care dă, sub acțiunea alcaliilor concentrate, după cum se știe, reacția Cannizzaro. Această reacție o dau însă *m*-hidroxi-benzaldehida și eterii aldehydelor fenolice).

La oxidarea cu apă oxigenată, în mediu alcalic, *o*- și *p*-hidroxi-aldehydele și cetonele reacționează în mod neașteptat, înlocuind grupa carbonil printr-un hidroxil:



Hidroxilul fenolic al aldehydelor și cetonelor fenolice arată reacții normale; el poate fi alchilat și acilat. Cu clorură ferică, substanțele din această clasă dau colorații intense, datorite grupelor OH fenolice.

Reprezentanți mai importanți ai clasei. *Salicil-aldehida*, *o*-hidroxi-benzaldehida (p.t. 1,6°; p.f. 196°) se găsește în unele uleiuri eterice, cum este cel de crețușcă (*Spiraea ulmaria*). Glicozida aldehidei salicilice, *helicina*, a fost izolată din diverse specii de spiraea. Substanța aceasta se obține și prin oxidarea glicozidei saligeninei, salicina (v. pag. 273) cu acid azotic diluat.

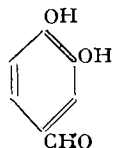
Combinăția sodată (fenoxidul) a salicil-aldehidei este galbenă, spre deosebire de a *p*-hidroxi-benzaldehidei care este incoloră.

Salicil-aldehida servește la prepararea cumarinei (v. pag. 181).

p-Hidroxi-benzaldehida (cristale cu p.t. 116°) se obține prin reacția Reimer-Tiemann, alături de aldehida salicilică (v. pag. 332).

Eterul metilic al acestei combinații, *anisaldehida* (*p*-metoxi-benzaldehida) (lichid p.f. 248°), se găsește în unele uleiuri eterice și se prepară din anetol (I, pag. 408), prin oxidare cu acid cronic sau cu ozon. Servește în parfumerie.

Protocatechu-aldehida (3,4-dihidroxi-benzaldehida), se prepară sintetic din pirocatechină, prin metoda Reimer-Tiemann sau Gattermann. Importanți sint eterii acestei substanțe: *vanilina* (4-hidroxi-3-metoxi-benzaldehida) (cristale cu p.t. 83°, sublimabile) este principiul mirositor al vaniliei (fructele de *Vanilia planifolia*, care o conțin în proporție de aprox. 2%), al orhideei din Bucegi (*Nigritella angustifolia*) și a altor plante. Vanilina se prepară pe scară mare, pornindu-se de la izoeugenol sau de la guajacol, prin metodele arătate mai sus sau prin oxidarea blîndă a acidului lignin-sulfonic (pag. 313).



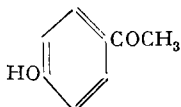
Protocatechu-aldehida

Prin metilarea protocatechu-aldehidei, cu sulfat de metil, se formează, pe lângă vanilină, *izovanilina* (3-hidroxi-4-metoxi-benzaldehida) și *veratrum-aldehida* (3,4-dimetoxi-benzaldehida). Cea din urmă se obține și din vanilină, prin metilare. Izovanilina nu se găsește în natură, veratrum-aldehida numai rar.

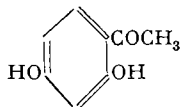
Piperonalul sau *heliotropina*, eterul metilenic al protocatechu-aldehidei (p.t. 37°), se obține prin oxidarea acidului piperic (pag. 182) sau a izosafrolului, după cum s-a arătat mai sus. Această metodă din urmă se aplică și industrial. Prin hidroliză cu acizi diluați, piperonalul dă protocatechu-aldehidă și formaldehidă. Piperonalul are miros de heliotrop; servește în parfumerie.

Cetone fenolice. În regnul vegetal se întâlnesc numeroase cetone fenolice, atât libere cât și sub formă de eteri fenolici sau de glicozide. După constituția lor chimică, distingem mai multe grupe:

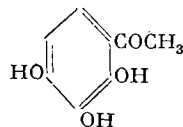
1. Grupa *hidroxi-acetofenonelor* numără următorii compuși:



p-Hidroxi-acetofenonă



Resacetofenonă



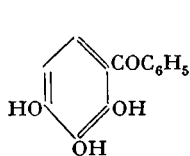
Galacetofenonă

p-Hidroxi-acetofenona (p.t. 107°) se găsește, sub forma glicozidei *piceina*, în acele bradului și în coaja de salcie.

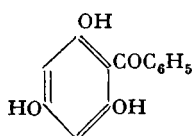
Resacetofenona (p.t. 142°) se obține sintetic prin încălzirea resoreinei cu acid acetic și clorură de zinc. Eterul monometilic în poziția para față de carbonil, *paeonolul*, se găsește, ca glicozidă, în bujor.

Galacetofenona este un produs sintetic obținut din pirogalol, acid acetic și clorură de zinc. Servește drept colorant (galben de alizarină C); pe mordant de aluminiu dă colorații galbene, pe mordant de crom, măslinii.

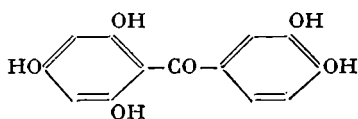
2. *Hidroxi-benzofenonele* mai importante sînt :



Galobenzofenona



Florbenzofenona



Maclurina

Galobenzofenona se prepară sintetic din pirogalol, acid benzoic și clorură de zinc. Sub numele de galben de alizarină A, servește drept colorant. Pe mordant de aluminiu dă o colorație galbenă, rezistentă.

Florbenzofenona este tot un produs sintetic, preparat din floroglucină și benzonitril, prin metoda Hoesch.

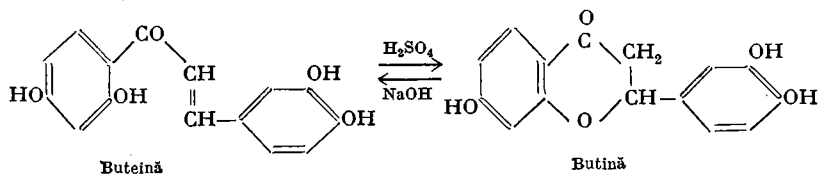
Eterii metilici ai florbenzofenonei, izolați din coaja de „coto” (a unei specii de lauracee sudamericane) se numesc *cotoine* și servesc în medicină. *Cotoina* este eterul monometilic, în poziția para, a florbenzofenonei; „*hidrocotoina*” este eterul dimetilic în pozițiile orto și para, iar „*metilhidrocotoina*” este eterul trimetilic al florbenzofenonei. Ultimii doi dintre acești derivați au fost obținuți și sintetic, din cotoină, prin metilare cu diazometan.

Maclurina este colorantul din „lemnul galben” al arborelui *Chlorophora* sau *Maclura tinctoria*, din Brazilia. Structura acestei substanțe a fost stabilită prin eterificarea hidroxililor cu sulfat de metil și topirea alcalină a eterului pentametilic obținut. Operația aceasta duce la trimetil-eterul floroglucinei și la acidul veratric (pag. 179). *Maclurina* a fost preparată și sintetic, din floroglucină și nitrilul acidului protocatehic, prin metoda Hoesch. În lemnul galben, *maclurina* este însoțită de o flavonă, *morina* (v. acolo), care are însușiri colorante mai prețioase.

3. Hidroxi-derivații benziliden-acetofenonei, numiți *chalcone* (v. I, pag. 593) se întînesc în unele specii vegetale. *Chalconele* sînt de aproape înrudite cu coloranții naturali din importanta clasă a flavonelor (v. acolo).

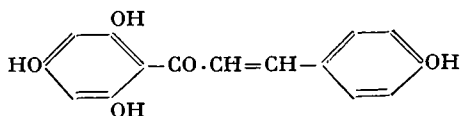
Buteina se găsește sub formă de glicozidă în florile de *Butea frondosa* din Asia orientală. Această glicozidă este întrebuintată drept colorant sub numele de Tesu. Prin tratare cu acizi, *buteina* se ciclizează, printr-o

adiție intramoleculară, trecînd în derivatul dihidro-flavonic (flavanonic) corespunzător, *butina* :



Sub influența alcaliilor, se regenerează derivatul chalconic. O transformare asemănătoare, se produce probabil și în plantă.

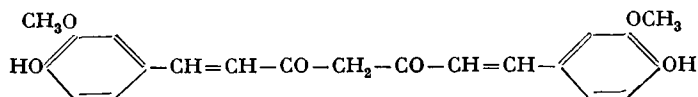
Salipurpolul se întâlnește, sub forma glicozidei sale, *salipurpozida*, în unele specii de salcie. Structura sa rezultă din topirea alcalină, care duce la floroglucină și acid *p*-hidroxi-cinamic (acid *p*-cumaric) :



Formula aceasta se deosebește de a floretinei, descrisă mai jos, prin lipsa a doi atomi de hidrogen. Inșișurile fiziologice ale glicozidelor celor două combinații sînt identice.

Cartamina are același schelet ca salipurpolul, dar conține, în nucleul floroglucinic, un hidroxil mai mult decît acesta. *Cartamina* este colorantul din florile de șofrănaș (*Charthamus tinctorius*), cultivat înainte și în țara noastră.

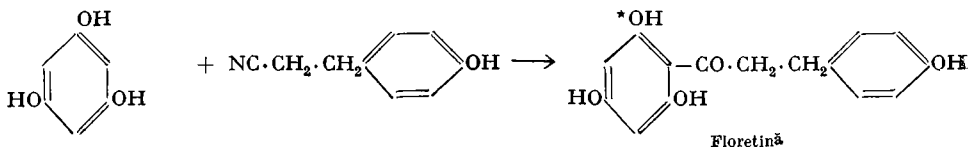
Curcumina este colorantul galben din „curcuma”, rădăcina plantei *Curcuma longa*, originară din Asia orientală :



Această substanță, cunoscută din antichitate, este unul dintre puținii coloranți substantivi naturali ai bumbacului. Se întrebuițează și ca indicator, căci virează în brun cu alcaliile. În stare liberă, combinația aceasta apare în forma enolică a formulei de mai sus.

4. Glucozida *florizina* (Phlorrhizin), din coaja mărului, părului, prunului, din rosacee și din alte plante, se desface, prin hidroliză cu acizi sau cu emulsină, în glucoză și în *floretină*. Această hidroxi-cetonă este scindată de alcalii, la cald, în acid *p*-hidroxi-hidrocinamic (acid floretinic) și floroglucină. Prin degradarea alcalică directă a florizinei se obține, alături de acidul *p*-hidroxi-hidrocinamic, glucozida floroglucinei (florina).

Structura floretinei este confirmată și prin sinteză, care constă în condensarea nitrilului acidului *p*-hidroxi-hidrocinamic cu floroglucină după Hoesch :

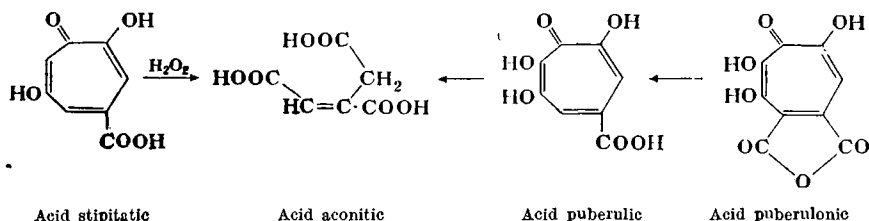


Printr-o steluță este însemnat, în formulă, acela dintre hidroxilii floretinei de care este legat restul de glucoză, în glucozidă.

Florizina produce, la animalele superioare, diabet artificial (glucozurie); servește în cercetările fiziologice.

4. TROPOLONE, TROPONA ȘI IONUL DE TROPILIU

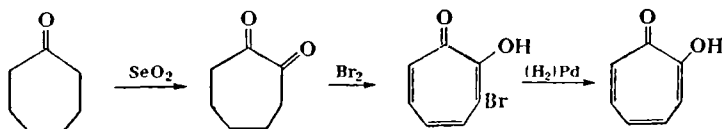
Tropolone. Pentru a explica caracterul aromatic al *acidului stipitatic*, un metabolit al microorganismului *Penicillium stipitatum*, s-a propus, pe bază de considerații teoretice, o formulă cu inel cicloheptatrienic (M. J. S. Dewar, 1945). Formula aceasta a fost confirmată, între altele, prin oxidare la acid aconitic (v. pag. 120). Tot acid aconitic se obține dintr-un alt produs natural, *acidul puberulonic* (din *Penicillium puberulum*), care se decarboxilează întâi la fierbere cu apă dând *acidul puberulic*:



Curînd s-a stabilit că sistemul ciclic de bază al acestor compuși, *cicloheptatrienol-ona* sau *tropolona*, apare și în alți produși naturali, între alții în cele trei α -, β - și γ -*tujaplicine*, $C_{10}H_{12}O_2$, izolate din lemnul de cedru roșu (*Thuja plicata*), care sînt izopropil-tropolone izomere, diferînd între ele prin poziția grupei izopropil față de atomii de oxigen. Alcaloidul *colchicina* conține de asemenea un inel tropolonice.

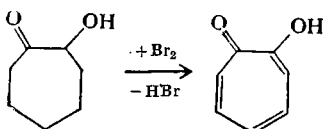
Deși relativ nou, domeniul acestă a fost cercetat foarte intens.

Sinteze. Mai multe sinteze ale tropolonei pornesc de la 1,2-cicloheptandionă, care se obține din cicloheptanonă (suberonă) prin oxidare cu bioxid de seleniu. Cicloheptandiona tratată cu brom suferă dehidrogenare și dă o brom-tropolonă, din care se elimină bromul prin hidrogenare catalitică în prezența paladiului (J. W. Cook, 1951):

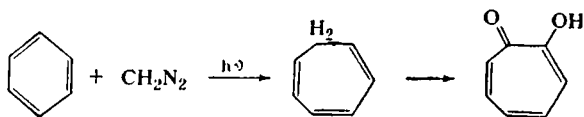


Dehidrogenarea cicloheptandionei poate fi efectuată și direct cu brom-succinimidă (I, pag. 213) (T. Nozoe, 1951).

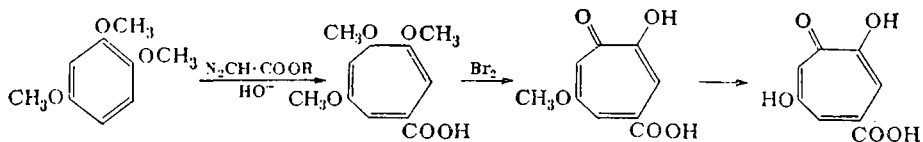
O variantă mai simplă a acestei metode pornește de la α -hidroxi-cicloheptanonă, obținută din acid pimelic prin condensare acilonică (pag. 198). Aceasta este dehidrogenată cu brom, într-o singură etapă, până la tropolonă (D. J. Cram):



O altă metodă se bazează pe o reacție de lărgire a nucleului benzenic cu diazo-derivați alifatici (I, pag. 249). Astfel, din benzen și diazometan se obține *cicloheptatriena* sau *tropilidena*; aceasta oxidată cu permanganat trece, cu randament mic, în tropolonă (W. E. Doering):

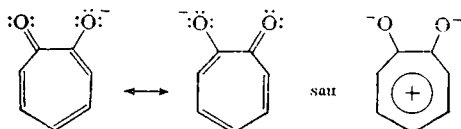


Reacția aceasta din urmă poate fi extinsă la derivați substituiți ai benzenului. Astfel a fost sintetizat acidul stipitizat, pornindu-se de la trieterul hidroxi-hidrochinonei (A. W. Johnson):

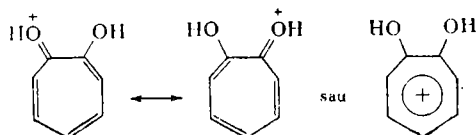


Însușiri. 1. Tropolona formează cristale incolore, cu p.t. 50°, volatile, ușor solubile în apă și în dizolvanții organici. Derivații tropolonei sînt de asemenea incolori sau slab gălbui.

2. Tropolona este un acid relativ tare ($pK_a = 7,0$); descompune bicarbonatul cu efervescentă. Anionul de culoare galbenă, poate fi reprezentat prin două structuri echivalente (de energie egală); electronii π sînt deci repartizați simetric în întreg sistemul:

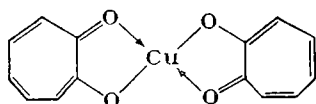


Tropolona are de asemenea caracter bazic, căci formează săruri cristalizate cu acizii tari, cum sînt acidul clorhidric și acidul picric. Cationul acestor săruri conține un sistem de electroni simetric :



(Despre semnificația acestor simboluri v. nota¹ pag. 346).

Tropolona dă complexi cu numeroși cationi metalici bi- și trivalenți. Complexul cu cuprul (II), solubil în cloroform, cu următoarea structură, servește la izolarea tropolonelor :

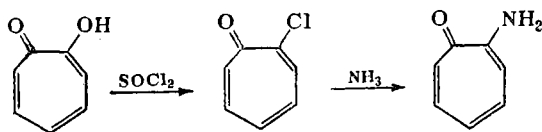


Complexii cu ionul feric au culoare verde, la tropolonele simple, și roșie la hidroxi- și la benzotropolone. Servesc pentru recunoașterea tropolonelor.

3. Grupa OH a tropolonei poate fi alchilată cu diazometan, prin tratare cu ioduri sau sulfatați de alchil și alcalii și chiar prin simplă încălzire cu un alcool și acid clorhidric. Această ultimă reacție are o mare asemănare cu metoda curentă pentru prepararea esterilor acizilor carboxilici (I, pag. 655). De altfel eterii astfel obținuți pot fi hidrolizați atât cu acizi cît și cu baze și au deci caracter de esteri. Comportarea aceasta se explică prin structura tropolonei, care poate fi considerată ca un vinilog al carboxilului (un carboxil în care O și OH sînt despărțiți printr-un sistem de duble legături conjugate ; v. pag. 98). În concordanță cu această interpretare, grupa CO din tropolonă nu dă reacțiile normale ale grupei carbonil cetonice (nu formează oxime, hidrazone etc.).

Grupa OH din tropolonă poate fi acilată. Tropolona formează un acetat, un benzoat etc.

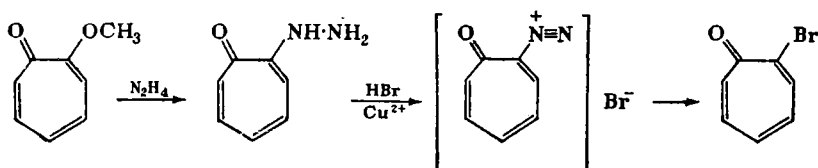
4. Caracterul de carboxil vinilog al tropolonei se manifestă într-o serie de reacții de înlocuire a grupei OH. Astfel, prin tratare cu clorură de tionil, tropolona trece în 2-clor-troponă. În mod similar, prin tratare cu tribromură sau triiodură de fosfor, se obțin 2-brom- și 2-iod-tropona. Acești compuși halogenați au comportare de cloruri acide. 2-Clor-tropona reacționează cu amoniac dînd 2-amino-troponă :



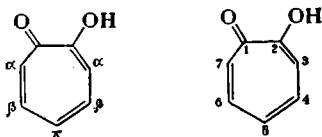
Prin tratare cu NaSH atomul de clor, din poziția 2, poate fi înlocuit cu grupa SH, iar prin tratare cu CH_3ONa poate fi înlocuit cu OCH_3 . 2-Clor-tropona are deci comportarea unei cloruri acide (nu se condensează însă cu benzenul, în condițiile reacției Friedel-Crafts). Prin tratare cu alcalii, 2-halogeno-troponele suferă îngustare de ciclu, în modul arătat mai departe.

2-Amino-troponele pot fi acilate la grupa NH_2 . Prin tratare cu acid azotos nu dau însă săruri de diazoniu izolabile, ci suferă îngustare de ciclu.

Eterul metilic al tropolonei se comportă ca un ester, de ex. dă cu hidrat de hidrazină o hidrazină substituită; bromhidratul acesteia oxidat cu sulfat de cupru, trece în 2-brom-troponă (fără a da o sare de diazoniu izolabilă):



5. *Caracterul aromatic* al tropolonei se manifestă prin rezistența la oxidare (v. de ex. metoda de formare din cicloheptatrienă, după Doering) și prin numeroase reacții de substituție electrofilă. În concordanță cu teoria, tropona se comportă ca un fenol substituindu-se în pozițiile α și γ .

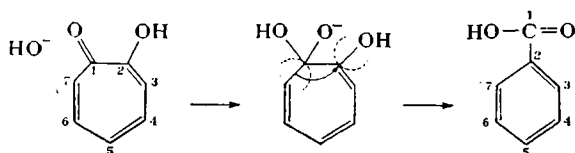


Astfel tropona dă, prin nitrare cu acid azotic diluat, γ -nitro-troponă, iar în anumite condiții dă, alături de aceasta, și mici cantități din izomerul α . Nitrozarea și cuplarea cu diazo-derivați aromatici are loc numai în poziția γ , întocmai ca la fenoli; în aceeași poziție intră și grupele CHO și COOH după Reimer și Tiemann (v. pag. 332). Prin bromurarea tropolonei se obține izomerul α ; bromurarea complexului cupric duce însă la izomerul γ . Sulfonarea nu reușește cu acid sulfuric concentrat, probabil din cauza formării cationului descris mai sus. Tropona poate fi însă sulfonată cu acid sulfamic, și dă izomerul γ . Clorometilarea (I, pag. 265) și sinteza cetonelor după Friedel-Crafts (I, pag. 535) nu au putut fi aplicate la troponă.

Halogenii în poziția γ arată reactivitate redusă (aromatică). γ -Amino-tropolonele se obțin din nitro-, nitrozo- sau azo-derivați prin reducere și pot fi diazotate, dând reacția Sandmeyer (I, pag. 488). De asemenea dau reacție Skraup și Doebner-Miller (v. acolo). Această comportare

aromatică contrastează cu aceea a izomerilor α (v. mai sus). β -Aminotropolona trece la tratarea cu acid azotos în β -hidroxi-tropolonă.

6. Tropolona suferă o *îngustare a ciclului*, la topirea alcalină, și trece în acid benzoic. Reacția aceasta caracteristică a tropolonelor are loc prin atac nucleofil al ionului HO^- la grupa cetonică :



Mulți derivați ai tropolonei reacționează în mod similar sub influența alcaliilor, chiar diluate. Astfel se comportă, de ex., 2-halogeno-troponele. Cum substituenții își păstrează locurile lor în nucleu, reacțiile acestea pot servi pentru stabilirea structurii, derivații corespunzători ai benzenului fiind mai ușor de identificat.

Eterul metilic al tropolonei (dar nu tropolona) se transformă, sub acțiunea metoxidului de sodiu, în benzoat de metil. Sub acțiunea hidrurii de litiu-aluminiu (atac prin ion de hidură, H^-) eterul metilic al tropolonei trece în benzaldehidă (în timp ce tropolona este redusă la o ciclohepten-dionă).

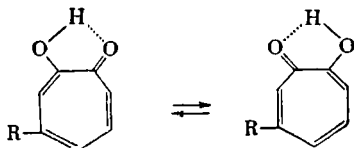
• *Tautomerie. Structură.* Lipsa reacțiilor caracteristice ale unei cetone nesaturate precum și ușoara substituție prin reactanți electrofilii sînt semnele unei stabilizări aromatice a nucleului tropolonei. Proprietățile fizice ale tropolonei concordă perfect cu caracterul ei aromatic.

Măsurători prin metoda difracției electronilor au arătat prezența în tropolonă a unui heptagon regulat și plan, cu distanțele : $\text{C}-\text{C}$, 1,39 Å ; $\text{C}-\text{H}$, 1,10 Å ; $\text{C}-\text{O}$, 1,34 și 1,26 Å (Kimura și Kubo, 1953). După cum se vede, legăturile $\text{C}-\text{C}$ au aceeași lungime ca în benzen (I, pag. 254), iar cele două legături $\text{C}-\text{O}$ sînt inegale. Din căldura de ardere s-a calculat, în modul cunoscut (I, pag. 252), o energie de conjugare de 33–36 kcal, apropiată de aceea a benzenului. Rezultă de aici că starea aromatică a tropolonei se datorește unui sistem de șase electroni π repartizați uniform într-un inel plan cuprinzînd șapte orbitali π ¹⁾.

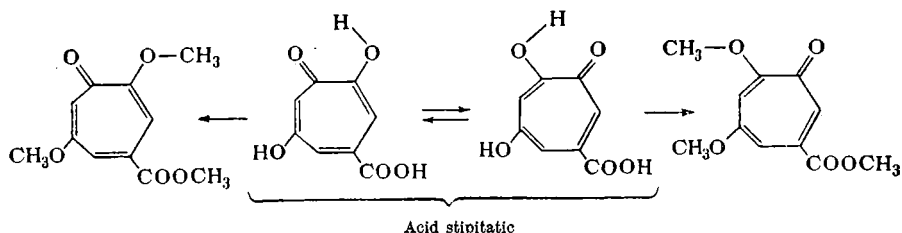
Pe baza spectrului infraroșu s-a stabilit existența unei legături de hidrogen intramoleculare. Inegalitatea celor două legături $\text{C}-\text{O}$ dovedește însă că atomul de hidrogen este legat de unul din atomii de oxigen și nu este

1) După o regulă stabilită pe bază mecanic-cuantică de E. Hückel (1931), condiția stării aromatice este prezența într-un sistem ciclic și plan, a unui număr de $2+4n$ electroni π (în care $n = 0,1,2,3, \dots$). Această regulă constituie o justificare teoretică a vechii reguli a sextetului aromatic (I, pag. 257) și permite să se prevadă sistemele aromatice posibile. Astfel Hückel a prevăzut că, pentru cazul $n = 1$, vor avea caracter aromatic, în afară de benzen, anionul ciclo-pentadienic (v. I, pag. 258) și cationul cicloheptatrienic, necunoscut la acea vreme (v. mai departe).

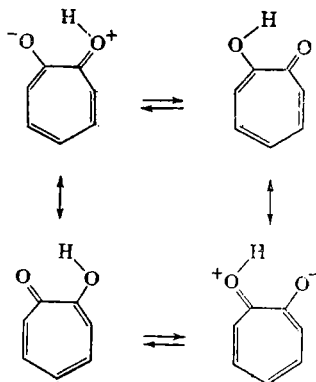
distribuit uniform între cei doi atomi de oxigen, cum admitea o ipoteză mai veche. Cu toate acestea trebuie să admitem că hidrogenul se bucură de o mare mobilitate, putînd ușor trece de la un atom de oxigen la altul :



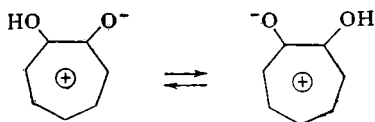
Așa se explică tautomeria tropolonelor, care se manifestă prin inexistența unor izomeri de tipul formulat mai sus ; de ex. se cunoaște un singur acid stipitic, care dă însă prin metilare (cu diazo-metan sau cu sulfat de metil și alcalii) doi derivați trimetilați izomeri :



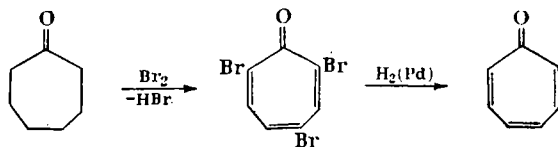
Pozițiile α și α' , β și β' sînt deci echivalente, ceea ce dovedește o delocalizare avansată sau completă a electronilor în nucleu. Structura tropolonei se poate deci reda fie printr-o serie de structuri limită ca de ex. :



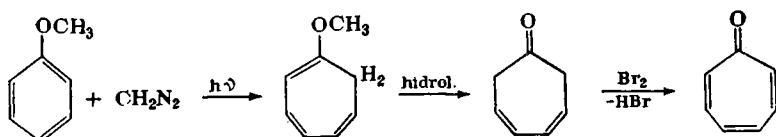
fie printr-o formulă de un tip nou (v. mai departe) :



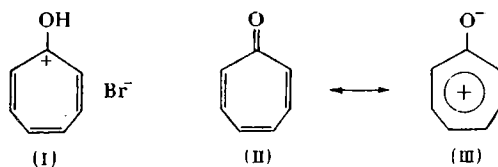
Tropona. Ionul de tropiliu. Compusul de bază al tropolonelor, *cicloheptatrien-ona* sau *tropona*, se poate obține din cicloheptanonă prin bromurare și dehidrobromurare ulterioară (H. J. Dauben, H. J. Ringold, 1951) :



O altă metodă pornește de la anisol, al cărui ciclu este lărgit cu diazometan, la lumină, și apoi dehidrogenat cu brom (Doering, 1951) :



Tropona este un lichid incolor, distilabil în vid (p. f. 113°/15 mm) ce formează cristale la răcire (p. t. -5°); este miscibilă cu apa și stabilă față de acizi, dar se descompune cu bazele. Cu acizi tari formează săruri cristalizate (I) :

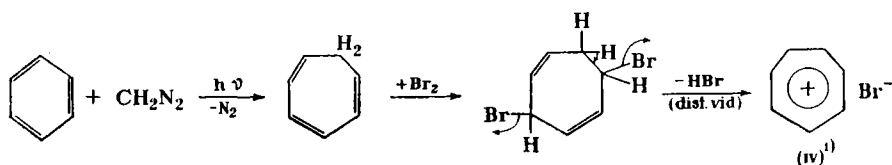


Momentul electric mare al troponei ($\mu = 4,3$ D, față de 2,8 la benzaldehidă, 2,9 la acetofenonă și 3,0 la benzofenonă) dovedește o deplasare a electronilor π în sensul formulei (III). Aceasta explică și caracterul aromatic al troponei (substituție ușoară în pozițiile α , α'). Pe de altă parte, tropona are și unele însușiri de cetonă nesaturată și anume formează o oximă, o semicarbazonă și fenilhidrazonă. Cu anhidridă maleică dă un aduct (sinteză dien, ca și tropolonele simple), ceea ce justifică o formulă limită (II).

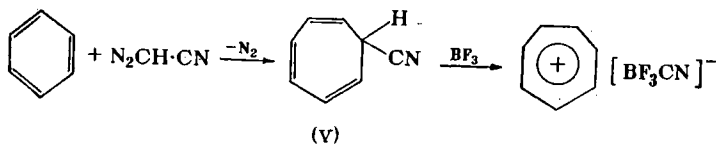
Prin hidrogenare catalitică, tropona se transformă în cicloheptanonă.

Potrivit formulei (III), tropona este un oxid al cationului de tropiliu (IV) iar tropolona este un hidroxi-derivat (fenol) al acestui oxid. Era deci natural să se pună întrebarea dacă poate exista cationul de tropiliu neoxigenat. S-a putut prepara, prima oară, o sare de tropiliu pornindu-se de la cicloheptatrienă sau *tropilidenă*, obținută la

rîndul ei, prin reacție fotochimică, din benzen și diazometan (Doering și Knox, 1954) :

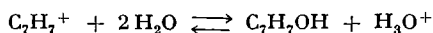


O altă metodă pornește de la nitrilul acidului cicloheptantrien-carboxilic (v. I, pag. 249), obținut din benzen și diazo-acetonitril. Nitrilul (V) conține grupa CN legată covalent; sub acțiunea fluorurii de bor această grupă ionizează însă și se obține un fluorociano-borat de tropiliu, care poate fi transformat în bromura respectivă prin tratare cu KBr (Dewar și Pettit, 1956) :



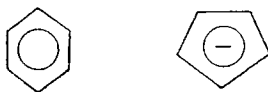
Bromura de tropiliu, $C_7H_7^+Br^-$, se prezintă sub formă de cristale galbene, cu p. t. 203° , deliquescente, ușor solubile în apă, insolubile în dizolvanții nepolari. Soluția apoasă depune momentan, cu o soluție de nitrat de argint, un precipitat de bromură de argint. Prin hidrogenare catalitică se formează cicloheptan.

Ionul de tropiliu se comportă față de baze ca un reactant electrofil și trece în derivați substituiți ai tropilidenei. În soluție apoasă se stabilește un echilibru :

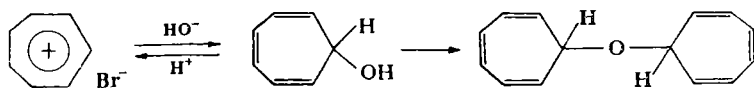


Constanta de echilibru a unei reacții de acest fel fiind egală, după cum se știe, cu concentrația ionilor de hidrogen în soluția neutralizată pe jumătate (I, pag. 165), ea poate fi ușor determinată prin titrare potențio-metrică. S-a găsit astfel $K_a = 1,8 \cdot 10^{-5}$. Ionul de tropiliu este deci, în primă aproximație, un acid de aceeași tărie ca acidul acetic.

1) Un cerc înscris într-un poligon regulat reprezintă (după Doering) un sistem de orbitali moleculari ciclici, compus dintr-un număr de orbitali p egal cu numărul atomilor de carbon din ciclu; acești orbitali sînt ocupați de un număr de electroni π egal cu numărul atomilor de carbon minus numărul de sarcini pozitive sau plus numărul de sarcini negative, înscrise în cerc. Formula benzenului și a anionului ciclopentadienei, conform acestei metode de reprezentare, va fi deci :



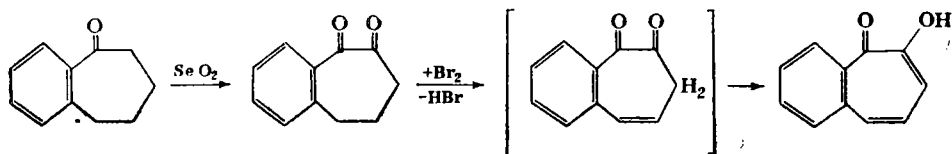
Alcoolul care se formează conform ecuației de mai sus nu poate fi însă izolat, căci el reacționează mai departe cu ioni de tropiliu dând un eter, care se obține în locul său :



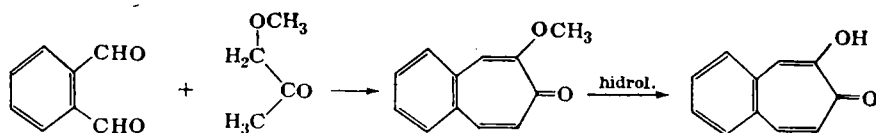
Cu alți reactanți nucleofili sărurile de tropiliu reacționează ușor, de ex. cu metoxid de sodiu se formează eterul metil-tropilic :



Benzotropolone. α,β -Benzotropolona a fost obținută printr-o metodă similară celei folosite la prepararea tropolonei (pag. 339) :



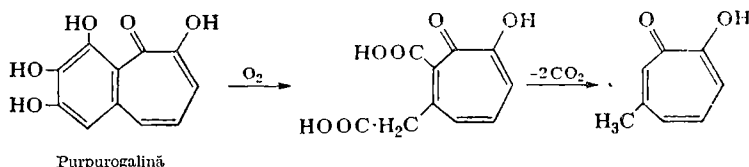
β,γ -Benzotropolona a fost sintetizată prin condensarea *o*-ftalaldehidei cu eterul metilic al hidroxi-acetonei :



Caracterul aromatic al benzotropolonei este mai puțin pronunțat decât al tropolonei monociclice. Ambele benzotropolone dau reacțiile grupei carbonil (de ex. formează *p*-nitro-fenil-hidrazonă). De asemenea tautomeria tropolonei nu poate fi observată aici, grupa OH fiind localizată, în modul indicat în formulele de mai sus. Aceasta rezultă din faptul că benzotropolonele dau fiecare un singur eter metilic (v. cazul acidului stiptitic, pag. 344).

Purpurogalina, cunoscută încă din anul 1869, se formează prin oxidarea pirogalolului cu diferiți oxidanți, de ex. cu apă oxigenată în prezența peroxidazei din hrean. *Purpurogalina* a fost găsită și în unele gogoși de ristic, sub formă de glucozidă. Formează cristale roșii, cu p. t. 275°, greu solubile în majoritatea dizolvanților.

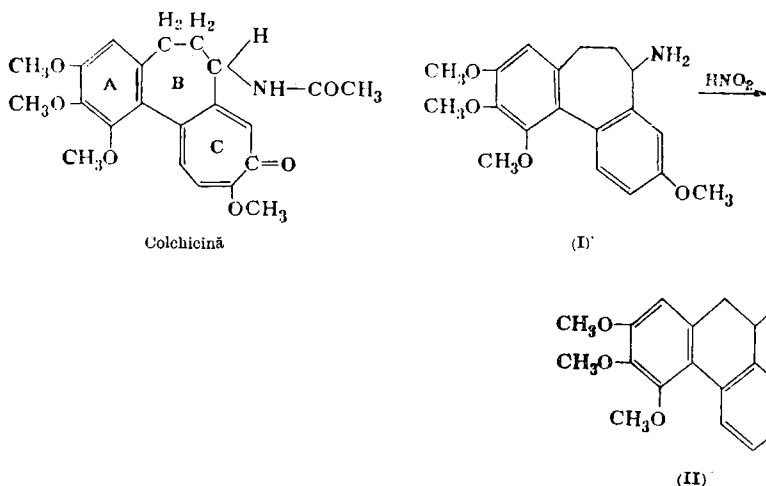
Structura purpurogalinei, multă vreme nelămurită, este aceea a unui derivat de benzotropolonă, după cum s-a stabilit prin sinteză și prin degradare la β -metil-tropolonă :



Reacțiile prin care ia naștere purpurogalina din pirogalol nu se cunosc încă în mod sigur.

Colchicina. Alcaloidul din brîndușa de toamnă (*Colchicum autumnale*) *colchicina*, $C_{22}H_{25}O_6N$, descoperit în 1819 de Pelletier și Caventou, formează cristale incolore, cu p.t. 155—157°, optic active, solubile în alcool și apă, cu reacție neutră.

Colchicina, considerată înainte ca un derivat al fenantrenului, conține (după Dewar) două inele de șapte atomi, dintre care unul tropolonice. Cercetarea structurii (A. Windaus) a arătat că din cei șase atomi de oxigen ai moleculei, unul se află într-o grupă acetyl, legată de o amină primară, iar patru sub formă de grupe metoxil. Al cincilea nu dă reacții caracteristice. Una din grupele metoxil (eterul tropolonice) se hidrolizează deosebit de ușor.



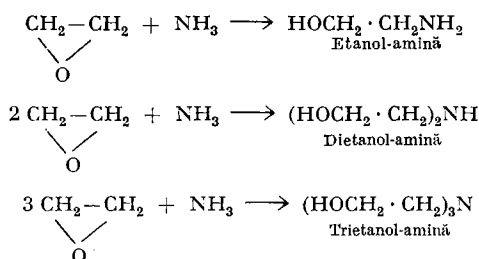
Inelul C se îngustează ușor prin reacții de tipul menționat mai sus, dînd (după hidroliză și decarboxilare) un eter amino-fenolic (I). Acesta trece cu acid azotos în compusul (II) cu schelet fenantrenic (transpoziție Demianov ; v. I, pag. 371). Pe baza acestor reacții de degradare și a altora s-a ajuns la formula de mai sus a colchicinei (J. W. Cook).

Colchicina este o otravă puternică. În doze mai mici decât cele mortale, substanța aceasta are însușirea remarcabilă de a influența diviziunea celulară sau mitoza (otravă mitotică). Prin aplicare la plante s-au obținut varietăți cu un număr mărit de cromosomi și o creștere uriașă. S-a utilizat de asemenea în medicină, ca inhibitor al creșterii țesuturilor canceroase.

V. COMBINAȚII CU FUNCȚIUNI AZOTATE ALĂTURI DE ALTE FUNCȚIUNI

1. AMINO-ALCOOLI

Prin acțiunea etilen-oxidului asupra amoniacului, în soluție apoasă, se obține un amestec de *etanol-amină*, *dietanol-amină* și *trietanol-amină* :

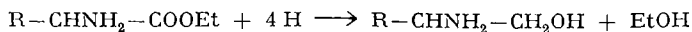


Etilen-oxidul reacționează repede cu amoniacul, în soluție apoasă, la temperatură joasă, dând naștere tuturor celor trei etanol-amine. Dacă raportul molar dintre amoniac și etilen-oxid este 20 : 1, produsul conține 75% monoetanol-amină ; dacă acest raport este 1 : 1 se formează 75% trietanol-amină. Când se lucrează cu un exces de etilen-oxid iau naștere și polimeri de forma : $\text{R}_2\text{N}-(\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH}$.

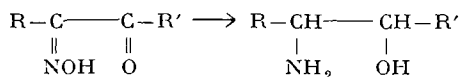
Cele trei etanol-amine, obținute în această reacție, se separă, după evaporarea apei, prin distilare sub presiune redusă.

Reacția aceasta poate fi extinsă la alți alchilen-oxizi. În locul acestora se pot folosi și halohidrine, iar amoniacul poate fi înlocuit cu amine primare sau secundare.

Se mai obțin amino-alcooli prin diferite reacții de hidrogenare, de ex. pornind de la amino-esteri, prin tratare cu hidrogen în prezență de nichel-Raney sau mai bine cu hidrură de litiu-aluminiu :



Izonitrozo-cetonele (I, pag. 577) pot fi reduse cu cuplul zinc-cupru :

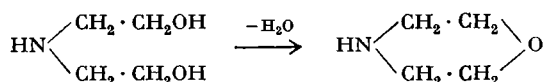


Însușiri. Amino-alcoolii inferiori, din această clasă, sînt lichide viscoase, higroscopice, miscibile în orice proporție cu apa și cu alcoolii; sînt greu solubili în hidrocarburi și în eter. Au puncte de fierbere ridicate, ceea ce indică o înaintată asociație moleculară prin legături de hidrogen. Bazicitatea amino-alcoolilor este mai mică decît a amoniacului; în stare concentrată, atrag însă bioxidul de carbon din atmosferă.

Grupele NH_2 și NH din amino-alcooli pot fi acilate. De asemenea grupele HO dau reacțiile normale, de ex. dau alcoxi cu sodiu metallic.

Etanol-amina, alcoolul β -amino-etilic sau colamina (p.f. 171°) se găsește și în natură, ca o componentă a fosfatidelor, și provine probabil din serină, prin decarboxilare enzimatică (v. I, pag. 672).

Dietanol-amina (p.t. 28° , p.f. 270°) trece prin distilare cu acid sulfuric într-un eter ciclic, *morfolina* (numită astfel din cauza unei presupuse înrudiri cu alcaloidul morfina):

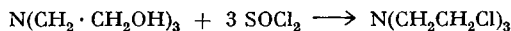


Trietanol-amina, lichid (p.f. $270^\circ/150$ mm) are diverse întrebuințări tehnice.

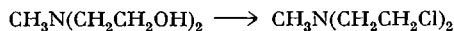
Sărurile trietanol-aminei cu acizii grași superiori (stearic, oleic și linolic) sînt săpunuri neutre, de consistența unei paste; sînt întrebuințate ca emulgatori pentru uleiuri, ceruri și asfalt și pentru alte scopuri, în industria textilă, a lacurilor, a pielăriei și în cosmetică.

Trietanol-amina în soluție apoasă servește, pe scară mare, la izolarea hidrogenului sulfurat din unele gaze industriale, cum sînt de ex. cele rezultate la hidrogenarea cărbunelui brun sub presiune. Hidrogenul sulfurat se combină la rece cu trietanol-amina, formînd o sare, care la încălzire se descompune punînd în libertate hidrogenul sulfurat într-o formă concentrată (procedeele Girdler și Alkazid).

Halogeno-alehil-amine și etilen-imine. Prin tratarea amino-alcoolilor cu hidracizi sau mai bine cu clorură de tionil se obțin halogeno-alehil-amine. Pornind de la trietanol-amină, se obține *2,2',2''-tricolor-trietil-amină* (clorhidrat: p.t. 131°):



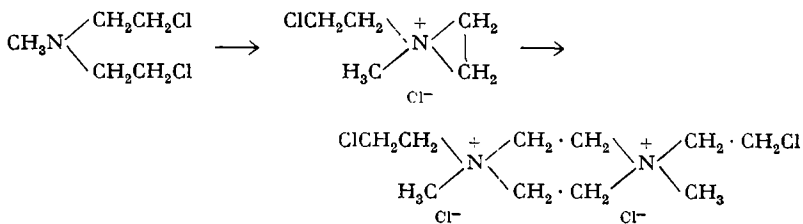
În mod similar, dela *N-metil-dietanol-amină* (obținută din metil-amină și oxid de etilenă) se formează *metil-2,2'-diclor-dietilamină* (p.f. $64^\circ/5$ mm):



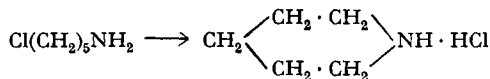
Compușii de acest tip se aseamănă structural cu iperita (I, pag. 417) și au însușiri vezicante, dar mai slabe decît aceasta („gaz muștar azotat” sau „iperită azotată”). Se utilizează ca medicamente anticanceroase.

Atomul de halogen în poziția β față de azot se bucură de o reactivitate deosebită, datorită unei reacții de deslocuire intramoleculară cu formarea unui ciclu de trei atomi (v. și pag. 155). Aceste *săruri ciclice de etilen-imoniu* reacționează mai departe prin deschiderea ciclului, de ex.

formează derivați de piperazină. Astfel baza liberă a metil-diclor-dietilaminei, care este stabilă în dizolvanți nepolari, suferă în soluție apoasă o dimerizare :

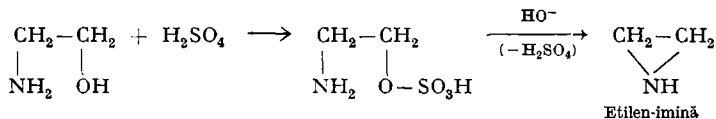


Halogeno-aminele cu catene mai lungi sînt stabile numai ca săruri ; bazele libere suferă ciclizare prin alchilare intramoleculară. 1-Amino-5-clor-pentanul trece astfel spontan în clorhidrat de piperidină :

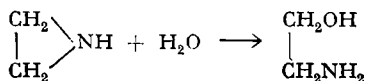


Ca și în alte reacții de ciclizare se formează cel mai ușor ciclurile de cinci și de șase atomi.

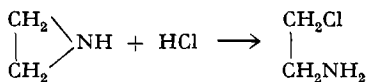
Etilen-imina, analogul azotat al etilen-oxidului, se obține pornind de la etanol-amină ; aceasta este transformată cu acid sulfuric într-un sulfat acid, care este apoi tratat cu un hidroxid alcalin :



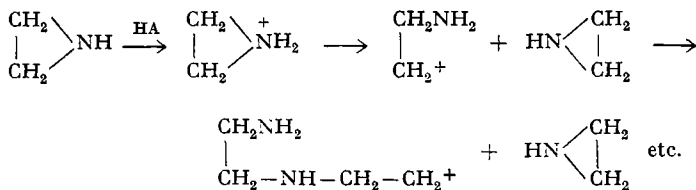
Etilen-imina este un lichid volatil, cu miros amoniacal și p.f. 56°. Poate fi alchilată și acilată la grupa NH, dar dă ușor și reacții de adiție prin deschiderea ciclului, de ex. cu apă în soluție acidă :



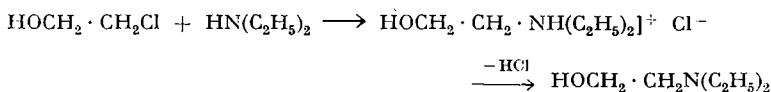
La fel reacționează cu hidracizii, dînd halogeno-etil-amine :



Deși etilen-imina este stabilă în absența bioxidului de carbon, ea se polimerizează violent, cu urme de acid clorhidric, la temperatura camerei. Mecanismul probabil este următorul :



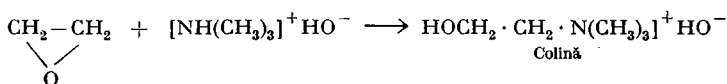
Amino-alcooli N-alchilați. Prin combinarea halo-hidrinelor cu amine primare sau secundare se obțin etanol-amine N-alchilate, sub formă de săruri, de ex. :



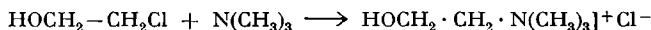
N-Dietil-amino-etanolul, p.f. 162°, este un intermediar în fabricarea unor medicamente importante, cum este *novocaina* (v. acolo).

Colina, hidroxidul de 2-hidroxi-etil-trimetil-amoniu, este mult răspândită în natură, ca o componentă a *lecitinelor* (I, pag. 672). A fost izolată întâi din fierea de bou și de porc (Strecker, 1862) iar mai târziu a fost găsită în materia nervoasă. Materialul natural din care se izolează cel mai ușor colina este gălbenușul de ou, bogat în lecitină; după hidroliza acesteia, se precipită colina sub forma unei sări complexe cu clorură mercurică : $\text{C}_5\text{H}_{14}\text{ONCl} \cdot 6\text{HgCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Colina, baza cuaternară de amoniu complet metilată a colaminei, se obține sintetic din etilen-oxid și trimetil-amină (Wurtz, 1868) :

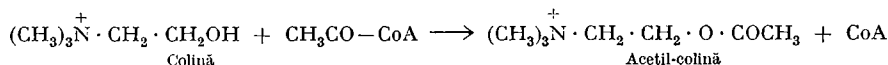


Clorura de colină se formează din etilen-clorhidrină și trimetil-amină :



Colina liberă este extrem de higroscopică, de aceea nu se poate obține decât cu greu cristalizată. Este o bază puternică, atrăgând bioxid de carbon din aer. Sărurile colinei, cum sînt clorura și picratul, sînt frumos cristalizate.

Colina joacă un rol important în metabolismul animal. Ea este o vitamină, fiind de obicei socotită în grupa vitaminelor B (vezi pag. 277). Servește organismului ca sursă de grupe metil, în sinteza metioninei (v. acolo) și ca materie primă în sinteza lecitinelor. De asemenea servește ca materie primă pentru sinteza acetil-colinei. Acetilarea colinei are loc cu ajutorul acetil-coenzimei A, care conține o legătură bogată în energie (v. pag. 260) :



Acetil-colina este neuro-hormonul sistemului nervos parasimpatic și în această calitate joacă un rol extrem de important în organism. Cînd un impuls străbate un nerv al acestui sistem, apare la marginea sa acetil-colină, care transmite impulsul mai departe, mușchiului. Efectul acesta este oprit după foarte scurt timp prin intervenția unei enzime, *colinesteraza*, care se găsește în țesuturi și care hidrolizează acetil-colina transformînd-o în acid acetic și colină. Nervul este astfel pregătit pentru a transmite un nou impuls.

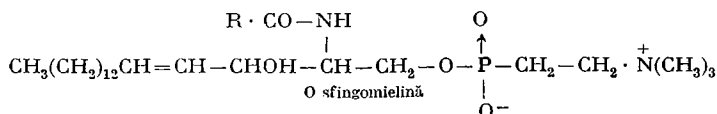
Acetil-colina, injectată, produce o lărgire a capilarelor sanguine și astfel micșorează tensiunea arterială; apoi ea încetinește bătăile inimii și determină mișcările peristaltice ale intestinului. Acetil-colina este utilizată ca medicament.

Neurina, $\text{CH}_2=\text{CH}\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_3]^+\text{HO}^-$, se formează din colină prin fierbere cu hidroxid de bariu sau sub acțiunea bacteriilor de putrezire; de aceea se găsește printre substanțele bazice ce iau naștere la putrezirea proteinelor în cadavre (ptomaine). Este extrem de toxică.

Sfingosina. În legătură cu amino-alcoolii de mare importanță biologică, descriși mai sus, vom mai menționa *sfingosina* sau 2-amino-octadec-4-en-1,3-diolul :

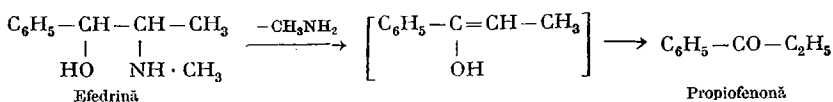


Sfingosina se obține prin hidroliza *sfingomielinelor*, o clasă de fosfatide izolate din țesutul nervos. *Sfingosina* joacă, în acești compuși, același rol ca glicerina în celelalte fosfatide ($\text{R}\cdot\text{CO}=\text{restul unui acid gras}$) :



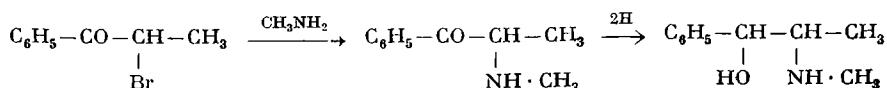
Efedrina. Se găsește, alături de alți alcaloizi înrudiți (menționați mai departe), în *Ephedra vulgaris* (o plantă ce crește la noi numai în Dobrogea, unde este numită cîrcel) și în alte specii de efedra, ce cresc în regiuni subtropicale. Efedrina a fost izolată de Nagai (1888).

Efedrina conține o grupă de alcool secundar, identificată prin benzoilare, și o grupă de amină secundară, ușor de recunoscut prin formarea unei nitrozamine. Prin oxidare dă naștere acidului benzoic, de unde rezultă prezența, în moleculă, a unui nucleu benzenic, cu o catenă laterală (Ladenburg). Prin încălzire, clorhidratul efedrinei se descompune în metil-amină și propiofenonă. Această reacție, „scindarea hidraminică”, se întâmplă și la alți compuși avînd un hidroxil, în poziția α față de un nucleu benzenic, și o grupă amino în β :



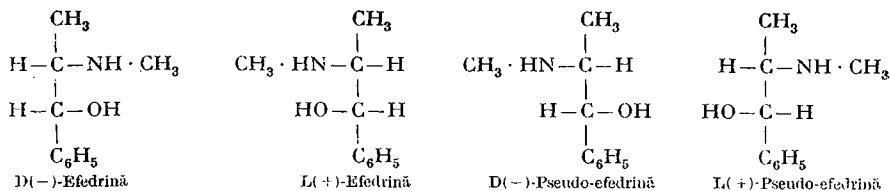
Rezultă de aici că efedrina este 1-fenil-2-metilamino-propanol-(1).

Structura aceasta a fost confirmată printr-o sinteză pornind de la propiofenonă. Aceasta se transformă, prin bromurare directă, în brom-propiofenonă, care se combină cu metil-amină și apoi se hidrogenează (E. Späth, 1920) :



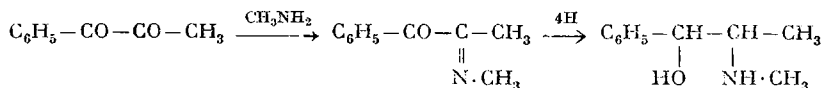
Molecula efedrinei conține, după cum se vede, doi atomi de carbon asimetrici cu structură neidentică (I, pag. 21). În consecință există două

perechi de antipozii optici, formînd doi racemici: DL-efedrina (forma *eritro*) și DL-pseudo-efedrina (forma *treo*):



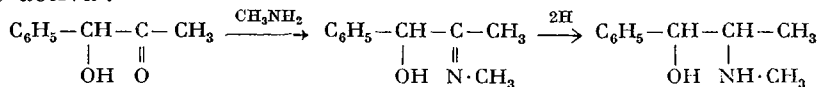
Alcaloidul principal din efedra, acela care posedă activitate fiziologică, este D(-)-efedrina. În plantă se mai găsește în cantități mici, L(+)-pseudo-efedrină și alți patru alcaloizi înrudiți, ce se deosebesc de efedrine prin numărul grupelor metil legate de azot; doi din ei, D(-)-*nor-efedrina* și L(+)-*nor-pseudo-efedrina*, nu sînt metilați la azot; ceilalți doi, D(-)-metil-efedrina și L(+)-metil-pseudo-efedrina, au câte două grupe metil la azot.

O sinteză, mai simplă, a efedrinei constă în hidrogenarea catalitică a unui amestec de fenil-propandionă (preparată analog cu diacetilul, I, pag. 577) și metil-amină (R. H. Manske și, independent, A. Skita). Intermediar se formează o bază Schiff:



În produsul acestei sinteze predomină DL-efedrina. Aceasta se separă de DL-pseudo-efedrină pe baza solubilității diferite în cloroform. (O altă metodă de separare, bazată pe un efect de conformație al acestor compuși, a fost descrisă la pag. 155). Efedrina racemică poate fi scindată în antipozii cu ajutorul acidului tartric (Späth).

Interesantă este o sinteză, asemănătoare celei de mai sus, ce pornește de la D(-)-fenil-acetil-metanol, obținut pe cale fermentativă (pag. 260). Acesta se hidrogenează, în prezență de metil-amină, cel mai bine cu paladiu coloid după Skita, sau cu amalgam de aluminiu. Se obține direct efedrină optic activă:



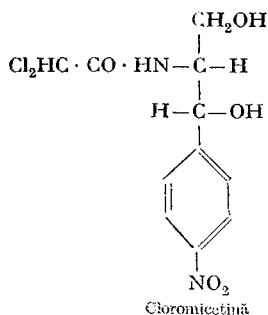
Ca medicament se utilizează mult și efedrină sintetică racemică (efetonină).

Acțiunea fiziologică a plantelor din genul efedra era cunoscută de grecii antici (Dioscorides) și de chinezi. Descoperirea ei era atribuită împăratului legendar Șen Nung, ce ar fi trăit în anul 3000 î.e.n. Efedrina are un efect vasoconstrictor de durată mai lungă decît cel produs de adrenalină, de aceea se administrează pentru menținerea presiunii arteriale. Se utilizează și în guturai, astm, guturaiul finului și în alte stări alergice. Efedrina este de asemenea un excitant al sistemului nervos central.

Cloromicetina (Cloramfenicol). Din culturile unei anumite tulpini de streptomicetă izolată din pămînt (*Streptomyces venezuelae*) a fost izolat

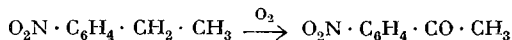
(1947) un antibiotic, frumos cristalizat, gălbui, cu p.t. 151°, neutru, optic activ, cu formula brută $C_{11}H_{12}O_4N_2Cl$.

În acest compus a fost identificată prin spectrul ultraviolet și pe cale chimică (reducere, urmată de diazotare și cuplare cu β -naftol) o grupă nitro aromatică, foarte rar întâlnită în produșii naturali. Prin hidroliză se obține acid diclor-acetic (nemaifilnit între produșii naturali), alături de o bază optic activă. $C_9H_{12}O_4N_2$. Aceasta regenerează din nou antibioticul inițial, prin acilare cu clorură de diclor-acetil. Molecula mai conține două grupe HO alcoolice ce pot fi acetilate. Prin oxidare cu acid periodic se obține *p*-nitro-benzaldehidă, formaldehidă și acid formic. Din aceste reacții de degradare rezultă o structură relativ simplă :

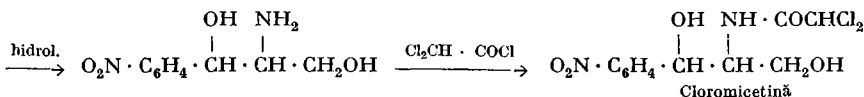
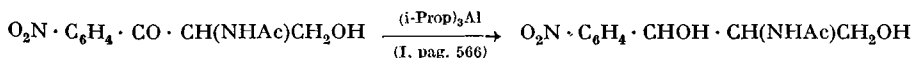
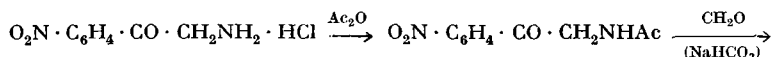
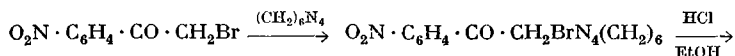


Molecula conține doi atomi de carbon asimetrici cu structură neidentică, întocmai ca efedrina. Prin metoda comparației optice (pag.150), s-a stabilit înrudire configurativă cu $D(-)$ -*nor*-pseudo-efedrina. Cloromicetina este deci $D(-)$ -*treo*-1-*p*-nitrofenil-2-dicloracetamido-propandiol-(1,3).

Cloromicetina a fost sintetizată pe mai multe căi. Cea mai simplă pornește de la *p*-nitro-acetofenonă, care se poate obține din clorura acidului *p*-nitro-benzoic printr-o sinteză cu ester malonic sau, mai ușor, din *p*-nitro-etil-benzen, prin oxidare cu aer, în fază lichidă, în prezența unui catalizator de crom (I, pag. 532) :



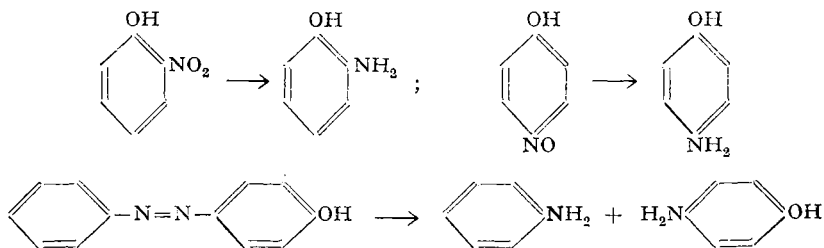
Prin bromurarea acestei cetone și tratare cu hexametilen-tetramină se obține *p*-nitro- ω -amino-acetofenona. Celelalte etape ale sintezei sînt ușor de înțeles din formule :



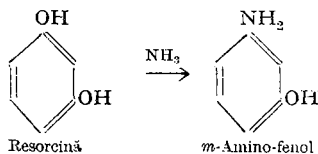
Cloromicetina, întrebunțată ca medicament, se obține astăzi numai sintetic. Importanța terapeutică a acestui antibiotic constă în aceea că el este eficace nu numai împotriva bacteriilor ci și a unor virusuri (pneumonia atipică, tusea convulsivă) și a rickettsiilor ce produc tifosul exantematic.

2. AMINO-FENOLI

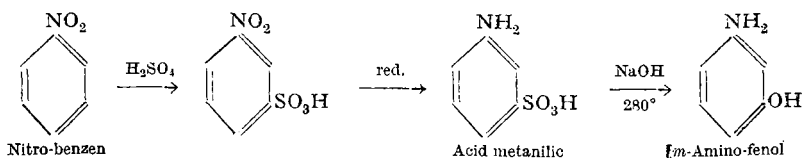
Metode de preparare. Amino-fenolii se prepară prin reducerea nitro-fenolilor, a nitrozo-fenolilor sau a hidroxi-azo-benzenilor :



O metodă specială pentru obținerea *p*-amino-fenolilor este transpoziția fenil-hidroxilaminelor aromatice, sub acțiunea acizilor tari (I, pag. 444). *m*-Amino-fenolii se obțin din *m*-difenoli, prin încălzire sub presiune cu amoniac și săruri de amoniu, la 200°, sau cu amoniac și bisulfid de amoniu la 100° (v. și I, pag. 450), de ex. :



De multe ori se pot aplica și metodele clasice :



Se mai obțin amino-fenoli prin încălzirea halogeno-fenolilor, cu amoniac, în prezența sărurilor de cupru.

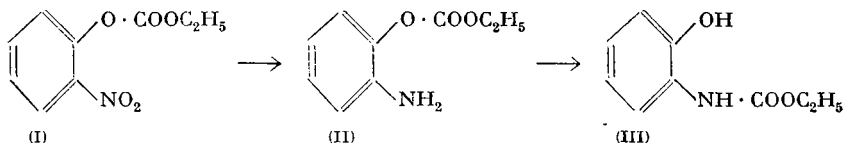
Insușiri. Amino-fenolii sînt substanțe solide, cristalizate, incolore cînd sînt proaspăt preparate. La aer, în special umed, se oxidează, colorîndu-se brun, pînă la negru; soluțiile apoase se alterează și mai repede. Prin aceasta amino-fenolii se aseamănă cu fenolii polihidroxicii și cu

diaminele aromatice. Pe aceste însușiri reducătoare se bazează întrebuințarea unora dintre amino-fenoli ca revelatori în fotografie.

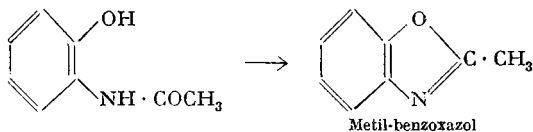
Amino-fenolii au însușiri slab bazice, formînd săruri cristalizate cu acizii tari. De asemenea au însușiri slab acide: se dizolvă în hidroxizi alcalini ca fenoxizi, iar în condiții adecvate grupele fenolice pot fi alchilate și acilate. Grupa aminică în amino-fenoli se diazotează normal.

În afară de aceste reacții generale, *o*- și *p*-amino-fenolii arată și unele reacții specifice.

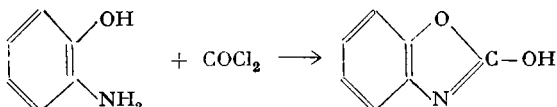
o-Amino-fenolul (p.t. 174°), ca și alți *o*-amino-fenoli, se acilează cu agenți de acilare întîi la grupa NH₂. Cu un exces de agent de acilare se acilează și grupa OH. Derivații O-acilați se transpun în derivați N-acilați, prin simplă conservare în soluție apoasă acidă. De obicei această transpoziție se produce chiar în cursul reducerii compușilor O-acilați ai nitro-fenolilor. Astfel nitro-esterul (I) trece întîi într-un amino-ester (II), al cărui clorhidrat se transformă, în soluție apoasă, în uretanul (III) (v. și pag.155):



Caracteristică pentru *o*-amino-fenoli este marea lor tendință de a forma compuși heterociclici prin ciclizare, asemănîndu-se în aceasta cu fenolii *o*-dihidroxicici (I, pag. 394) și cu *o*-diaminele aromatice (I, pag. 464). Astfel, prin încălzirea N-acil-*o*-fenolilor ei trec în derivați de benzoxazol:



Prin acilarea energetică a *o*-amino-fenolilor, cu anhidride sau cu cloruri acide se obțin direct benzoxazoli:

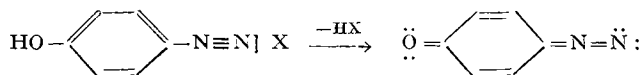


m-Amino-fenolul (p. t. 123°) se diazotează normal și dă prin bromurare, 2,4,6-tribrom-3-amino-fenol. Este folosit ca materie primă în fabricarea acidului *p*-amino-salicilic.

p-Amino-fenolul (p. t. 184° desc.) servește ca revelator fotografic sub numele de *rodinal*; la fel și derivatul său N-metilat, *metolul*. (Un alt revelator fotografic din această clasă este 2,4-diamino-fenolul, numit și *amidol*). *p*-Amino-fenolul se utilizează drept colorant pentru blănuri (oxidare directă pe fibră).

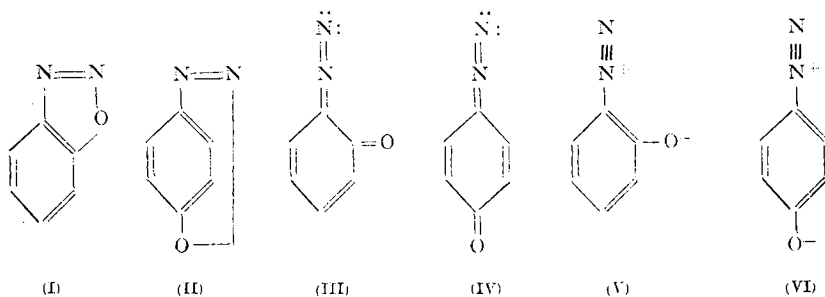
Eterii amino-fenolilor. Eterii metilici ai amino-fenolilor, amino-anisoli, $\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_2$, se numesc *anisidine*, iar eterii etilici corespunzători, *fenetidine*. N-Acetil-derivatul *p*-fenetidinei, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$, servește ca medicament (febrifug), sub numele de *fenacetină* (v. I, pag. 464). Prin introducerea restului de uree, în *p*-fenetidină, se obține *dulcina*, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NHCONH}_2$, o substanță de 500 de ori mai dulce decât zaharoza, întrebuințată pentru îndulcirea alimentelor.

Diazo-fenoli sau chinon-diazide. Amino-fenolii se diazotează normal, cu acid azotos în mediu de acid mineral, dând săruri de diazoniu. Sărurile de diazoniu ale *o*- și *p*-amino-fenolilor arată o curioasă comportare la tratarea cu hidroxizi alcalini. În locul diazotaților așteptați (v. I, pag. 482) se obțin, prin eliminare de acid, „chinon-diazide”:



Compușii aceștia sînt colorați intens, galben sau oranj, au puncte de topire scăzute și sînt solubili în dizolvanți nepolari. Cuplează încet cu β -naftolul iar la fierbere cu apă degajă numai încet azot. La încălzire explodează.

Diazo-fenolii se reprezentau înainte prin formule ciclice (I) (II). Asemenea formule sînt posibile pentru *orto*-diazo-fenoli, nu însă pentru *para*-diazo-fenoli. Formulele chinoide (III) și (IV) sînt mult mai plausibile, fiindcă spectrele de absorpție ale acestor compuși sînt mult asemănătoare cu ale chinonelor. Este probabilă însă o deplasare parțială a electronilor în sensul indicat prin formulele dipolare (V) și (VI).

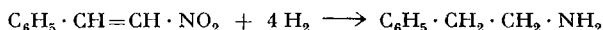


Diazolipie. În procedeul cu acest nume, pentru reprodus planuri și manuscrise, se folosește o hirtie sensibilă (ozalid), acoperită cu un strat conținând o chinon-diazidă (de ex. cea obținută prin diazotarea 1-amino-2-naftol-4-sulfonatului de sodiu), o componentă de cuplare (un fenol) și un acid (tartric sau citric). Prin expunere la lumină, chinon-diazida se descompune în părțile luminate, nu însă în cele umbrite. Developarea se face prin introducerea hirtiei într-o atmosferă de amoniac care neutralizează acidul și face astfel posibilă cuplarea; aceasta are loc numai în părțile neluminate, ce mai conțin compus diazoic, în timp ce părțile luminate apar albe. În locul chinon-diazidelor se utilizează acum și săruri de diazoniu stabile.

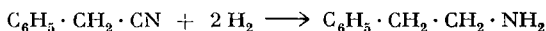
Hidroxi-derivați naturali ai fenil-etil-aminei. În natură se întâlnesc mai mulți derivați ai β -fenil-etil-aminei, caracterizați prin acțiunea lor specifică asupra sistemului nervos simpatric (acțiune simpaticomimetică).

Unul dintre cei mai importanți compuși din această clasă, efedrina, a fost descrisă mai sus. Aici ne vom ocupa de câțiva derivați ai fenil-etil-aminei hidroxilați în nucleul benzenic.

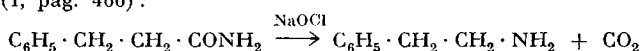
β -Fenil-etil-amina, $C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot NH_2$, compusul de bază al acestei serii (lichid cu p.f. 198°) se formează prin decarboxilarea biochimică a fenil-alaninei (pag. 395). Sintetic se obține din ω -nitro-stiren (I, pag. 549) prin hidrogenare catalitică în prezența platinei coloide :



sau din cianura de benzil prin hidrogenare cu nichel Raney la 130°, în prezența unui mare exces de amoniac (pentru a împiedica formarea aminei secundare ; v. I, pag. 448) :



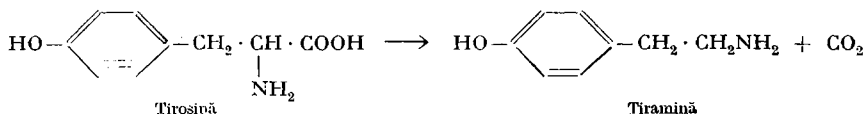
O altă metodă pornește de la amida acidului dihidro-cinamic, care este supusă unei degradări Hofmann (I, pag. 466) :



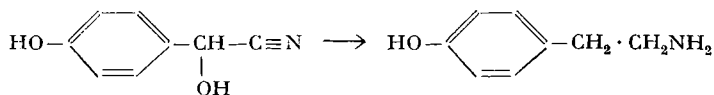
Ațiunea simpaticomimetică se exercită atât asupra nervilor excitanți cît și ai celor inhibitori, ai sistemului simpatic. De aceea se produc, la diferitele organe, efecte opuse. Toate substanțele cu acțiune simpaticomimetică provoacă o creștere a presiunii arteriale, prin îngustarea tuturor vaselor sanguine (cu excepția arterelor coronare, care se lărgesc și a arterelor plămîului care nu par să sufere nici o influență). Activitatea inimii este mărită. Unii dintre mușchii netezi suferă contractii (de ex. ai uterului), în timp ce alții se destind (ai stomacului și ai intestinelor). Activitatea glandelor este în general mărită.

În afară de această acțiune simpaticomimetică generală, fiecare substanță din această clasă are o acțiune specifică. Unele sint excitante ale sistemului nervos central.

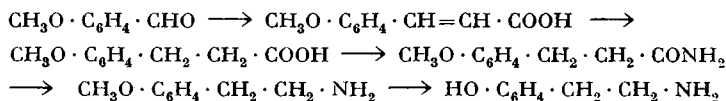
Tiramina, *p*-hidroxifenil-etil-amina (foițe p.t. 166°) se găsește în cornul de seară (ergot, *Claviceps purpurea*), o ciupercă parazită ce trăiește în ovarul florilor de graminee, în special al celor de seară. Tiramina se formează din amino-acidul tirozina, sub acțiunea unor enzime de răspîndire generală (v. pag.395) produse de ex. de bacteriile lactice, de bacilul coli și de bacteriile de putrefacție :



Tiramina a fost sintetizată prin hidrogenarea catalitică a *p*-hidroxi-benzaldehyd-cianhidrinei :

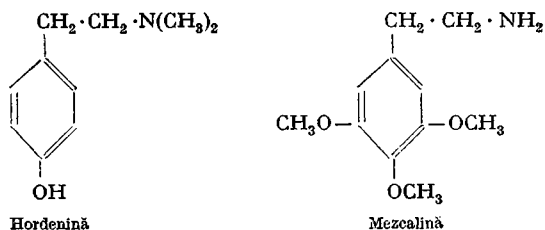


O altă sinteză pornește de la acidul *p*-metoxi-cinamic, preparat prin condensarea anisaldehydei cu acid malonic, în prezența piridinei (I, pag. 553). Prin reducerea acestui acid se obține acidul hidrocinamic corespunzător, a cărui amidă se supune apoi degradării Hofmann, cu hipoclorit de sodiu. La sfîrșit se hidrolizează grupa eterică :



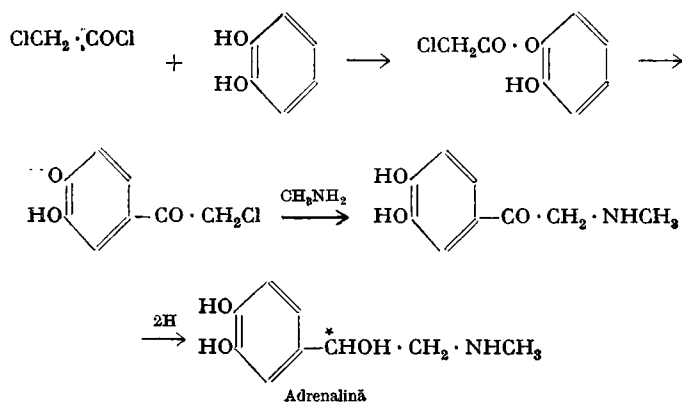
Hordenina (p.t. 117—118°) este derivatul N-dimetilat al tiraminei. Substanța aceasta se găsește în embrionul orzului și are însușiri fiziologice asemănătoare cu ale tiraminei, dar mai slabe. *Hordenina* se obține și din tiramină, prin metilare cu iodură de metil, în mediu alcalic, și îndepărtarea metilului legat de grupa fenolică.

Mezcalina (p.t. 35—36°) se găsește în cacteele din genul *anhalonium*. Se obține sintetic prin procedee analoge celor descrise mai sus pentru tiramină. Substanța aceasta produce asupra omului, chiar în doze minime, o intoxicație însoțită de curioase viziuni colorate.



Adrenalina, cea mai importantă combinație din această grupă, este produsul unor glande cu secreție internă, măduva capsulelor suprarenale. *Adrenalina* are o acțiune regulatoare asupra unor funcțiuni importante ale organismului și este, prin urmare, un *hormon*. Ea a fost primul hormon izolat în stare pură cristalizată (Takamine, Aldrich, von Fürth, 1901).

Structura adrenalinei a fost stabilită pe baza formulei brute, $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$, a degradării prin topire alcalină, care duce la pirocatechină și la acidul protocatehic și a faptului că, în molecula ei, s-a putut dovedi existența unei grupe de alcool secundar și de amină secundară. Cu clorură ferică, *adrenalina* dă o colorație verde, datorită grupei pirocatechinice. Dovada definitivă a structurii a fost adusă pe calea sintezei (F. Stolz, 1903). Aceasta constă, în prima fază, în tratarea pirocatechinei cu clorura acidului monoclor-acetic și cu oxiclorigură de fosfor. Se formează întâi un ester al pirocatechinei, care, sub influența oxiclorigurii de fosfor, se izomerizează (transpoziție Fries, v. pag. 333), trecând într-o clor-cetonă. Urmează o condensare cu metil-amină și reducerea grupei cetonice cu amalgam de aluminiu sau catalitic :



Adrenalina naturală este levogiră ($[\alpha]_D = -50,5^\circ$). Produsul sintetic se separă în cei doi antipozi, cu ajutorul acidului (+)-tartric. Izomerul dextrogir are o acțiune fiziologică de 15 ori mai slabă decât cel natural; prin încălzire, el se racemizează și poate fi supus din nou scindării, obținându-se astfel încă o cantitate de produs levogir. Adrenalina sintetică (numită și suprarenină) are întrebuințări medicale întinse (sub formă de clorhidrat).

Adrenalina acționează asupra organismului animal, îngustând vasele sanguine și provocând, prin aceasta, o mărire a tensiunii arteriale, lărgind pupila, accelerând bătăile inimii și inhibând mișcările stomacului și ale intestinului. Toate aceste efecte se produc și atunci când se excită nervii sistemului nervos simpatic. La excitarea acestor nervi apare, la marginea lor, o substanță, *simpatina*, un amestec de adrenalină cu noradrenalină și poate și cu alte substanțe asemănătoare. De aceea, nervii sistemului simpatic se numesc adrenergici, iar ai sistemului parasimpatic, colinergici. Efectele acestea ale adrenalinei, asupra organismului animal sînt, după cum se vede, antagoniste efectelor produse de acetil-colină (v. și pag. 352).

În afară de acțiunea regulatoare asupra tensiunii arteriale și deci a repartizării singelui în organism, adrenalina mai are o acțiune asupra metabolismului hidraților de carbon. În doze minime, adrenalina provoacă o creștere a concentrației glucozei în sînge producînd glucozurie (v. „Insulina”).

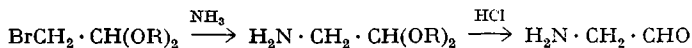
Efectele adrenalinei sînt de foarte scurtă durată, căci ea este repede oxidată, mai ales în ficat. Și în afara organismului, adrenalina este sensibilă la oxidare.

Printre aplicațiile terapeutice ale adrenalinei, cea mai importantă este ca agent anemiant local, în operații chirurgicale; datorită îngustării capilarelor sanguine, împiedică hemoragiile. De asemenea, adăugată în proporție mică în anestezicii locali de tipul novocainei, mărește activitatea acestora.

Noradrenalina, omologul adrenalinei nemetilată la azot, este o componentă a simpatinei, după cum s-a mai spus. Se prepară sintetic și se folosește ca medicament, căci are însușiri puțin diferite de ale adrenalinei.

3. AMINO-ALDEHIDE ȘI AMINO-CETONE

1. *Amino-acetaldehida* se obține, sub formă de acetal, prin tratarea brom-acetalului acetaldehidei cu amoniac:

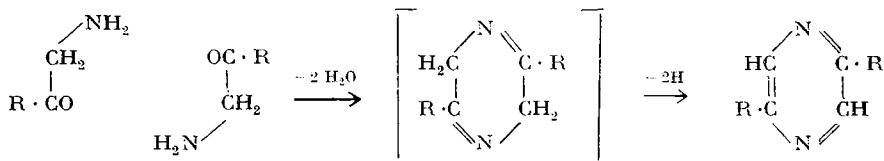


Din acest acetal se formează clorhidratul amino-acetaldehidei, prin hidroliză cu acid clorhidric. Combinația aceasta se mai poate prepara și prin reducerea esterului glicocolului, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOR}$, cu amalgam de sodiu, în soluție acidulată cu acid clorhidric.

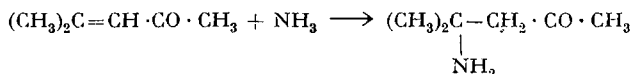
Amino-acetona, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{NH}_2$, și *amino-acetofenona*, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2\text{NH}_2$, se obțin, tot sub formă de clorhidrați, pornindu-se de la clor- sau dela brom-cetonele respective, prin metoda ftalimidei potasice (Gabriel, I, pag. 447) sau prin reacția cu hexametilen-tetramină (v. pag. 366). Amino-cetonele se mai pot prepara și din izonitrozo-cetone, cum este de ex. izonitrozo-acetona, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}=\text{NOH}$ (I, pag. 577), prin reducere cu clorură stanoasă.

α -Amino-aldehidele și cetonele, de tipul celor descrise mai sus, sînt stabile numai sub formă de săruri. În stare liberă, ele se transformă

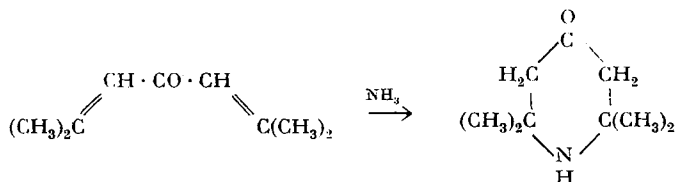
repede, prin auto-condensare, în *pirazine*. Intermediar ar trebui să apară dihidro-pirazine, care însă nu au putut fi izolate, din cauza marelui lor tendințe de a pierde hidrogen și de a forma nucleul, cu caracter aromatic, al pirazinei :



2. *Diaceton-amina. Triaceton-amina.* β -Amino-cetonele se formează prin adăugarea amoniacului la cetone α,β -nesaturate. Oxidul de mesitil se transformă astfel în *diaceton-amină* (lichid insolubil în apă, desfăcându-se în componente la încălzire) :



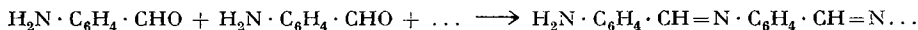
Forona dă, în mod asemănător, *triaceton-amina* (p.f. 250°; hidratul cu 1 mol H_2O , p.t. 58°) :



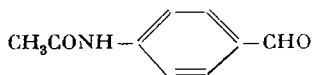
Diaceton-amina și triaceton-amina se formează și direct din acetonă, prin saturare cu amoniac gazos. Intermediar apar probabil oxidul de mesitil și forona, care reacționează apoi în modul arătat.

3. Cele trei *amino-benzaldehide* se prepară prin reducerea nitro-benzaldehidelor (pag.98) cu mijloace blânde, de ex. cu hidroxid feros (sulfat feros și amoniac).

Amino-benzaldehidele au o mare tendință de a se autocondensa, prin formare de baze Schiff macromoleculare. Din cauza aceasta, *m*-amino-benzaldehida nici nu se poate obține în stare liberă. Soluția apoasă a *p*-amino-benzaldehidei (p.t. 71°) depune, după scurtă vreme, un produs de condensare insolubil, galben, format din mai multe molecule, unite între ele după schema :



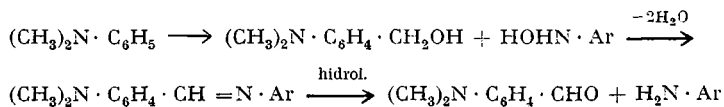
Același compus se obține și din *p*-nitro-toluen prin tratare cu o soluție de polisulfură de sodiu. Prin hidroliza acestui polimer cu acid clorhidric diluat și neutralizare cu alcalii se regenerează *p*-amino-benzaldehida; prin acetilarea sa cu anhidridă acetică și acid acetic se obține *p*-acetil-amino-benzaldehida :



Tiosemicarbazona (I, pag. 712) acestei aldehide este utilizată ca medicament antituberculos sub numele de TbI, Conteben, Tebeonă.

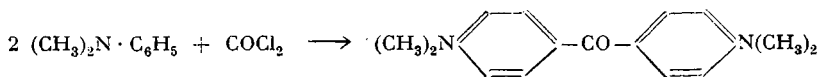
o-Amino-benzaldehida (p.t. 40°), ceva mai stabilă decât izomerul *para*, servește într-o importantă sinteză a chinolinei (v. acolo).

4. *p*-Dimetil-amino-benzaldehida se prepară prin condensarea dimetil-anilinei cu formaldehidă și oxidarea alcoolului *p*-dimetil-amino-benzilic format, cu un derivat hidroxilaminic (de ex. cu acidul 3-hidroxilamino-benzen-sulfonic) :



p-Dimetil-amino-benzaldehida (p.t. 74°) dă reacțiile normale ale aldehydelor, în special ia parte ușor la reacții de condensare.

Tetrametil-diamino-benzofenona, cetona lui Michler (p.t. 173°), se obține prin condensarea dimetil-anilinei cu fosgen :



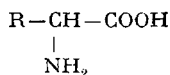
și servește la fabricarea cristal-violetului (v. acolo).

4. AMINO-ACIZI

Amino-acizii se împart, după proprietățile lor, în două clase : *alifatici* și *aromatici*. Prima clasă cuprinde toți amino-acizii care au grupele COOH și NH₂ legate de o catenă alifatică, indiferent dacă molecula lor conține și inele aromatice sau heterociclice. În moleculele amino-acizilor aromatici, ambele grupe funcționale sînt legate de un inel arilic.

Amino-acizii alifatici, la rîndul lor, se divid în α, β, γ-amino-acizi etc., după poziția ocupată de grupa amino, în catenă, față de grupa carboxil.

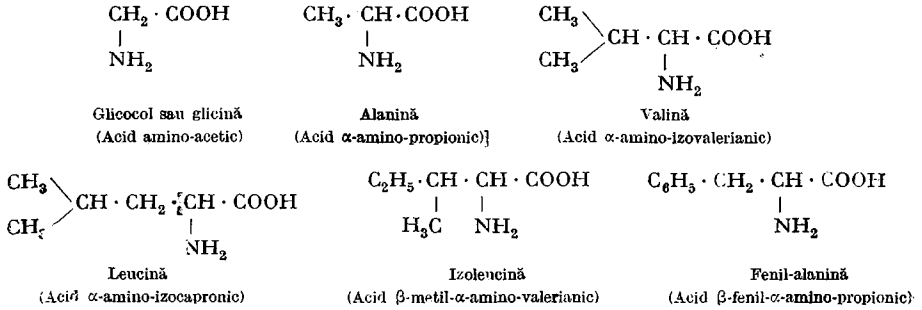
Amino-acizi naturali. α-Amino-acizii, cu formula generală :



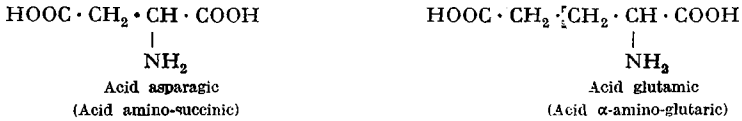
au atras atenția în mod deosebit asupra lor, fiindcă, unii dintre ei se obțin prin hidroliza proteinelor și sînt deci produși naturali de cea mai mare însemnătate. Din cauza aceasta, s-au studiat amănunțit însușirile și preparările lor prin sinteză. Obținerea acestor amino-acizi, din proteine, va fi expusă în alt loc (pag. 421). După structura lor chimică, se disting

șase grupe de α -amino-acizi, izolați din produșii de hidroliză ai proteinelor :

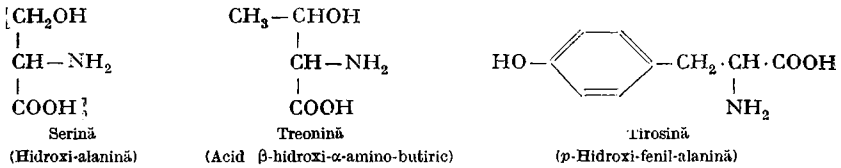
1. *Grupa amino-acizilor monocarboxilici :*



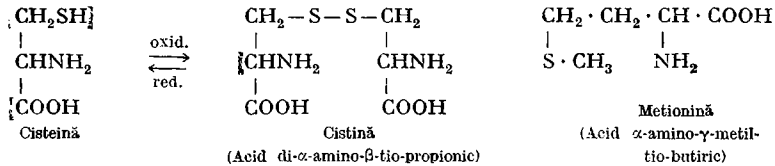
2. *Grupa amino-acizilor dicarboxilici :*



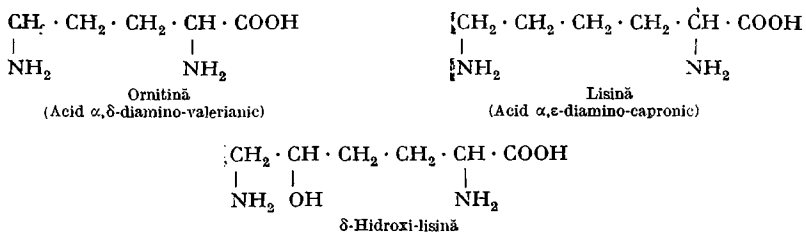
3. *Grupa hidroxi-amino-acizilor :*



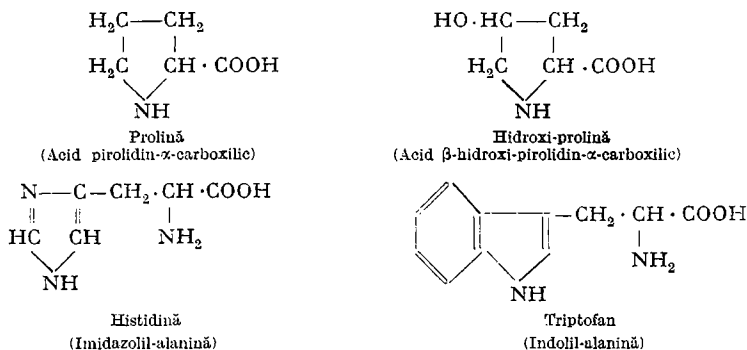
4. *Grupa tio-amino-acizilor :*



5. *Grupa diamino-acizilor :*



6. Grupa amino-acizilor heterociclici :

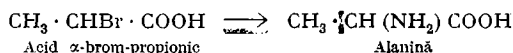
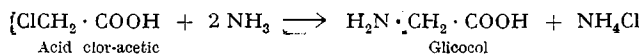


Cei 20 de amino-acizi formulați mai sus sînt de răspîndire universală. În afară de aceștia se găsesc cîțiva amino-acizi mai rari, numai în anumite proteine sau în alți produși naturali. Mai trebuie remarcat că cisteina se obține, la hidroliza proteinelor, de obicei sub formă de cistină, iar ornitina este conținută în proteine sub formă de arginină, care însă pierde grupa guanidinică, în cursul hidrolizei, după cum se va arăta mai departe.

Sinteze de amino-acizi. Diferiții amino-acizi izolați din proteine au fost sintetizați, încă de mult, mai ales în scopul stabilirii sau confirmării structurii. Mai tîrziu, cînd a devenit necesară obținerea de amino-acizi în cantități mai mari, pentru studii biologice (de ex. pentru pregătirea de medii de cultură sintetice pentru microorganisme; v. pag.423), sintezele amino-acizilor au căpătat un interes preparativ. În această ultimă fază a cercetării s-a urmărit obținerea amino-acizilor cu randamente cît mai mari, din materii prime ușor accesibile.

Se cunosc astăzi numeroase sinteze de amino-acizi. Acestea vor fi clasificate, în cele ce urmează, după metodele chimice utilizate, fiecare metodă fiind ilustrată prin mai multe variante, folosite în sinteza diferiților amino-acizi.

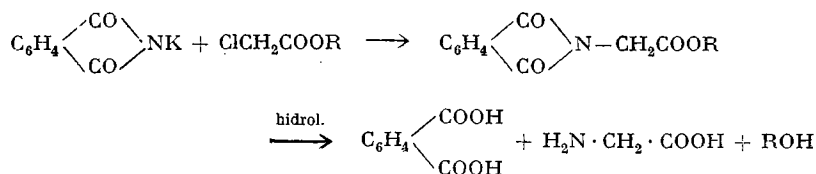
1. *Aminarea acizilor halogenați.* a. Reacția acizilor α -halogenați cu amoniacul constituie o metodă generală pentru prepararea amino-acizilor alifatici :



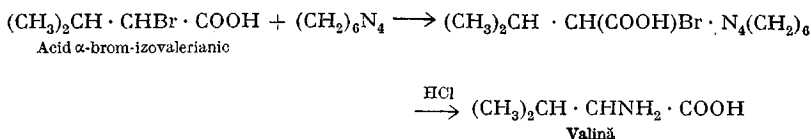
Metoda se poate aplica la toți α -brom-acizii accesibili prin bromurare după metoda Hell-Volhard-Zelinski (pag. 9). Au fost preparați astfel : valina din acid α -brom-izovalerianic, leucina din acid α -brom-izocapronic, fenil-alanina din acid α -brom- β -fenil-propionic, acid asparagie din acid brom-succinic.

Pentru evitarea formării aminelor secundare și terțiare, se utilizează un exces mare de amoniac.

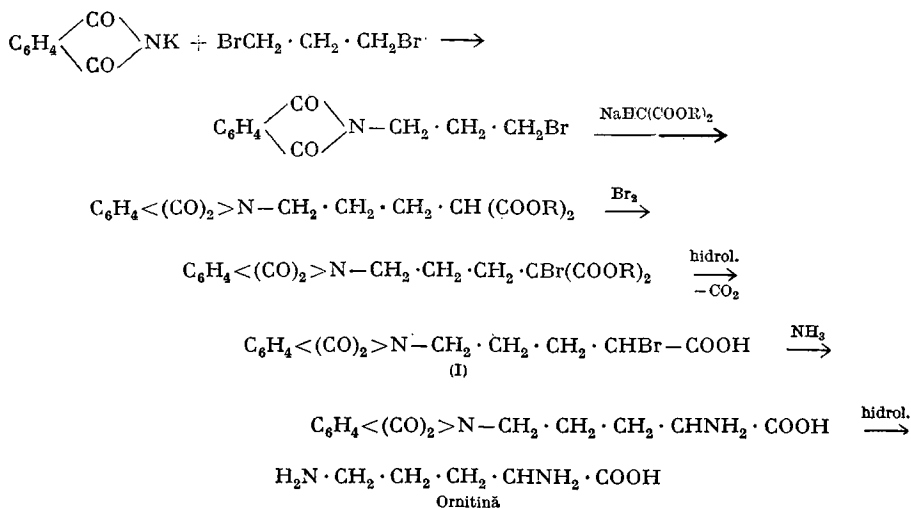
b. Metoda Gabriel de preparare a aminelor primare din ftalimidă potasică (I, pag. 447) constituie un alt mijloc de a evita formarea de amine secundare. În această sinteză este necesar să se pornească de la esterii acizilor α -halogenați :



c. Aminarea acizilor α -halogenați se poate efectua și cu hexametilen-tetramină, care formează cu acești acizi un aduct ce se descompune prin încălzire cu acid clorhidric, dând aminoacidul cu randament mare (Hillmann, 1948) :

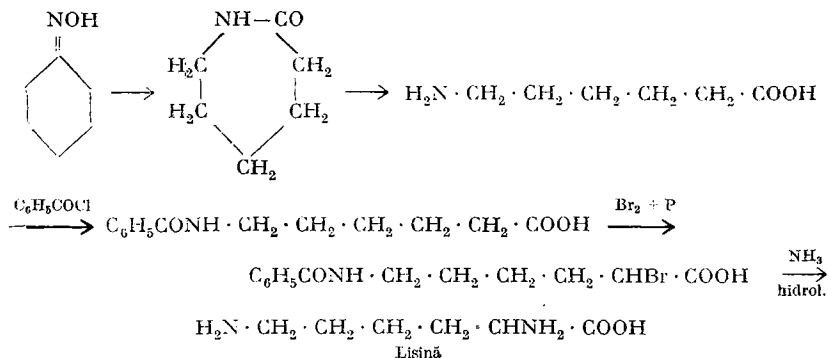


d. O sinteză clasică a ornitinei (E. Fischer) se bazează pe o combinație a primelor două metode descrise mai sus :

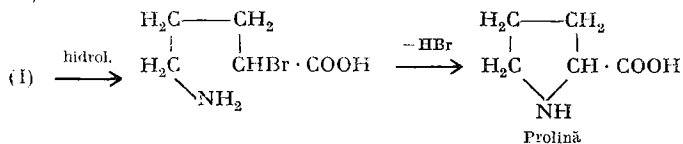


Prin această metodă a fost efectuată și o sinteză a *lisinei*, folosindu-se 1,4-dibrom-butan în loc de 1,3-dibrom-propan.

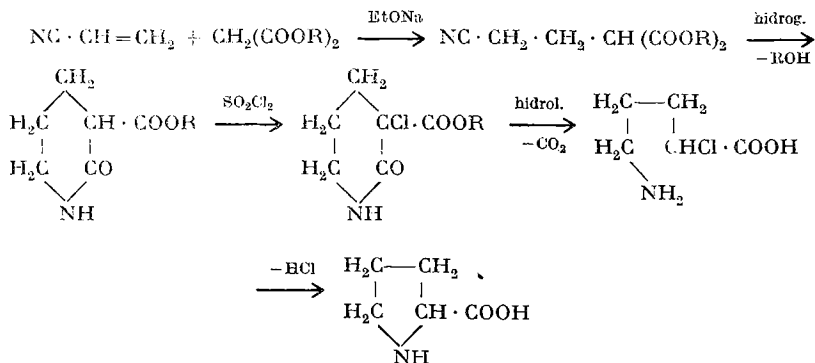
e. *Lisina* se prepară pornindu-se de la acidul ϵ -amino-capronic, care se obține astăzi industrial din ciclohexanon-oximă prin transpoziție Beckmann (I, pag. 595) (J. von Braun, 1909; Marvell, 1934):



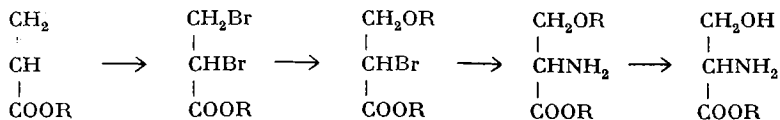
f. Sintezele *prolinei* se bazează pe reacții de alchilare intramoleculară a unui α -halogeno- δ -amino-acid. Așa de ex., se poate porni de la un intermediar (notat cu I) al sintezei ornitinei descrisă mai sus (E. Fischer):



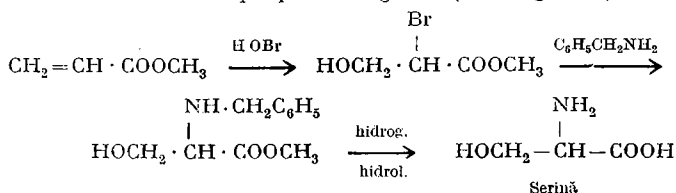
○ variantă mai nouă a acestei reacții folosește produsul de adiție al acrilonitrilului la esterul malonic:



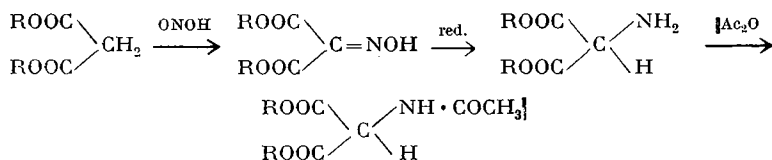
g. *Serina* a fost sintetizată din esterul acidului acrilic pe calea următoare ușor de urmărit după formule ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$) (du Vigneaud, 1940):



O cale puțin diferită constă în condensarea bromhidrinei acrilatului de metil cu benzilamină; restul benzil se elimină apoi prin hidrogenare (Hartung, 1946):

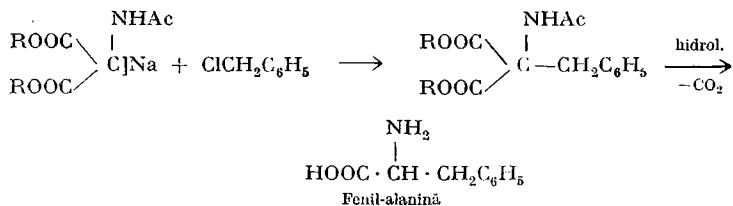


2. *Metode pornind de la esterul amino-malonic.* Prin reducerea esterului izonitrozo-malonic (I, pag. 627) se obține esterul amino-malonic. Derivații N-acilați ai acestuia formează combinații sodate care reacționează în același mod ca esterul malonic sodat simplu (Sørensen, 1905, care a lucrat cu ester N-ftalil-amino-malonic). Se utilizează de obicei esterul amino-malonic N-acetilal (esterul acetamido-malonic, Snyder, 1944), precum și compusul N-formilat (Gallat, 1947) sau cel benzoilat (Painter, 1940):

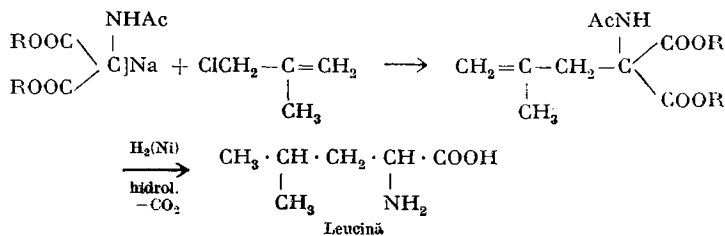


De asemenea au fost folosiți, în sinteze de acest fel, esteri amino-cian-acetici N-acilați. Metoda s-a dovedit foarte practică.

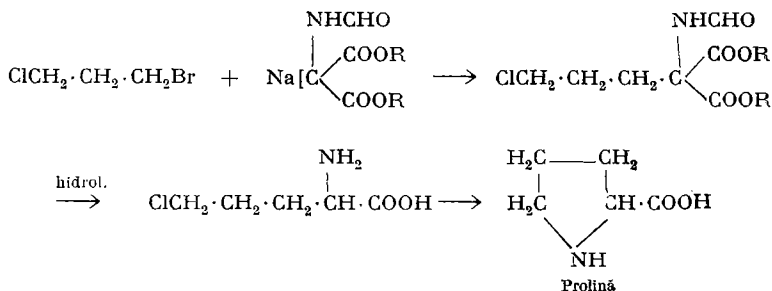
a. Prin condensarea esterului N-acetilamino-malonic sodat, cu compuși halogenați adecvați și hidroliză ulterioară au fost sintetizați: *alanina, valina, leucina* și *fenil-alanina*, de ex.:



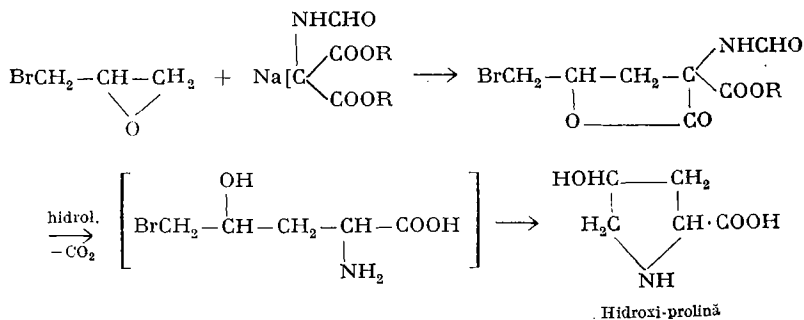
b. *Leucina* a fost obținută prin condensarea esterului N-acetilamino-malonic sodat cu clorură de metalil (I, pag. 330) deosebit de reactivă. Înainte de hidroliza finală se hidrogenează dubla legătură:



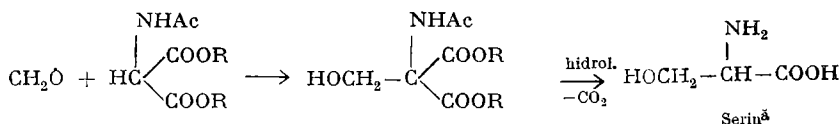
c. *Prolina* a fost sintetizată prin condensarea esterului formamido-malonic cu 1-clor-3-brom-propan (obținut din clorură de alil, prin adăuie de HBr, în condiții peroxidice; I, pag. 331) (Capkova-Jirkir, Kostir, Vandracek, 1950):



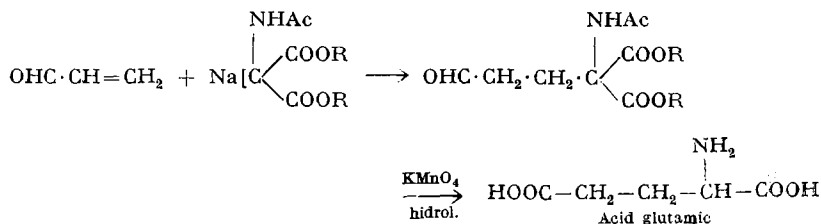
d. Una din puținele sinteze ale *hidroxi-prolinei* a fost efectuată pe aceeași cale, pornindu-se de la epibromhidrină (pag. 3) (Capkova-Jirkir și colab.):



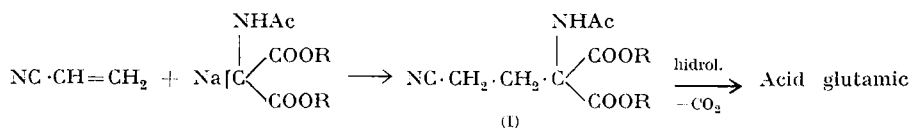
e. O sinteză simplă a *serinei* comportă, în primul stadiu, o condensare cantitativă a formaldehidei cu esterul acetamido-malonic (King, 1947):



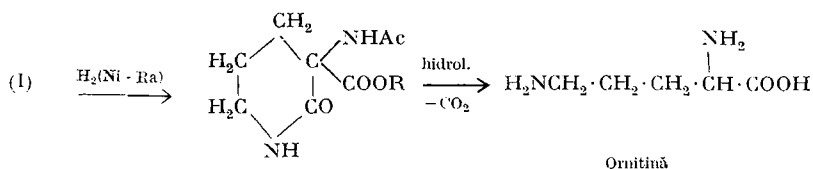
f. *Acid glutamic* se poate obține din produsul de adăuie al acroleinei la esterul acetamido-malonic (reacție de tip Michael; v. pag. 74) (Warner și Moe, 1948):



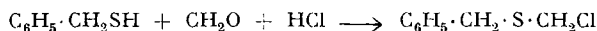
De asemenea se obține acid glutamic prin condensarea esterului ftalimido-malonic cu acrilat de metil (Marvel, 1938), sau mai bine a esterului acetamido-malonic cu acrilonitril (Albertson, 1945) :



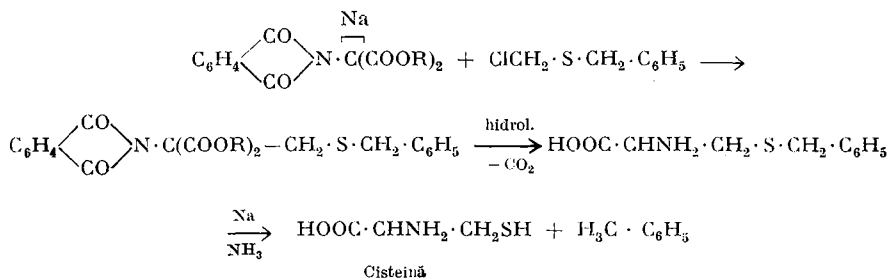
g. *Ornitina* se formează, din compusul (I) de mai sus, prin hidrogenare urmată de hidroliză (Albertson, 1945) :



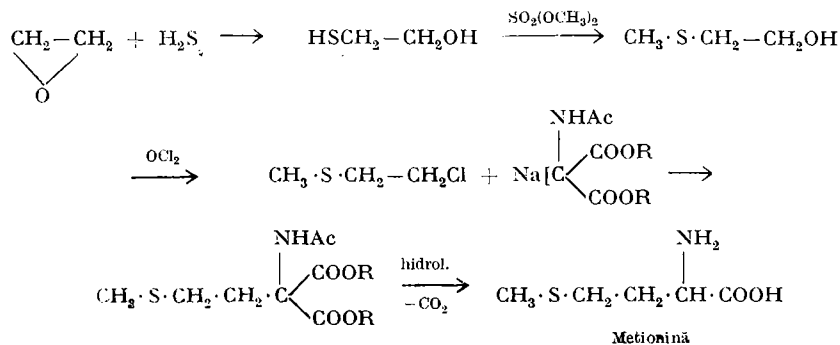
h. *Cistina* a fost sintetizată din clormetil-benzil-sulfură, obținută pe o cale analogă cu sinteza clormetil-eterului (I, pag. 543) :



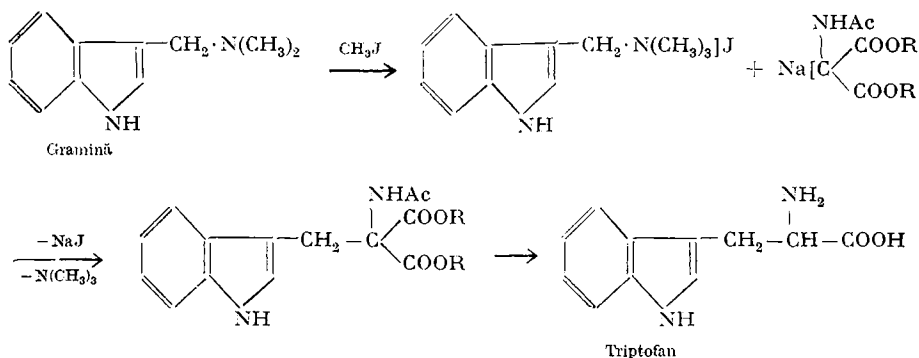
Prin condensarea acestui compus cu ester ftalimido-malonic și hidroliză se obține benzil-cisteină, din care restul benzil se elimină prin reducere cu sodiu metalic și amoniac lichid. Cisteina se oxidează apoi ușor la cistină (du Vigneaud, 1939) :



i. O sinteză a *melioninei* folosește ca punct de plecare metil-β-cloretil-sulfura, care se obține pe următoarea cale (v. și I, pag. 417) :

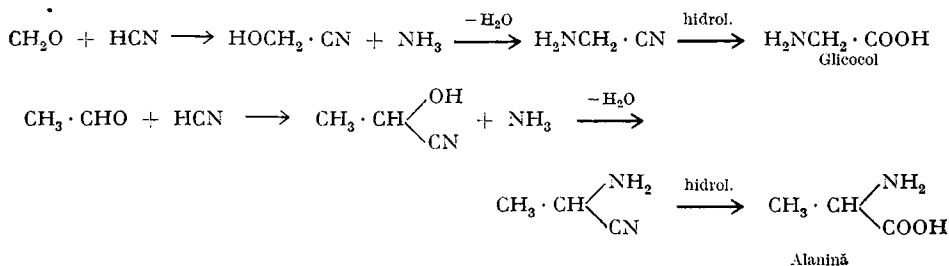


j. *Triptofanul* a fost sintetizat pornindu-se de la *gramină*, un compus ce se obține din indol printr-o sinteză Mannich (v. „Indolul”). Sarea cuaternară a graminei (ca și alte săruri cuaternare) se comportă, față de esterul acetamido-malonic, ca un compus halogenat reactiv (Snyder; Albertson; 1944):

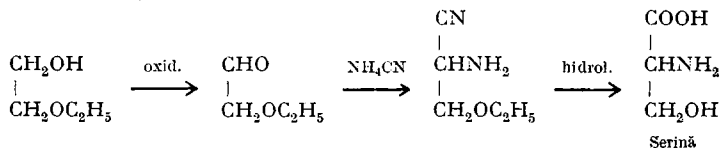


Din exemplele menționate mai sus se poate vedea că metoda bazată pe esterii acil-amido-malonicii are cele mai largi aplicații, dintre toate metodele cunoscute.

3. *Metode bazate pe reacția cianhidrină. a. Sinteza Strecker (1858).* Prin tratarea aldehydelor cu acid cianhidric și amoniac (în practică de fapt cu cianură de sodiu sau potasiu și clorură de amoniu) se obțin nitrili α -amino-acizilor. Aceștia se hidrolizează apoi cu acizi:



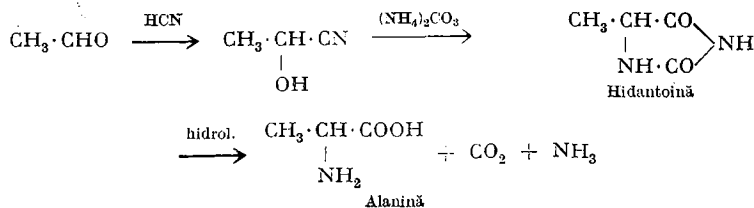
O sinteză a *serinei* a fost realizată pornindu-se de la eterul monoetilic al glicolului (celosolv) (Redemann, 1943):



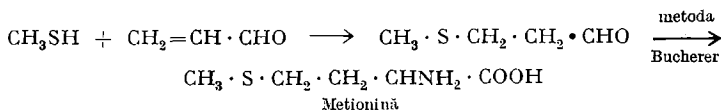
Metoda aceasta a fost perfecționată, în timpul din urmă, lăsându-se amoniacul să acționeze asupra cianhidrinei, la temperatură și presiune mare și efectuându-se hidroliza finală în prezența ionilor mercurici (Gresham și Schweitzer, 1950). Metoda suferă totuși o îngrădire prin faptul că aldehydele necesare pentru obținerea anumitor α -amino-acizi sînt greu accesibile.

b. *Sinteza hidantoinică după Bucherer (1934)*, o perfecționare a metodei Strecker, constă în transformarea aldehydei (sau cetonei) în cianhidrină, care trece prin tratare cu carbonat de

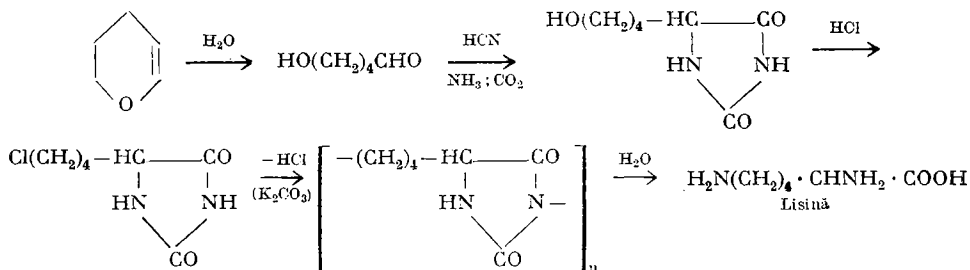
amoniu într-o hidantoină substituită în poziția 5. Aceasta dă, prin hidroliză cu hidroxizi alcalini, cu randament mare, amino-acidul :



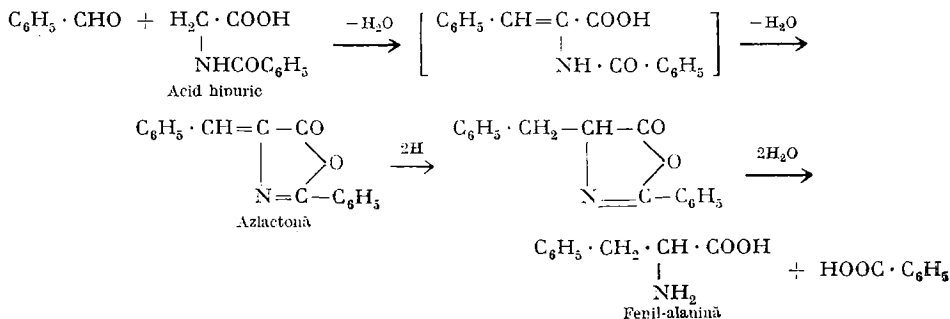
Metoda a fost folosită pentru o sinteză a *metioninei*, care trece prin următoarele etape esențiale :



O sinteză a *lisinei* pornește de la dihidro-piran, un compus ușor accesibil (v. pag. 683). Prin hidroliză, dihidro-piranul trece în δ -hidroxi-valeraldehidă, care este supusă unei sinteze Bucherer (Rogers ; Gaudry, 1948) :

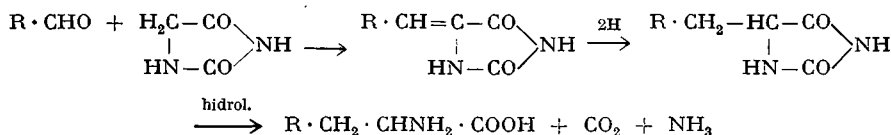


4. Metode bazate pe condensări Perkin. a. Sinteze de amino-acizi prin azlactone. Aldehidele aromatice se condensează cu acidul benzoil-amino-acetic (acidul hipuric, pag. 398), în prezența anhidridei aceticice, la fel ca în condensarea Perkin (I, pag. 552). În locul unui derivat al acidului cinamic, se obține însă o anhidridă ciclică a sa, o azlactonă. Aceasta trece, prin hidrogenare cu amalgam de sodiu și hidroliză, în α -amino-acid (Plöchl, 1883, a preparat prima azlactonă, fără a-i stabili structura ; Erlenmeyer jun. 1892) :

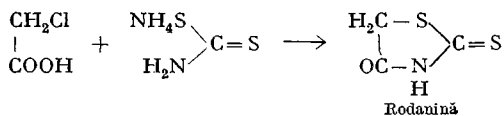


Metoda aceasta se aplică, cu mult succes, la sinteza amino-acizilor cu nuclee aromatice sau heterociclice conținând restul alaninic $-\text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$. Astfel au fost obținute: *tirosina*, pornindu-se dela *p*-hidroxi-benzaldehidă, *triptofanul*, dela β -aldehida indolului (Ellinger, 1907) și *histidina*, dela aldehida imidazolului (Pyman, 1911).

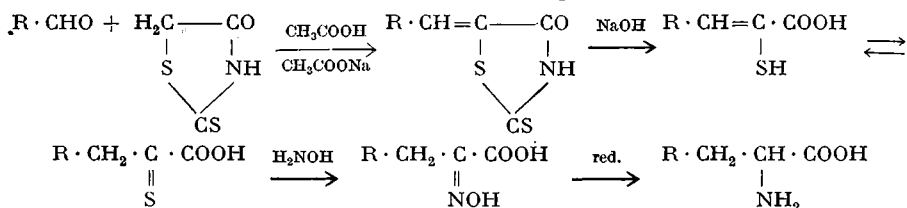
b. Acidul hipuric a fost înlocuit, în sinteza aceasta, prin diceto-piperazină (v. pag. 386) Sasaki, 1921) și prin *hidantoină* (Wheeler, 1911):



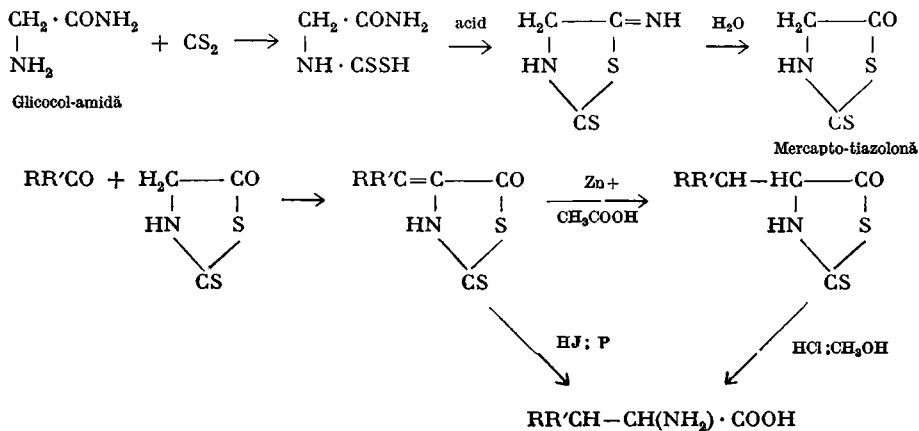
c. Rezultate preparative foarte bune au fost obținute prin condensări de aldehide sau cetone cu *rodanină* (2-tion-tiazolid-4-onă) (Gränacher, 1923). Aceasta se obține prin condensarea acidului clor-acetic cu ditiocarbamat de amoniu (I, pag. 709):



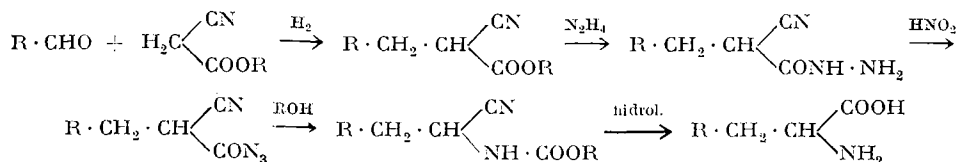
Grupa metilen din rodanină, deosebit de reactivă, se condensează cu aldehidele aromatice în prezența unui amestec de acid acetic și acetat de sodiu; produsul de condensare, obținut cu randament mare, suferă o deschidere a ciclului sub influența alcaliilor și dă un acid tio-piruvic substituit. Acesta poate fi transformat într-o oximă care, prin reducere, dă amino-acidul:



d. Un compus asemănător rodaninei, *mercapto-tiazolona* (2-tion-tiazolid-5-ona), are de asemenea o grupă metilen reactivă, ceea ce permite condensarea cu aldehide sau cetone în condiții blânde (Heilbron, 1949):

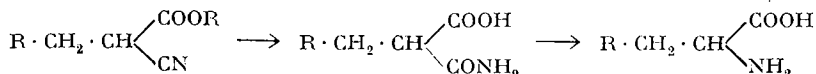


5. *Metoda lui Darapsky* (1915) pornește de la esterul cian-acetic, care este condensat cu o aldehidă și hidrogenat simultan, iar produsul acestor reacții este transformat în hidrazidă și supus degradării Curtius (I, pag. 691) (Gagnon, 1947) :

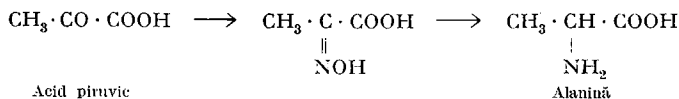


Au fost preparați pe această cale numeroși amino-acizi.

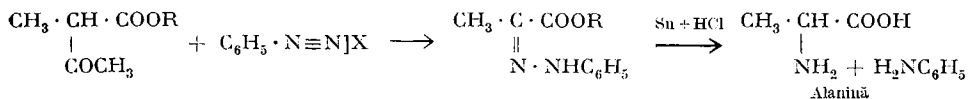
O variantă a acestei metode constă în transformarea esterilor cian-acetici substituți în amida acidului malonic corespunzător și degradarea Hofmann a acestuia (Gaudry, 1945) :



6. *Metode bazate pe reducerea derivaților funcționali azotați ai acizilor α -cetonici.* a. Reducerea se poate efectua cu staniu și acid clorhidric sau zinc și acid acetic, cu amalgam de sodiu sau de aluminiu, catalitic (cu nichel Raney) sau electrolitic. Derivații funcționali utilizați sînt oxime, hidrazone, fenil-hidrazone etc., de ex :

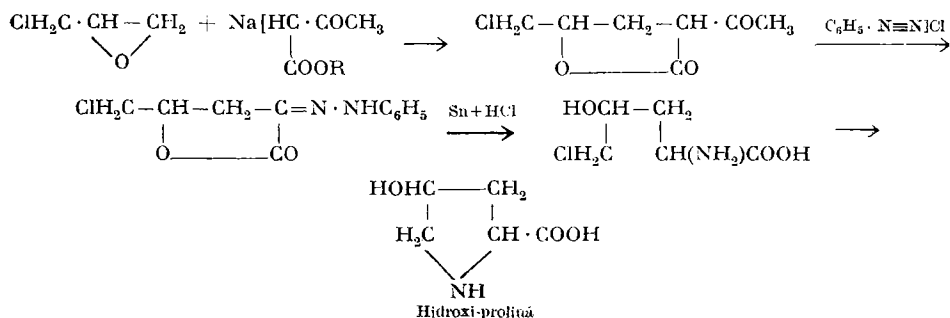


b. *Metoda lui Feofilaktov* (1938). Importanța preparativă a metodei reductive este mult mărită prin obținerea compușilor azotați, ce servesc ca materii prime, pe căi mai simple decît cele pornind de la acizi α -cetonici. O astfel de cale este cuplarea esterilor β -cetonici α -substituți cu diazo-derivați aromatici (v. pag. 76). Ca exemplu vom menționa sinteza alaninei din ester α -metil-acetil-acetic :

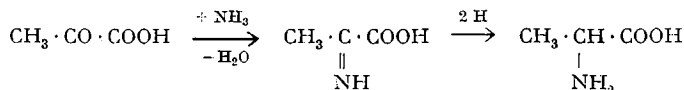


Variind în mod adecvat substituentul din poziția α a esterului acetil-acetic au fost sintetizați pe această cale: valina, leucina, fenil-alanina, tirozina ($\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ în poziția α) acidul glutamic ($\text{ROOC} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2$ în α) și metionina ($\text{CH}_3 \cdot \text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2$ în α).

Hidroxi-prolina a fost sintetizată, prin aplicarea acestei metode, în modul următor :

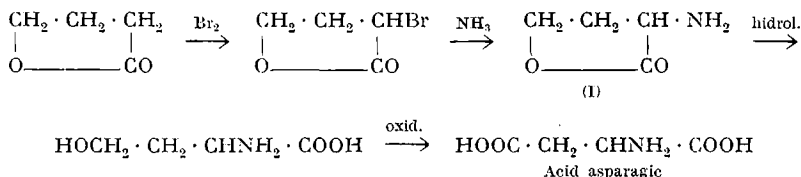


c. Interesantă este formarea α -amino-acizilor din acizi α -cetonici, prin hidrogenare cu paladiu și hidrogen, cu sulfat feros sau cu cisteină, în prezența amoniacului. Intermediar se formează, fără indoiolă, iminele acizilor cetonici (Knoop):



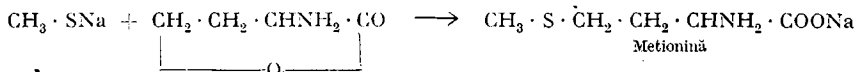
Organismul animal sintetizează de asemenea α -amino-acizi din acizi α -cetonici. Astfel, la perfuzia prin ficat a unor soluții conținând acid piruvic, acid fenil-piruvic ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH}$) sau acid *p*-hidroxi-fenil-piruvic, acești acizi sînt transformați în alanină, fenil-alanină respectiv tirozină (Knoop, Embden, 1910). Aceste sinteze au loc prin reacții de transaminare (v. pag. 393).

7. Din γ -butiro-lactonă, ușor de obținut (pag. 121), s-a sintetizat *acidul asparagic* (Painter):

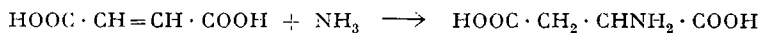


În cursul oxidării hidroxi-amino-acidului, grupa amino se protejează prin benzoilare.

Unul din intermediarii în sinteza de mai sus a servit ca punct de plecare pentru o sinteză a metioninei (Plieninger, 1950):



8. *Metode speciale. a. Acidul asparagic* se obține sintetic, cel mai ușor, prin tratarea fumaratului de etil cu amoniac, în soluție alcoolică, sau prin încălzirea acidului fumaric cu amoniac sub presiune:

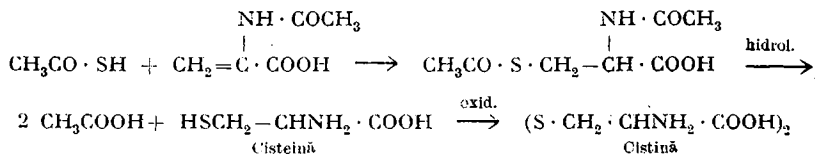


Reacția aceasta poate fi efectuată și în condiții blînde, sub acțiunea enzimei *asparaginaza*, mult răspîndită în vegetale.

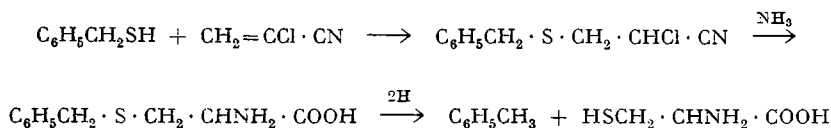
b. *Cistina* a fost sintetizată din acidul acetamido-acrilic, obținut la rîndul său prin condensarea acidului piruvic cu acetamidă (M. Bergmann, 1931):



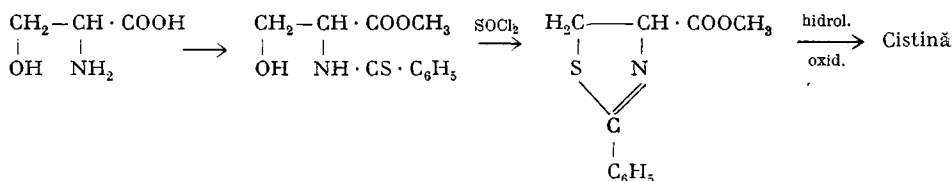
Acest compus adîgonează ușor acidul tioacetic (Behringer; Farlow, 1948):



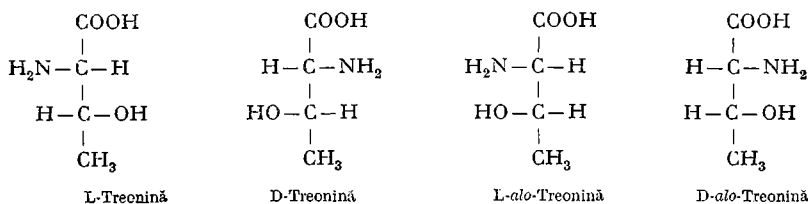
c. O sinteză mai simplă a *cisteinei* a fost realizată prin adădirea benzil-mercaptanului la α -clor-acrilonitril, urmată de aminare, hidroliză și debenzilare cu sodiu și amoniac lichid (F. Micheel, 1952) :



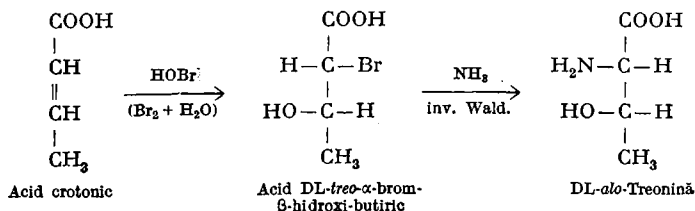
d. *Cistina* se obține ușor din *serină*. Aceasta se tiobenzoilează întâi (cel mai bine cu carboxi-metil-ditiobenzoat, $\text{C}_6\text{H}_5\cdot\text{CS}_2\text{CH}_2\text{COOH}$) (Elliot, 1948) :



e. *Treonina* conține doi atomi de carbon asimetrici și prin urmare poate exista în forma a patru antipozii optici, care formează doi racemici :

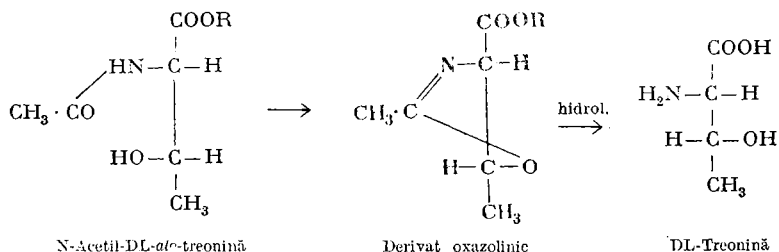


Forma naturală, izolată din proteine, este *L*-treonina (v. pag. 391). *DL-alo*-Treonina (forma *eritro*) este fiziologic inactivă. De aceea, sintezele treoninei tind către obținerea *DL*-treoninei. O sinteză a treoninei a fost efectuată prin adădirea solvolică a bromului la acid crotonic, în soluție apoasă (adiție *trans*; v. pag. 165). Acidul α -brom- β -hidroxi-butiric obținut trece prin tratare cu amoniac în *DL-alo*-treonină (inversie Walden) (Carter, 1940; Tishler, 1949) :



Tot *DL-alo*-treonină se obține și prin hidrogenarea esterului α -izonitrozo-acetil-acetic, $\text{CH}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{C}(=\text{NOH})\cdot\text{COOR}$ (pag. 75) sau a altor derivați α -substituiți cu azot ai acestui ester (Adkins, Albertson, Elliott, 1948).

Pentru transformarea DL-*alo*-treoninei în DL-treonină, ea se acetilează la azot și, prin tratare cu clorură de tionil, se transformă într-un derivat oxazolinic cu configurația DL-treoninei. Acesta dă prin hidroliză DL-treonină pură (Tishler, 1949):



Reacția porcede prin formarea intermediară a unui ester cloro-sulfinic. La eliminarea ulterioară a grupei cloro-sulfinice, prin atacul intramolecular al grupeii acetil (v. și pag. 155) se produce o inversie a configurației atomului asimetric inferior, în modul indicat în fig. 25. Deschiderea hidrolitică a ciclului oxazolinic are apoi loc fără inversie Walden.

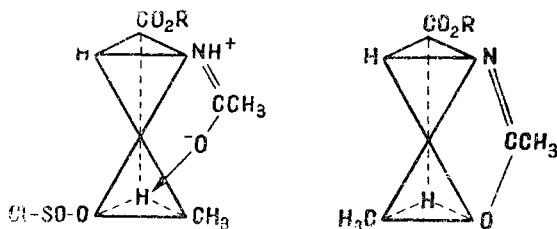
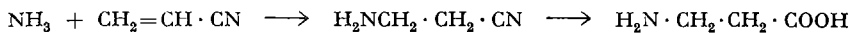


Fig. 25.

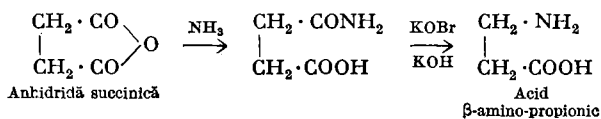
Separarea, în antipozii optici, a amino-acizilor obținuți în sinteze va fi descrisă în alt loc (v. pag. 388).

9. *Sinteze de β-amino-acizi.* Unele dintre metodele descrise mai sus, de ex. metoda aminării directe a halogeno-acizilor și metoda reducerii derivaților funcționali azotați ai acizilor cetonici, se pot folosi pentru sinteze de amino-acizi cu grupele NH₂ și COOH în alte poziții decât α. Sinteza unui ε-amino-acid a fost descrisă mai sus (pag. 367).

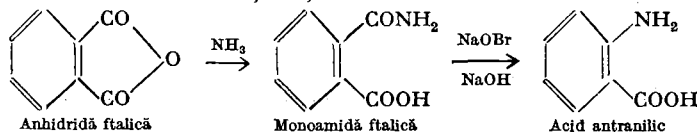
Acidul β-amino-propionic se poate obține din acrilonitril, prin adicție nucleofilă de amoniac:



sau din succin-monoamidă, prin degradare Hofmann:



În mod similar se obțin și acizii *o*-amino-benzoici:

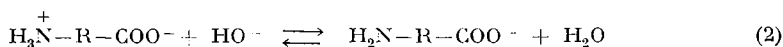
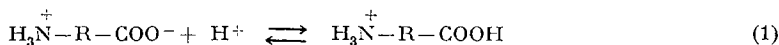


Însușirile fizice, structura și electrochimia amino-acizilor. 1. Amino-acizii sînt substanțe cristalizate, care se topesc la temperaturi ridicate (peste 250°) cu descompunere; nu pot fi distilați nici chiar în vid. Amino-acizii sînt, de cele mai multe ori, solubili în apă și insolubili în dizolvanții organici, asemănîndu-se, din acest punct de vedere, mai mult cu compușii anorganici. Mulți amino-acizi au gust dulce.

2. *Structura dipolară sau amfionică.* Amino-acizii au atît funcțiune acidă cît și bazică; este evident că formula obișnuită a amino-acizilor (I), care conține o grupă NH_2 și o grupă COOH , nu reprezintă corect structura acestor compuși, fiindcă cele două grupe se neutralizează reciproc. Se atribuie de aceea amino-acizilor structura unor *amfioni* sau *ioni bipolari* (II) (Zwitterionen) (Bredig, 1894; N. Bjerrum, 1923).



Datorită caracterului lor amfoter, amino-acizii formează săruri atît cu acizii cît și cu bazele (prin H^+ reprezentăm, în cele ce urmează, „ionul de hidrogen” în soluție apoasă, adică ionul H_3O^+):



Așadar, în mediu acid, amino-acizii se comportă ca baze, iar în mediu bazic ca acizi. Dacă în soluția unui amino-acid se adaugă un hidroxid alcalin, ionii hidroxil sînt neutralizați conform ecuației (2); dacă se adaugă un acid, dispar ioni de hidrogen conform ecuației (1). În ambele cazuri *pH*-ul soluției nu se schimbă în mod apreciabil. Pe această proprietate se bazează utilizarea amino-acizilor în *soluții tampon*.

În soluție acidă, amino-acizii sînt conținuți sub formă de cationi, iar în soluție bazică de anioni; în primul caz ei migrează, în cursul electrolizei, spre catodă, în cel de al doilea spre anodă. Amfionul nu contribuie la transportul curentului, nu migrează în cîmpul electric, fiind atras în mod egal de catodă și de anodă.

Dacă amino-acizii ar avea formula (I), specia cu această structură, prezentă în soluție, nu ar migra nici ea în cîmpul electric. Comportarea amino-acizilor la electroliză nu oferă deci posibilitatea să se deosebească între formulele (I) și (II). În schimb, alte metode fizico-chimice confirmă pe deplin structura amfionică (II). Pe baza anumitor considerații termodinamice s-a dedus că în soluțiile amino-acizilor nu pot exista molecule neutre (I) decît în concentrații imperceptibil de mici.

a. *Prin metoda razelor X* s-au determinat distanțele și unghiurile interatomice, în molecula glicocolului cristalizat (Corey, 1939). După cum se vede (fig. 26), cele două distanțe C—O, de 1,25 și 1,27 Å, sînt egale între ele în limita erorilor experimentale și egale cu distanța C—O din ionul carboxil (1,27 Å), dar mult deosebite de distanțele C—O din carboxilul neionizat (v, I, pag. 610). În alți amino-acizi s-au găsit diferențe mai mari între distanțele C—O ale grupei carboxil, dar acestea se datoresc faptului că unul dintre atomii de oxigen formează două legături de hidrogen, iar celălalt una singură.

b. *Spectrul Raman* al acizilor carboxilici, în soluție apoasă în care nu sînt decît puțin ionizați, prezintă o frecvență la 1720 cm^{-1} corespunzînd grupei $\text{C}=\text{O}$ a carboxilului. Această frecvență dispăre cînd se adaugă NaOH pînă la neutralizare. Amino-acizii conținuți în soluție apoasă, sub formă de amfioni (la punctul izoelectric, v. mai departe) nu prezintă frecvența de la

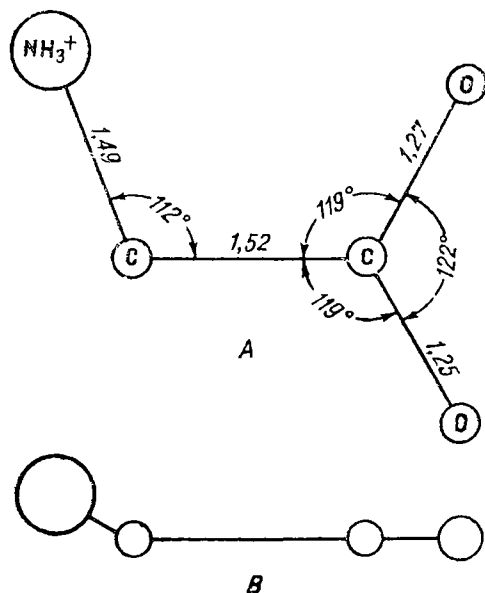


Fig. 26. Distanțe și unghiuri interatomice în molecula glicocolului, determinate prin metoda razelor X.

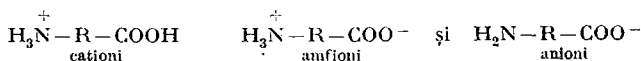
1720 cm^{-1} , dar o asemenea frecvență apare cînd se adaugă HCl , căci se formează un carboxil neionizat (v. ecuația 1 de mai sus). De asemenea, soluțiile amino-acizilor nu arată linia de la $3300-3400\text{ cm}^{-1}$, produsă de grupa NH_2 , dar această linie apare cînd se adaugă NaOH .

c. Amino-acizii conținînd în centre diferite ale moleculei sarcini electrice de semn contrar, au *momente electrice mari*. În consecință, amino-acizii măresc constanta dielectrică a apei în care sînt dizolvați.

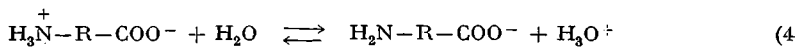
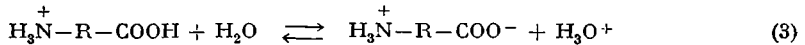
d. *Punctele de topire ridicate* (v. mai sus) și *densitățile mari* ale amino-acizilor solizi sînt o dovadă pentru existența unor forțe de rețea puternice, care nu pot fi decît atracții electrostatice între sarcini ionice de semn contrar.

e. *Electrostricția* sau contractia de volum ce se produce la dizolvarea unei substanțe în apă este deosebit de mare în cazul amino-acizilor. Astfel, cînd se dizolvă în apă multă, un mol (75 g) glicocol, al cărui volum este 47 ml ($d = 1,60$), volumul soluției nu crește decît cu 43,5 ml. Aceasta dovedește că se stabilesc forțe puternice între moleculele dizolvantului și ale solvatului, prin care primele sînt imobilizate și comprimate. Aceste forțe nu pot fi decît forțe ioni-dipoli (J, pag. 90); fenomenul confirmă deci caracterul ionic al amino-acizilor.

3. *Ionizarea amino-acizilor*. Potrivit celor spuse mai sus, în soluția apoasă a unui amino-acid (mono-aminic, mono-carboxilic) există următorii ioni (moleculele neutre, $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{R}\cdot\text{COOH}$, apar în concentrație atît de mică încît pot fi neglijate) :



Potrivit teoriei lui Brönsted a acizilor și bazelor (I, pag. 162), „cationul” formulat mai sus este un acid bibazic, iar „anfionul” un acid monobazic. Dintre cele două grupe acide, COOH, și NH_3^+ , din cation, prima este cea puternic acidă. Ionizarea va avea deci loc în două etape, ca la orice acid dicarboxilic. În soluție vor exista următoarele echilibre protolitice :



Cele două constante de ionizare, ale celor două grupe acide, se vor reprezenta, conform legii maselor, prin următoarele ecuații (în care soluția este considerată suficient de diluată pentru ca activitățile să poată fi înlocuite prin concentrații; potrivit uzanței, variația imperceptibilă a concentrației apei se neglijează) :

$$K_1 = \frac{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COO}^-] [\text{H}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COOH}]} \quad (5)$$

$$K_2 = \frac{[\text{H}_2\text{N}-\text{R}-\text{COO}^-] [\text{H}^+]}{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COO}^-]} \quad (6)$$

Prin logaritmare, ecuația (5) devine :

$$\log K_1 = \log [\text{H}^+] + \log \frac{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COO}^-]}{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COOH}]} \quad (7)$$

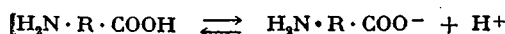
Dacă se indică, în mod uzual, $-\log [\text{H}^+]$ prin pH și, de asemenea, $-\log K_1$, prin pK_1 , se obține :

$$pK_1 = pH - \log \frac{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COO}^-]}{[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COOH}]} \quad (8)$$

Din această ecuație rezultă că atunci când raportul concentrațiilor $[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COO}^-]/[\text{H}_3\text{N}^+-\text{R}-\text{COOH}]$ este egal cu unitatea, exponentul de aciditate pK_1 va fi egal cu pH . Pentru a afla mărimea pK_1 se titrează electrometric amino-acidul cu acid clorhidric și se înscrie într-o diagramă pH -ul în funcție de cantitatea de acid adăugată. Este ușor de văzut că pK_1 este egal cu pH -ul soluției în momentul când amino-acidul este neutralizat pe jumătate.

Constanta pK_2 se află în mod similar, titrând însă amino-acidul cu hidroxid de sodiu până la semi-neutralizare și măsurând pH -ul acestei soluții.

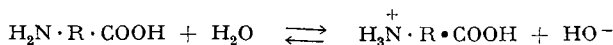
Este util să examinăm același fenomen din punctul de vedere al teoriei clasice. Disocierea grupei carboxil a unui amino-acid în soluție apoasă este redată, în această teorie, prin ecuația chimică :



Pe baza acestei ecuații se definește o *constantă de aciditate clasică* :

$$K_a = \frac{[\text{H}_2\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{COO}^-] [\text{H}^+]}{[\text{H}_2\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{COOH}]} \quad (9)$$

Ionizarea grupei NH_2 a unui amino-acid (în speță vom considera drept acid chiar apa) duce la ecuația chimică :



de unde se deduce o *constantă de bazicitate clasică* :

$$K_b = \frac{[\text{H}_3\text{N}^+ \cdot \text{R} \cdot \text{COOH}] [\text{HO}^-]}{[\text{H}_2\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{COOH}]} \quad (10)$$

Fiind cunoscută constanta de autoprotoliză a apei (v.I, pag. 165) :

$$K_w = [\text{H}^+] [\text{HO}^-] \quad (11)$$

ecuația (10) poate fi scrisă în forma :

$$K_b = \frac{[\text{H}_3\text{N}^+ \cdot \text{R} \cdot \text{COOH}] K_w}{[\text{H}_2\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{COOH}] [\text{H}^+]} \quad (12)$$

Comparând ecuațiile (6) cu (9) se vede că (independent de orice teorie despre structura amino-acidului) :

$$K_2 = K_a \quad (13)$$

De asemenea, comparând (5) cu (12), rezultă :

$$K_b = \frac{K_w}{K_1} \text{ sau } pK_1 = 14 - pK_b \quad (14)$$

Dacă, pe baza datelor experimentale, se calculează constantele de aciditate clasice, K_a , pentru grupele acide din amino-acizi, se găsesc valori de ordinul 10^{-9} și de asemenea se obțin pentru constantele de bazicitate valori de ordinul 10^{-11} . După cum se știe, constantele de aciditate ale acizilor carboxilici sînt însă de ordinul 10^{-5} (I, pag. 609). Această nepotrivire a condus la adoptarea formulei amfionice pentru amino-acizi. În realitate, după cum s-a mai spus, K_1 este constanta de aciditate a grupei COOH , iar K_2 a grupei NH_3^+ . Cîteva date numerice se pot vedea în tabela 13.

4. *Punctul izoelectric*. Dacă amino-acizii (acizii monoamino-mono-carboxilici) ar fi conținuți în soluție apoasă exclusiv sub formă de amfioni, $\text{H}_3\text{N}^+ \cdot \text{R} \cdot \text{COO}^-$, soluția ar avea același *pH* ca apa pură. În realitate, cum grupa carboxil este mai ionizată decît grupa amino, soluțiile amino-acizilor sînt slab acide, deci ele conțin în proporție mică ioni de hidrogen și anioni, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{COO}^-$, alături de amfioni în mare exces. Dacă se adaugă un acid echilibrul de ionizare se deplasează astfel încît se formează cationi, $\text{H}_3\text{N}^+ \cdot \text{R} \cdot \text{COOH}$, pe socoteala anionilor (v. pag. 378). Se numește *punct izoelectric*, *pH_i*, al unui amino-acid acea concentrație a ionilor de hidrogen la care soluția sa conține anioni și cationi în proporție egală.

Ecuatiile (5) și (6) pot fi scrise în forma :

$$[\overset{+}{\text{H}}_3\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{COOH}] = \frac{[\overset{+}{\text{H}}_3\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{COO}^-] [\text{H}^+]}{K_1}$$

$$[\text{H}_2\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{COO}^-] = \frac{[\overset{+}{\text{H}}_3\text{N} \cdot \text{R} \cdot \text{COO}^-] K_2}{[\text{H}^+]}$$

Egalând, se obține condiția punctului izoelectric :

$$[\text{H}^+]^2 = K_1 K_2 \text{ sau } [\text{H}^+] = \sqrt{K_1 K_2}$$

de unde :

$$pH_i = \frac{1}{2} (pK_1 + pK_2)$$

În tabela 13 se arată exponenții de aciditate și punctele izoelectrice calculate prin această metodă, ale câtorva amino-acizi.

După cum se vede, monoamino-acizii monocarboxilici au puncte izoelectrice aproximativ 6, în timp ce amino-acizii dicarboxilici au puncte izoelectrice în regiunea acidă, iar diamino-acizii în regiunea bazică. Firește, aceste două grupe de acizi din urmă au trei constante de ionizare.

După cum s-a mai spus, amino-acizii migrează în soluții bazice spre anodă, iar în soluții acide spre catodă. La punctul izoelectric migrarea încetează.

Solubilitatea amino-acizilor prezintă un minim la punctul izoelectric. Însușirea aceasta poate servi la determinarea punctului izoelectric. Pentru aceasta se trasează curbele solubilității amino-acidului în soluții acide și bazice de diferite *pH*-uri. Punctul de întretăiere ale celor două curbe corespunde punctului izoelectric.

Tabela 13

Exponenți de aciditate și puncte izoelectrice ale câtorva amino-acizi

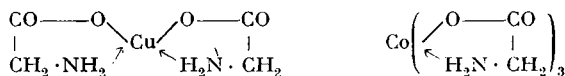
Amino-acid	pK_1	pK_2	pK_3	pH_i
Glicocol	2,35 (COOH)	9,78 (NH_3^+)	—	6,1
Alanină	2,34 (COOH)	9,87 (NH_3^+)	—	6,1
Leucină	2,36 (COOH)	9,60 (NH_3^+)	—	6,0
Serină	2,21 (COOH)	9,15 (NH_3^+)	—	5,7
Triptofan	2,38 (COOH)	9,39 (NH_3^+)	—	5,9
Acid asparagic	2,09 (COOH)	3,87 (COOH)	9,82 (NH_3^+)	3,0
Acid glutamic	2,19 (COOH)	4,28 (COOH)	9,66 (NH_3^+)	3,2
Tirosină	2,20 (COOH)	9,11 (NH_3^+)	10,1 (OH)	5,7
Cisteină	1,96 (COOH)	8,18 (NH_3^+)	10,3 (SH)	5,1
Arginină	2,02 (COOH)	9,04 (NH_3^+)	12,5 (guanid.)	10,8
Lisină	2,18 (COOH)	8,95 ($\alpha\text{-NH}_3^+$)	10,5 ($\epsilon\text{-NH}_3^+$)	9,7
Histidină	1,77 (COOH)	6,20 (imidazol)	9,2 (NH_3^+)	7,6

Reacții și derivați. 1. Săruri. a. După cum s-a arătat mai sus, amino-acizii formează săruri atât cu acizii cît și cu bazele tari. Clorhidrații

amino-acizilor sînt adesea utilizați în lucrări preparative. Amino-acizii formează săruri greu solubile cu acidul picric și unii acizi sulfonici aromatici.

b. *Titarea amino-acizilor după Sørensen.* Din cauza însușirii soluțiilor de amino-acizi, de a nu-și varia *pH*-ul, cînd li se adaugă un acid sau o bază, amino-acizii nu pot fi titrați prin metodele acidimetrice sau alcalimetrice curente. Titarea cu baze și indicatori obișnuiți reușește însă fără dificultate, dacă se adaugă soluției un exces de formaldehidă. Se admite că aceasta reacționează cu grupa NH_2 , dînd baze Schiff de tipul $\text{CH}_2=\text{N}-\text{CHR}-\text{COOH}$, respectiv trimerii acestora (I, pag. 558), în care bazicitatea grupei amino este mult atenuată.

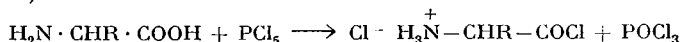
c. α -Amino-acizii dau, cu cuprul și cu alte cîteva metale grele, săruri complexe interne sau *chelative* colorate, foarte greu solubile și stabile. Astfel, complexul cuprului cu glicocolul are culoare albastră închisă și nu este descompus de hidroxidul de sodiu, ci numai de hidrogenul sulfurat. β -Amino-acizii formează complexi similari, dar mai puțin stabili; γ - și δ -amino-acizii nu formează asemenea combinații. Stabilitatea și celelalte însușiri indică structuri ciclice cu cicluri fără tensiune, în care amino-acidul ocupă două poziții coordinative ale metalului, una prin oxigen, alta prin perechea de electroni neparticipanți ai grupei amino (P. Pfeiffer) :



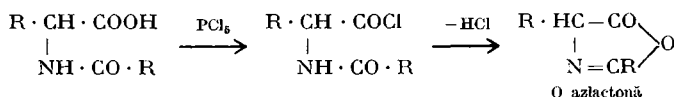
Cobaltul, care are numărul de coordinație 6, formează o sare complexă cu trei molecule de glicocol.

d. *Complexoni.* Acidul nitrilo-triacetic, $\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_3$, acidul etilendiamino-tetracetic, $(\text{HOOC} \cdot \text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$ și alți compuși cu structură asemănătoare formează complexi chelatici deosebit de stabili cu calciul, magneziul, cuprul și cu alte metale. Cei doi compuși menționați mai sus se utilizează ca săruri de sodiu, sub numele de „Trilon A”, sau „Complexon J”, respectiv „Trilon B” sau „Complexon B”, în chimia analitică, în industria textilă, ca adăosuri în pulberi detergente și în băi de dezvoltare fotografică, rolul lor fiind acela de a elimina, prin legare complexă, ionii de calciu și magneziu.

2. *Derivați funcționali ai grupei carboxil.* a. Amino-acizii, suspendați în clorură de acetyl, trec, prin tratare cu pentaclorură de fosfor, în *cloruri acide*, care se cunosc însă numai sub formă de clorhidrați foarte reactivi (E. Fischer) :



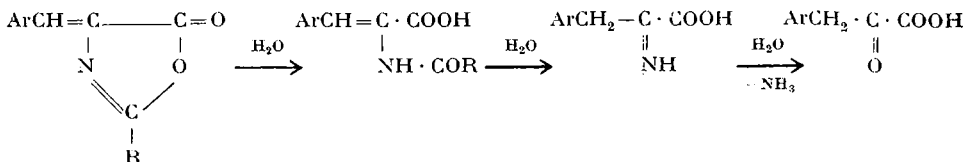
b. Derivații *N*-acilați ai amino-acizilor, tratați în mod similar, dau cloruri acide. Acestea reacționează normal cu reactanți nucleofili (de ex. în reacții de acilare de amine sau în sinteze Friedel-Crafts de cetone aromatice), dar ele elimină ușor acid clorhidric dînd *azlactone* :



Azlactone se pot obține și direct din α -amino-acizi sau din derivații lor *N*-acilați prin tratare cu anhidridă acetică sau cu clorură de acetyl.

Azlactonele saturate, de tipul acesta, se comportă ca niște anhidride ciclice. Ele reacționează cu apa, alcoolii și amoniacul prin desfacerea inelului.

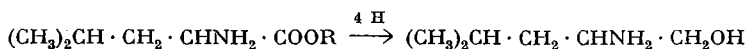
Azlactonele nesaturate, a căror preparare a fost descrisă înainte (pag. 372) sînt mai stabile. Prin hidroliză cu acizi sau cu baze ele trec în acizi α -cetonici :



c. *Esterii amino-acizilor* se obțin, sub formă de clorhidrați, prin esterificarea directă a amino-acizilor, cu metanol sau etanol saturat cu acid clorhidric gazos.

Esterii amino-acizilor inferiori sînt lichide distilabile sub presiune redusă. Spre deosebire de amino-acizii din care provin, esterii sînt substanțe bazice, grupa carboxil fiind blocată. La conservare sau încălzire, esterii amino-acizilor se transformă în diceto-piperazine (pag. 386) și în polipeptide (pag. 410).

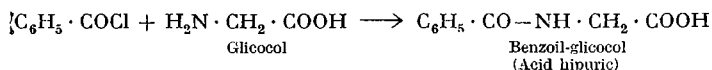
d. Prin *reducere* cu sodiu și alcool, mai bine cu hidrură de litiu-aluminu (I, pag. 349), de asemenea prin hidrogenare cu hidrogen și nichel-Raney sau cupru-crom-oxid, esterii α -amino-acizilor dau α -amino-alcooli, de ex :



Amino-alcooli terțiari se obțin prin tratarea esterilor amino-acizilor cu compuși organo-magnezieni :



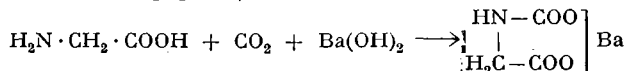
3. *Reacții ale grupei NH₂. Acilarea.* a. Prin tratarea amino-acizilor cu cloruri acide, în special cu clorură de benzoil, în prezența unui hidroxid alcalin, în soluție concentrată, se obțin N-acil-derivați (reacție Schotten-Baumann ; I, pag. 454) :



În mod similar reacționează și sulfoclorurile aromatice (I, pag. 426). Cloroformiații de alchil (I, pag. 700), în special cloroformiatul de benzil, sînt de asemenea mult utilizați pentru acilarea amino-acizilor (v. pag. 411). N-Formil-derivați se obțin prin formilare directă cu acid formic.

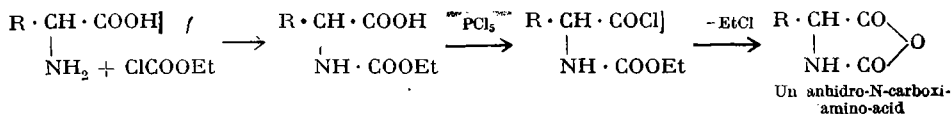
Prin acilare grupa NH₂ pierde caracterul ei bazic (I, pag. 454); în consecință amino-acizii acilați, de tipul acidului hipuric, sînt acizi de tăria acizilor carboxilici obișnuiți.

b. *Carboxi-amino-acizi și anhidridele lor.* În prezență de hidroxizi alcalini sau alcalino-pămîntoși, amino-acizii se combină cu bioxidul de carbon și dau săruri de carboxi-amino-acizi (derivați de acid carbamic ; I, pag. 701) :

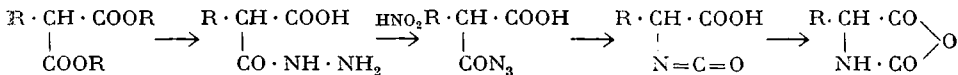


Aceste săruri joacă probabil un rol în transportul bioxidului de carbon în lichidele din organism.

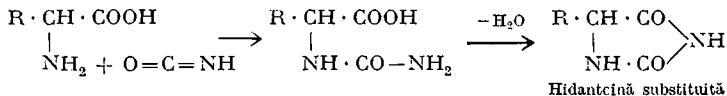
Anhidridele acestor carboxi-amino-acizi sînt intermediari importanți în sinteze de polipeptide (pag. 412). Compușii aceștia se obțin din carboalcoxi-amino-acizi, cînd aceștia sînt transformați în cloruri acide (H. Leuchs, 1906) :



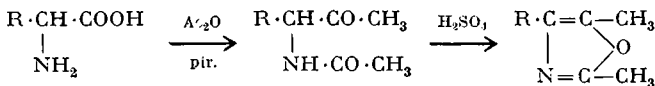
Anhidride de N-carboxi-amino-acizi se mai pot prepara prin acțiunea directă a fosgenului asupra α -amino-acizilor sau din esteri alchil-malonici, prin transformare în monohidrazidă și degradare Curtius :



c. *Hidantoine*. Prin tratare cu acid cianic sau prin încălzire cu uree, α -amino-acizii dau acizi hidantoici, care trec prin ciclizare în hidantoine :

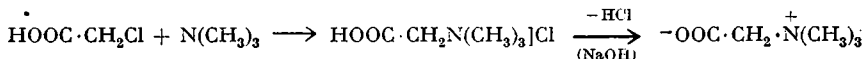


d. Prin acilare cu anhidridă acetică, în prezență de piridină, se transformă și grupa carboxil într-o metil-cetonă (reacția Dakin-West, 1928). *Acil-amino-cetonele* astfel obținute trec ușor în *oxazoli* :



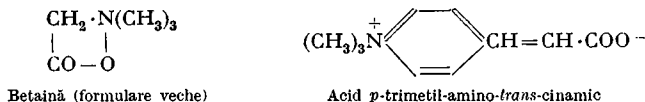
4. *Alchilarea amino-acizilor. Betaină*. a. Amino-acizii se pot alchila, la grupa NH_2 , în mod normal, prin tratare cu iodură sau sulfat de metil, în prezența unui hidroxid alcalin.

Interesați sînt derivații metilați cuaternari ai amino-acizilor, numiți *betaine*. Cel mai cunoscut reprezentant al clasei, derivatul trimetilat al glicocolului, *betaina* propriu-zisă, se mai poate obține și din acidul clor-acetic și trimetil-amină :



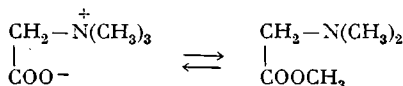
Betainele sînt, ca și amino-acizii, combinații neutre, ușor solubile în apă. (Despre betaine v. și pag. 398).

b. Pînă relativ de curînd se atribuiau betainelor formule ciclice, în care nu se diferențiau covalențele de electrovalențe :



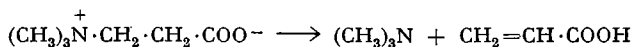
Odată cu constatarea că o formulare ciclică este imposibilă, din motive stereochemice, la betaine de felul acidului *p*-trimetil-amino-*trans*-cinamic (P. Pfeiffer, 1922), și-a deschis drum concepția modernă despre structura betainelor ca amfioni. Această formulare se aplică astăzi și amino-acizilor, după cum s-a arătat.

c. În calitatea lor de săruri cuaternare de amoniu, betainele suferă la încălzire descompuneri caracteristice, analoge degradării Hofmann (I, pag. 465). Încălzită în vas deschis, la 300°, betaina trece în esterul metilic al dimetil-glicocolului, care, fiind volatil, distilă :

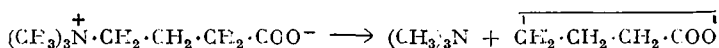


Reacția aceasta este reversibilă : esterul încălzit în vas închis, la 200°, în condiții în care distilarea nu mai este posibilă, se transformă din nou în betaină.

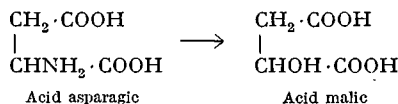
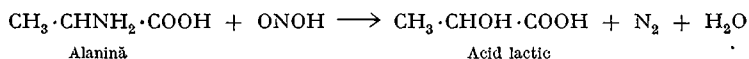
Betainele β -amino-acizilor dau, prin distilare, acid nesaturat și amină terțiară :



Betainele γ -amino-acizilor se scindează, la încălzire, în lactone și amine terțiare :



5. *Desaminarea cu acid azotos*. Amino-acizii reacționează cu acid azotos, în soluție acidă, degajând azot și dând hidroxi-acizii corespunzători :

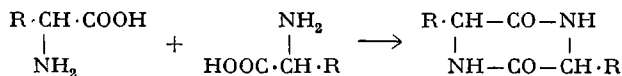


Pe această reacție se bazează *metoda lui van Slyke, pentru determinarea cantitativă a grupelor NH₂ din amino-acizi și din proteine*; se măsoară gaz-volumetric azotul degajat.

Dacă reacția de mai sus este efectuată într-o soluție conținând HCl sau HBr, în exces, se obțin acizii clorurați sau bromurați respectivi (reacțiile acestea se formulează, de obicei, cu clorură sau bromură de nitrozil ca intermediari; v. un exemplu pag. 388).

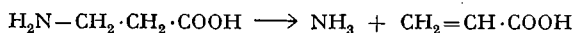
Esterii α -amino-acizilor dau, cu acid azotos, *diazo-esteri*, dintre care cel mai cunoscut este *esterul diazo-acetic*, $\text{N}_2\text{CH}\cdot\text{COOC}_2\text{H}_5$ (I, pag. 496).

6. *Descompuneri termice*. a. Sub acțiunea căldurii, amino-acizii suferă transformări caracteristice, care pot servi pentru stabilirea poziției grupei NH₂ față de COOH. α -Amino-acizii dau prin încălzire, cel mai bine în prezență de glicol, derivați ai 2,5-diceto-piperazinei :

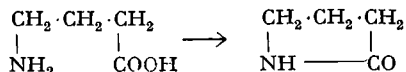


Aceste substanțe, numite și „anhidridele” amino-acizilor, se formează ușor și din esterii α -amino-acizilor, prin eliminare de alcool, la încălzire.

β -Amino-acizii pierd ușor amoniac, trecând în acizi nesaturați :

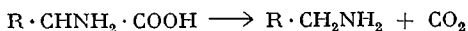


γ - și δ -Amino-acizii elimină apă intramolecular, la încălzire, trecînd în lactame :



Aceste transformări ale amino-acizilor sînt mult asemănătoare cu cele suferite de hidroxi-acizi sub influența căldurii (pag. 109).

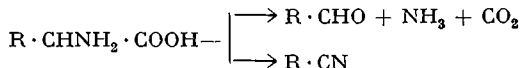
b. Distilarea uscată a amino-acizilor, mai ales în prezență de hidroxid de bariu, produce *decarboxilare* ducînd la amine primare :



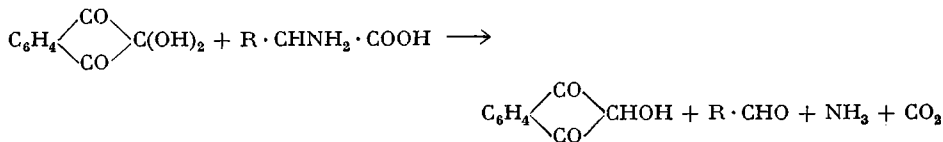
Reacția aceasta se aseamănă mult cu decarboxilarea produsă de unele bacterii (pag. 394).

Prin topire cu hidroxid de potasiu amino-acizii suferă descompuneri adînci ducînd la acizi grași și amoniac sau amine.

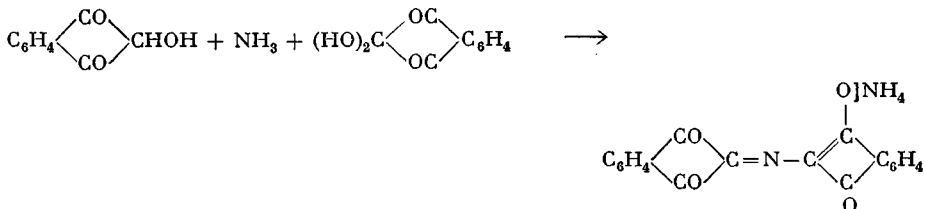
7. *Degradări oxidative. a.* Cu agenți oxidanți cum sînt cloramina T (I, pag. 426), hipocloriții alcalini, apa oxigenată, persulfatii etc., amino-acizii dau aldehidele imediat inferioare ; reacția poate însă duce și la nitrili :



b. *Ninhidrina* (triceto-hidrinden-hidrat ; pag. 76) dă cu α -amino-acizii o colorație albastră intensă. În prima etapă amino-acizii sînt degradați la aldehide :



Colorantul provine din condensarea ceto-alcoolului ce se formează la reducerea ninhidrinei, cu o nouă moleculă de ninhidrină și probabil și cu o moleculă de amoniac (Ruhemann, 1910) :



(Au fost propuse și alte formulări pentru colorantul albastru ; Schönberg și Moubacher, 1952).

Reacția ninhidrină este de mare importanță pentru recunoașterea și dozarea amino-acizilor (v. pag. 422).

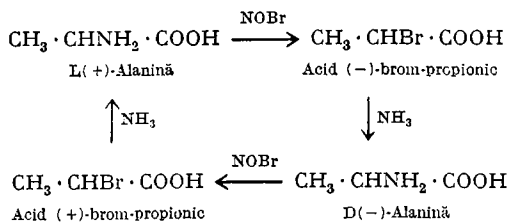
Stereochimia amino-acizilor. 1. *Scindarea în antipozii optici.* Toți α -amino-acizii, afară de glicocol, au un atom de carbon asimetric, $R \cdot CH(NH_2)COOH$ și, prin urmare, pot exista sub forma a doi antipozii optici. Prin sintezele descrise mai înainte se obțin firește, formele racemice. Scindarea acestora nu poate fi efectuată prin metoda obișnuită, cu ajutorul bazelor și acizilor optic activi (pag. 130), fiindcă amino-acizii sînt acizi, respectiv baze, prea slabe pentru a forma săruri stabile, cristalizabile, cu acești compuși. (Numai un amino-acid dicarboxilic, acidul DL-glutamic, este un acid destul de tare pentru a putea fi scindat prin intermediul sării sale acide de chinină).

Metoda clasică pentru scindarea amino-acizilor racemici în antipozii optici constă în acilarea (de obicei formilarea) lor la grupa NH_2 (ceea ce le mărește mult aciditatea; v. pag. 384) și formarea de săruri cu baze optic active la fel ca în cazul oricărui alt acid optic activ (E. Fischer, 1906).

În timpul din urmă se aplică din ce în ce mai mult unele metode biochimice, mai rapide decît metodele chimice. Una din ele constă în transformarea DL-amino-acidului într-un ester și hidroliza acestuia cu enzime, cum sînt papaina sau chimotripsina, care atacă numai esterii formelor L. În cealaltă metodă, mult asemănătoare, compușii N-acilați (acetițați, clor-acetițați sau trifluor-acetițați) ai DL-amino-acizilor sînt supuși unei hidrolize asimetrice cu enzime (acilaze) izolate din rinichi de porc sau de șobolan sau cu carboxipeptidază (pag. 427) brută. Se obține L-amino-acidul alături de D-acilamino-acid :



2. *Inversii Walden.* În reacțiile în care se înlocuiește unul dintre substituenții atomului de carbon asimetric, al unui amino-acid, se pot produce inversii Walden. Ca exemplu se menționează transformările L(+)-alaninei naturale :



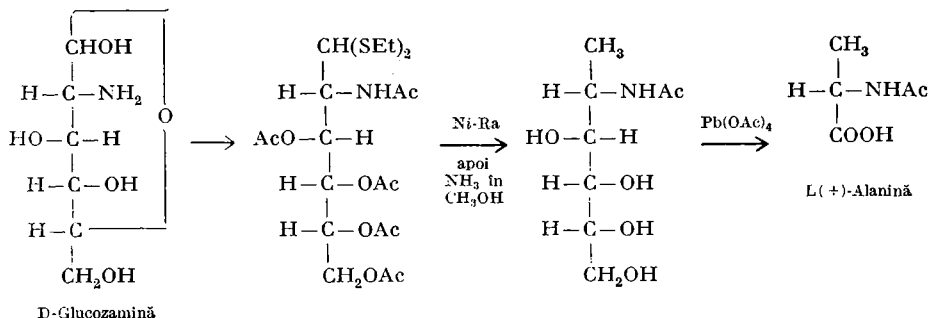
Prin tratarea acidului L(-)-asparagic, cu bromură de nitrozil, se formează acidul (-)-brom-succinic; esterul acestui amino-acid trece însă, sub acțiunea aceluiași reactiv, în esterul acidului (+)-brom-succinic (v. și pag. 141). Din cele spuse mai înainte (pag. 142) reiese că inversarea

configurației se produce în reacția de aminare a halogeno-acizilor, în timp ce reacția cu bromură de nitrozil și reacția cu acid azotos (pag. 145) au loc cu păstrarea configurației (reacție cu mecanism unimolecular și o grupă protectoare vecină cu centrul cationic al reacției).

3. *Configurațiile amino-acizilor.* După cum s-a arătat înainte (pag. 151), s-a stabilit prin metoda comparației optice că (+)-alanina naturală, obținută din proteine, are aceeași configurație ca acidul (+)-lactic. Cum este dovedit pe cale directă că acest acid are aceeași configurație ca L-glicerinaldehida, rezultă că alanina naturală dextrogiră are configurație L.

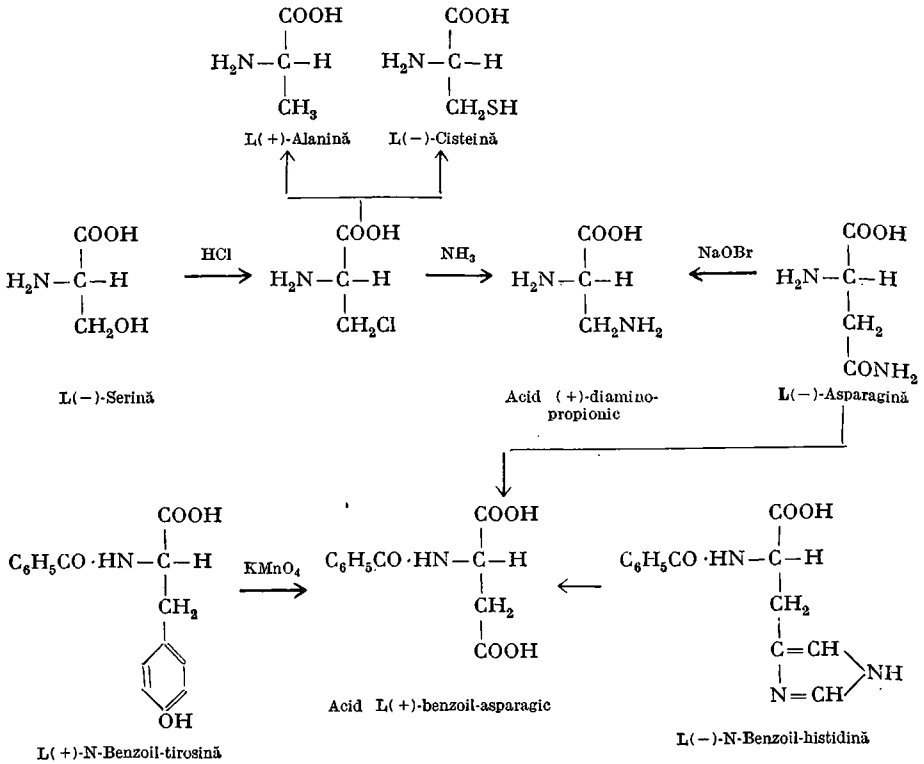
Prin transformări chimice ce nu comportă substituții la atomul de carbon asimetric s-au determinat mai de mult (E. Fischer, 1907), pornindu-se de la (–)-serină, înrudirea configurativă a acestui amino-acid cu (–)-cisteina și cu (+)-alanina. Toți acești amino-acizi fac deci parte din seria L. Tot prin metode chimice au fost apoi stabilite înrudiri configurative între (–)-serină și alți amino-acizi obținuți din proteine (P. Karrer, 1930), după cum se poate vedea din schema de la pag. 390. S-a mai stabilit, în sfârșit, înrudire configurativă similară între acidul L(–)-asparagic și următorii amino-acizi naturali : (–)-leucina, (+)-valina, (–)-metionina, (–)-treonina, (+)-ornitina, (+)-lisina, (–)-prolina și acidul (+)-glutamic. Prin asemenea metode s-a ajuns la concluzia că majoritatea amino-acizilor „naturali” au aceeași configurație ca L-serina și L-alanina și această concluzie este valabilă, cu mare probabilitate, și pentru cei câțiva α-amino-acizi izolați din proteine, a căror configurație nu a fost încă determinată pe cale chimică (ci numai prin comparație optică, de ex. pe baza regulii lui Clough, conform căreia : rotația optică a amino-acizilor din seria L se deplasează spre dreapta când se adaugă un acid mineral).

Deosebit de importantă este stabilirea, pe cale chimică, a înrudirii sterice dintre monozaharide și α-amino-acizi. Metoda aplicată constă în transformarea D-glucozaminei (pag. 278, în dietil-mercaptalul respectiv (pag. 211) care a fost apoi redus catalitic în prezența nichelului și apoi oxidat la L-alanină (Wolfrom, 1949) :

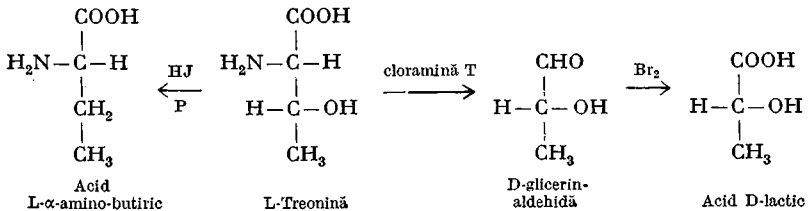


Se va observa că simbolurile D și L au semnificații diferite în seria monozaharidelor și în seria amino-acizilor : în cea dintâi aceste simboluri se referă la atomul asimetric cel mai depărtat de grupa carbonil, în cea de a doua la atomul de carbon vecin cu grupa carboxil.

Inrudirile configurative ale amino-acizilor naturali



Standardele configuraționale sînt deci diferite în aceste două mari clase de compuși naturali. Faptul acesta a condus la oarecare neînțelegeri în cazul amino-acizilor cu doi atomi de carbon asimetrici, cum este de ex. treonina. Configurația (–)-treoninei naturale a fost stabilită pe baza următoarelor reacții ușor de înțeles din formule (Rose, 1936) :



Rezultă de aici că (–)-treonina are aceeași configurație ca D-treoză (pag. 240) și de aceea a fost încadrată cîva timp în seria D. Firește este mai corect să se clasifice treonina în conformitate cu standardul amino-acizilor. (S-a mai propus să se numească (–)-treonina fie L_S -treonină, fie D_g -treonină, indicele s referindu-se la standardul serină, iar indicele g la glicerinaldehidă).

Trebuie să mai semnalăm că în natură se găsesc și amino-acizi din seria D, dar mult mai rar. În tabela 14 sînt indicate punctele de topire și rotațiile optice ale principalilor amino-acizi naturali.

Tabela 14

Puncte de topire și rotații optice la amino-acizii naturali

	p.t.		p.t.
Glicocol	292°	L(-)-Tirozină	343°
L(+)-Alanină	297°	L(-)-Dihidroxi-fenil-alanină	280° (desc.)
L(+)-Valină	315°	L(-)-Cistină	260° (desc.)
L(-)-Leucină	337°	L(-)-Metionină	280°
L(+)-Izoleucină	280°	L(+)-Ornitină	necristalizat
L(-)-Fenil-alanină	cca. 278°	L(+)-Arginină	227°
Acid L(-)-asparagic	251°	L(+)-Lisină	224°
L(-)-Asparagină	227°	L(-)-Prolină	215—220°
Acid L(+)-glutamic	248°	L(-)-Hidroxi-prolină	cca. 270°
L(+)-Glutamină	—	L(-)-Triptofan	cca. 289°
L(-)-Serină	228°	L(-)-Histidină	cca. 277°
L(-)-Treonină	257°		

Biochimia amino-acizilor. Metabolismul amino-acizilor formează unul dintre capitolele cele mai importante ale biochimiei. Aici ne limităm la câteva aspecte chimice ale acestei probleme.

1. *Amino-acizi esențiali.* În cursul digestiei, proteinele sînt hidrolizate pînă la amino-acizi, după cum se va arăta mai departe (pag. 427). Organismul animal folosește numai amino-acizi, nu și proteine sau peptide, pentru construirea propriilor sale proteine și pentru alte sinteze sau degrădări.

Prin experiențe de alimentație cu amestecuri de amino-acizi, s-a constatat că unii amino-acizi sînt indispensabili creșterii animalelor tinere și funcționării normale a organismului adult. Acești amino-acizi numiți *esențiali* sau *indispensabili* nu sînt deci sintetizați de organismul animal, ci sînt luați de acesta, ca atare, din hrană. Alți amino-acizi pot lipsi din hrană fără nici un inconvenient. Mai jos amino-acizii sînt clasificați din acest punct de vedere.

Amino-acizi neesențiali :

Glicocol
Alanină
Acid asparagic
Acid glutamic
Serină
Arginină
Prolină
Hidroxi-prolină

Amino-acizi esențiali :

Netnocuibili : *Înocuibili :*

Valină
Leucină
Izoleucină
Fenil-alanină → Tirozină
Treonină
Metionină → Cisteină (cistină)
Lisină
Triptofan
Histidină

Unii dintre acizii esențiali pot fi înlocuiți în hrană prin alții. Astfel tirozina se poate forma din fenil-alanină, dacă aceasta este prezentă în cantitate suficientă, și la fel cisteina din metionină. Tirozina, în schimb, nu poate îndeplini aceeași funcțiune ca fenil-alanina. Arginina este sintetizată

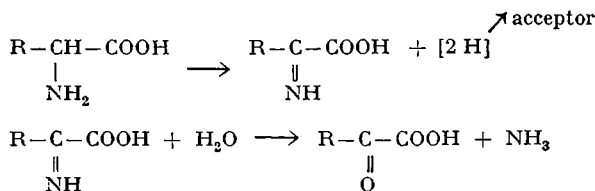
în cantitate suficientă de organismul normal, nu însă de organismul tânăr, în curs de creștere, sau de organismul slăbit de boală.

Capacitatea de sinteză pentru diferiți amino-acizi variază și cu specia animală.

Amino-acizii proveniți din proteinele din hrană sînt utilizați de organism, în primul rînd, pentru a construi propriile sale proteine, necesare creșterii, refacerii țesuturilor și sintezei de enzime și hormoni. Amino-acizii în exces, introduși prin hrană, sînt desaminați, amoniacul rezultat fiind eliminat sub formă de uree sau de acid uric (v. pag. 408), iar restul organic fiind transformat în hidrați de carbon sau în grăsimi, adică în „combustibili”, servind la producere de energie. (Organismul animal normal nu face rezerve de proteine, așa cum depozitează glicogen sau grăsimi).

Prin hrănirea unui bolnav de diabet (sau unui animal căruia i s-a provocat artificial diabet cu florizină; pag. 358) cu amino-acizi individuali, s-a observat că majoritatea amino-acizilor produc o excreție mărită de glucoză, și numai cîțiva (leucina, izoleucina, fenil-alanina și tirozina) dau acetona și acid acetic, care sînt, după cum se știe, metaboliți ai grăsimilor (v. I, pag. 670). În consecință, amino-acizii se împart în *glucogenici* și *celogenici*. (Producții de transformare ai următorilor patru amino-acizi nu sînt cunoscuți: lisina, metionina, triptofanul și histidina). Rezultă de aici că, în procesul de degradare al amino-acizilor în organism, unii dintre amino-acizi se încadrează, începînd de la un anumit stadiu, în metabolismul hidraților de carbon, iar alții în metabolismul grăsimilor. În cele ce urmează vom descrie sumar începutul procesului de degradare al amino-acizilor în organismele vii.

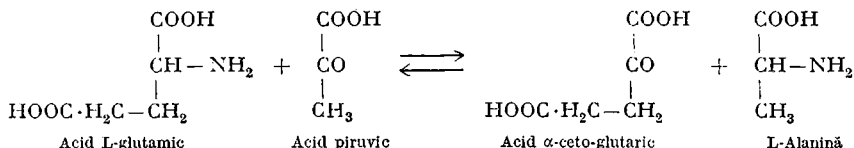
2. *Desaminarea biochimică a amino-acizilor*. Eliminarea azotului din amino-acizi, sub formă de amoniac, este o reacție oxidativă (Knopp, 1910; Neubauer, 1911), ducînd la acizi α -cetonici. Dovada sigură a apariției acestor acizi a fost adusă tratînd diferiții α -amino-acizi, prin tehnica feliilor de organe (în cazul acesta felii de ficat și rinichi; Krebs, 1933). Acizii α -cetonici formați au fost apoi izolați ca *p*-nitro-fenil-hidrazoni. Procesul decurge în două stadii dintre care numai primul este enzimatic și duce la un imino-acid; acesta reacționează cu apa repede și probabil spontan:



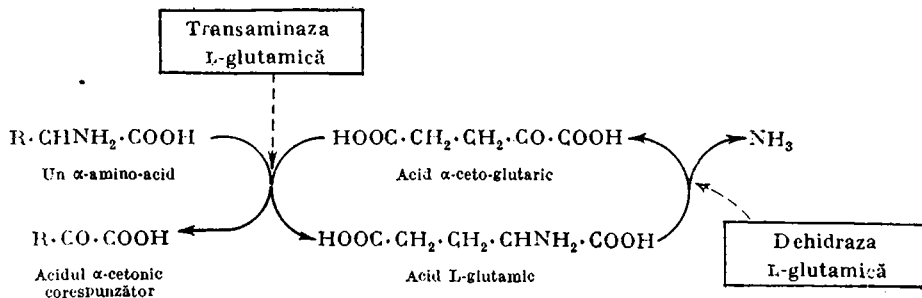
Se cunosc mai multe *enzime de desaminare*. Cel mai bine a fost studiată *D-amino-acid-oxidaza*, din rinichii și ficatul animalelor, dar aparînd probabil și în alte țesuturi. Această enzimă acționează asupra tuturor *D*-amino-acizilor, cu puține excepții printre care acidul *D*-glutamic. Cum *D*-amino-acizii nu apar decît rar în natură iar această enzimă este de răspîndire universală, funcțiunea ei nu este încă bine înțeleasă. *L-Amino-acid-oxidaza* însoțește *D*-amino-acid-oxidaza în țesuturile animale, dar este mai greu de izolat decît aceasta. *L-Amino-acid-oxidaza* desaminează monoamino acizii monocarboxilici și hidroxi-amino-acizii, dar este fără acțiune asupra diamino-acizilor și asupra amino-acizilor dicarboxilici. Glicocolul este desaminat numai de o enzimă specifică a sa, *glicocol-oxidaza*.

Aceste trei enzime sînt *oxidaze* adevărate, adică ele cedează hidrogenul primit de la substrat direct unei molecule de oxigen, cu care formează apă oxigenată. Coenzima acestor enzime este o adenino-flavin-dinucleotidă (v. acolo); aceasta este legată de o proteină (flavo-proteină). În ficat și rinichi mai există o enzimă specifică pentru oxidarea acidului *L*-glutamic la acidul α -ceto-glutaric (v. mai departe). Această enzimă nu poate ceda direct oxigenului hidrogenul acceptat de la substrat, ci îl transmite unei flavoproteine; ea este deci o dehidrază, *dehidraza L-glutamică* (v. cap. „Enzime”).

3. *Transaminarea*. a. Se știe de mult că unii acizi α-cetonici sînt transformați în α-amino-acizi, prin enzime conținute în țesuturi (v. pag. 375). Cînd un amestec de acid L-glutamic și de acid piruvic este adus în contact cu ficat sau cu mușchi mărunțiți, grupa aminică a amino-acidului este transferată la ceto-acid și se obține un amestec de acid α-ceto-glutaric și de alanină, pînă la stabilirea unui echilibru (Braunstein și Kritzman, 1937) :

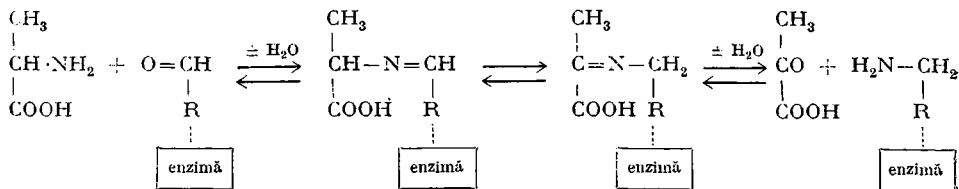


Enzima care catalizează această reacție, *transaminaza* (numită înainte aminofereză), este mult răspîndită în țesuturile animale și vegetale și în microorganisme (spre deosebire de amino-acid-oxidaze care apar mai mult în rinichi sau ficat). După Braunstein, desaminarea α-amino-acizilor decurge prin transaminare, fiind suficientă prezența unor cantități catalitice de acid α-ceto-glutaric, care se regenerează neconținut sub acțiunea dehidrazei L-glutamice, degajînd amoniac. Aceste transformări se pot formula astfel :



În afară de această transaminază specifică adaptată acidului L-glutamic se mai întîlnește, mai ales în lumea vegetală, o transaminază specifică față de sistemul L-acid asparagic / acid oxalil-acetic.

Transaminazele sînt proteide (pag. 794) avînd drept grupă prostetică coenzima reacției de transaminare. Structura *cotransaminazei* este cunoscută și relativ simplă (v. „Piridoxalul”). Cotransaminaza conține o grupă aldehidică și poate fi redată prin formula simplificată R·CHO ; în cursul reacției ea trece într-o amină R·CH₂NH₂ (piridoxamina, pag. 713) prin reacțiile :



Cotransaminaza aminată transferă apoi grupa aminică unei molecule de acid α -ceto-glutaric (sau oxalil-acetic) și regenerează coenzima inițială, $R \cdot CHO$, care poate reacționa cu o nouă moleculă de amino-acid.

b. Reacția de transaminare prezintă un interes cu totul deosebit pentru *sinteza amino-acizilor* în organismele vii. Reacția aceasta fiind reversibilă, este ușor de văzut că ea poate conduce la sinteza oricărui amino-acid, dacă este prezent acidul α -cetonice corespunzător, grupa NH_2 fiind furnizată de către acidul L-glutamic (sau de către acidul asparagic, în cazul sistemului enzimatic adaptat acestui amino-acid).

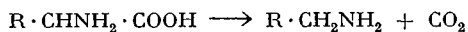
Sînt trei acizi α -cetonici mult răspîndiți în toate celulele vii, fiindcă sînt intermediari în metabolismul hidraților de carbon: acidul piruvic, acidul α -ceto-glutaric și acidul oxalil-acetic (v. pag. 261). Este foarte probabil că în fotosinteza din plante se sintetizează mulți acizi α -cetonici, necesari sintezei amino-acizilor din proteine. Este de asemenea probabil că organismul animal poate sintetiza unii acizi α -cetonici (anume cei ce duc la amino-acizii neesențiali). Încercări făcute cu asemenea acizi cetonici, acid glutamic (sau glutamină) și transaminaze izolate din organe și activate cu piridoxal au dovedit că pe calea aceasta pot fi sintetizați aproape toți amino-acizii. Este probabil că aceasta este calea normală de sinteză a amino-acizilor în organismele vii.

Acidul L-glutamic, de la care pornesc aceste sinteze, este probabil sintetizat din acid α -ceto-glutaric sub acțiunea L-glutamico-dehidrazei, prin inversarea reacției de desaminare discutată mai sus. În unele plante, rolul acesta al acidului L-glutamic îl joacă acidul asparagic, care este sintetizat din acid fumaric și amoniac sub acțiunea enzimei *asparaginaza* (sau *aspartaza*; v. pag. 400).

S-a găsit că amino-acidul primar, sintetizat de bacteriile ce asimilează azot molecular, din nodurile de pe rădăcinile leguminoaselor, este acidul asparagic. În organismul animal, amoniacul necesar pentru sinteza acidului glutamic provine din desaminarea amino-acizilor din proteinele proprii sau din proteinele din hrană. Despre forma în care acest amoniac este depozitat în organism, v. pag. 401.

c. Incorporarea amoniacului în amino-acizi a fost dovedită prin încercări cu ^{15}N (Schoenheimer, 1939). Pentru aceasta s-a introdus citrat de amoniu conținînd ^{15}N , în hrana unor șobolani supuși unei diete sărace în proteine. După un anumit timp animalele au fost sacrificate și s-a analizat proteina lor. S-a găsit că acizii glutamic și asparagic au procentul cel mai mare de ^{15}N și deci joacă un rol esențial în sinteza amino-acizilor, în conformitate cu teoria transaminării. De asemenea, conțin ^{15}N : glicocolul, prolina, histidina și arginina, ultima însă numai în restul de guanidină și nu în cel de ornitină. De asemenea nu s-a găsit ^{15}N în lizină. Prin urmare cei doi diamino-acizi nu sînt sintetizați și nici desaminați, în organismul animal. Pe de altă parte organismul poate utiliza amino-acizi din seria D, cum sînt D-triptofanul, D-histidina și alții. Aceștia sînt întii desaminați de către D-amino-acid-oxidaze și reaminați, prin procesul de transaminare. D-Lizina nu este asimilată de organismul animal fiindcă nu poate fi întii desaminată.

4. *Degradările amino-acizilor produse de microorganisme. a. Decarboxilarea.* Se știe de mult că microorganismele (cum sînt *Bacterium coli* și *Bacillus subtilis*) au facultatea de a transforma amino-acizii în amine primare:



Spre deosebire de reacția de desaminare care decurge în condiții optime la *pH* puțin peste 7 (și duce în multe cazuri, la hidroxi-acizii corespunzînd amino-acizilor), reacția de decarboxilare este favorizată de

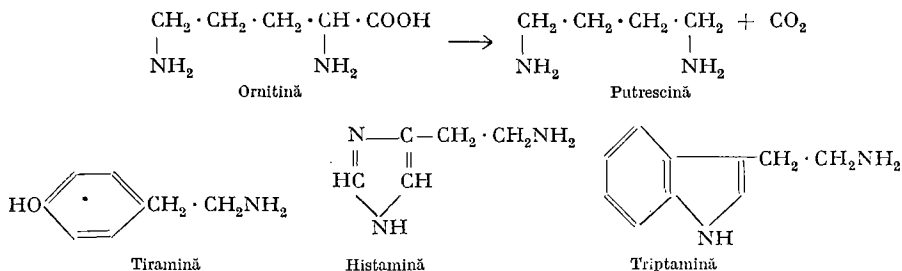
un mediu slab acid (*pH* cca. 5). S-a stabilit mai târziu că și unele țesuturi animale (Heinsen; Werle; Holtz, 1936—37) precum și unele preparate enzimatică din plante (Okunuki, 1937) posedă aceeași activitate enzimatică.

Enzimele care determină aceste reacții, *amino-acid-decarboxilazele*, sînt specifice pentru fiecare amino-acid (Gale). Decarboxilazele din bacterii, care acționează asupra acidului glutamic, tirozinei, ornitinei, argininei și lisinei, necesită o coenzimă, anume codecarboxilaza (fosfat de piridoxal); alte decarboxilaze însă, printre care și a histidinei, nu au nevoie de această coenzimă.

Este probabil că decarboxilarea α -amino-acizilor decurge prin imino-acizi (pag. 392) și comportă o dehidrogenare inițială și o hidrogenare finală :

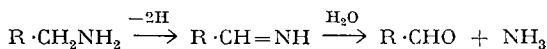


Printre așa-numitele *amine biogene* sau *proteinogene* care iau naștere în reacțiile de decarboxilare ale α -amino-acizilor, vom menționa *putrescina* (I, pag. 450) provenită din ornitină, *cadaverina* din lisină, *tiramina* din tirozină, *histamina* din histidină și *triptamina* din triptofan :



Aminele biogene sînt substanțe cu puternică activitate fiziologică foarte toxice (despre tiramină v. pag. 359). *Histamina* sau β -imidazolil-etil-amina, este una din componentele active din cornul de secară și este o substanță cu puternică activitate simpaticomimetică (pag. 359), ce se utilizează și în medicină. Histamina se poate obține sintetic sau prin acțiunea bacteriilor de putrefacție asupra histidinei. Aceleași bacterii sînt responsabile pentru apariția putrescinei și cadaverinei în carnea putrezită.

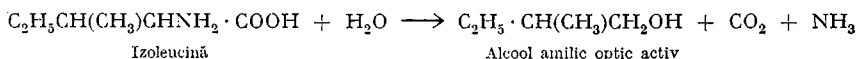
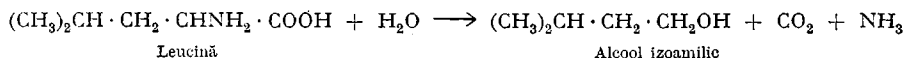
Bacteriile care populează intestinul gros al animalelor acționează asupra amino-acizilor proveniți din proteinele din hrană și produc amine biogene, care pot fi absorbite de animalul gazdă. Cum aceste amine sînt foarte toxice, animalul dispune de mijloace de *detoxicare*, pentru a se apăra împotriva lor. Unul dintre acestea este oxidarea, la aldehide, cu ajutorul unor *amino-oxidaze* :



La mamifere au fost găsite *monoamin-oxidaze*, în ficat, rinichi, intestin, creier etc., care oxidează tiramina, adrenalina, hordenina etc. *Diamin-oxidazele*, identificate în unele organe ale mamiferelor, oxidează, în mod similar, una din grupele aminice ale histaminici, putrescinei și cadaverinei.

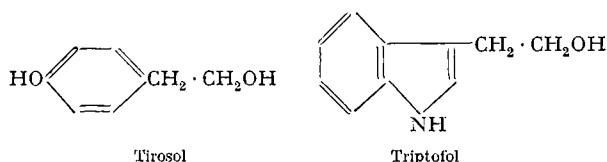
Un alt mijloc de detoxicare a aminelor, folosit de organismul animal, este acetilarea. Așa de ex., anilina, anilinele substituite și sulfanil-amida sînt eliminate, prin urină, sub formă de derivați acetilați. Agentul acetilant din organism este acetil-coenzima A sau sistemul compus din acid acetic, coenzimă A și acid adenosin-trifosforic (v. pag. 259).

b. *Desaminare și decarboxilare prin drojdie.* Drojdia provoacă o degradare specifică a amino-acizilor prezenți în mediul de fermentație alcoolică, transformându-i în alcooli primari. Din leucină se formează *alcoolul izoamilic*, din izoleucină *alcoolul amilic optic activ*, iar din valină *alcoolul izobutilic* (Felix Ehrlich) :

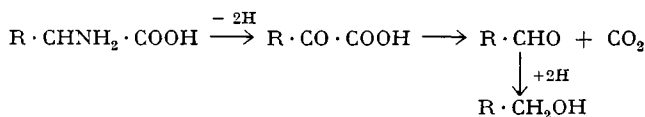


Acești trei alcooli se găsesc în coada de la distilarea alcoolului etilic industrial (fuzel, v. I, pag. 357) și provin din proteinele care se găsesc, în mod normal, în materia primă supusă fermentației.

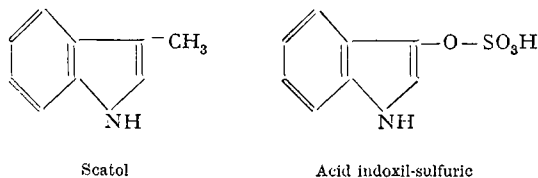
Acțiunea aceasta a drojdiei de bere se manifestă la fel asupra tuturor α -amino-acizilor : din tirozină se formează alcoolul *p*-hidroxi-fenil-etilic sau *tirosolul*, iar din triptofan alcoolul β -indolil-etilic sau *triptofolul* etc.



Este probabil că procesul acesta urmează calea desaminării pînă la formarea acidului α -cetonic corespunzînd amino-acidului (pag. 392), iar acidul α -cetonic este apoi decarboxilat sub influența carboxilazei din drojdie și redus după schema obișnuită a fermentației alcoolice (pag. 254) :



c. *Degradări mai adînci ale amino-acizilor.* Amino-acizii suferă și transformări mai adînci sub acțiunea bacteriilor de putrezire din intestinul gros. Astfel, *p*-cresolul și fenolul, din excremente, provin din tirozină, prin oxidarea catenei laterale. Triptofanul suferă o transformare similară și dă *scatolul* (β -metil-indolul) și *indolul*, substanțe ce determină mirosul fecalelor.



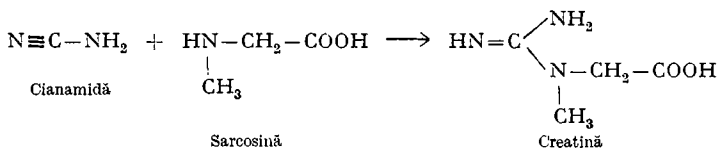
Triptofanul suferă o oxidare biochimică pînă la *indoxil*, care în parte se resoarbe și apoi se elimină prin urină, ca *acid-indoxil-sulfuric*. Acidul fenil-sulfuric, identificat de asemenea în urină (I, pag. 399), este un produs de detoxicare al fenolului, provenit în mod similar din tirozină.

Reprezentanți mai importanți ai clasei. După ce au fost expuse, în paginile precedente, metodele generale de sinteză și reacțiile chimice și biochimice ale amino-acizilor (despre obținerea lor din proteine, v. pag. 421), vom examina în cele ce urmează comportarea particulară a câtorva amino-acizi mai importanți și a unor derivați ai lor. De asemenea vor fi menționați unii amino-acizi ce nu apar în mod obișnuit în proteine.

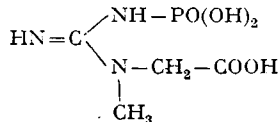
Glicocolul sau *glicina*, *acidul amino-acetic*, $\text{H}_2\text{NCH}_2 \cdot \text{COOH}$, a fost obținut întâi de Braconnot (1820), prin fierberea gelatinei cu acid sulfuric și a fost numit astfel din cauza gustului său dulce (glycos = dulce; colla = clei). Glicocolul poate da naștere unui derivat monometilat și unui derivat trimetilat.

Sarcosina, *N-metil-glicocolul*, $\text{CH}_3\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, este compusul de bază al creatinei și se obține din aceasta prin hidroliză.

Creatina, *acidul metil-guanidino-acetic*, se găsește în mușchii tuturor vertebratelor, din care se extrage cu apă caldă. Creatina se obține sintetic din sarcosină și cianamidă, conform metodei generale de sinteză a derivaților de guanidină (I, pag. 722):

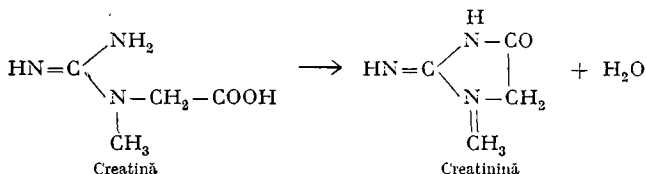


În mușchi, creatina este conținută în forma *acidului creatin-fosforic*, foarte labil (Eggleton; Fiske, 1926):



Acidul creatin-fosforic joacă un rol esențial în contracția musculară, ca sursă de resturi de fosfat (v. amănunte la „Acidul adenosin-trifosforic”).

Creatina suferă în condiții biologice o transformare lentă, spontană, într-o anhidridă internă, *creatinina*:



Creatinina este forma normală în care se elimină creatina din organismul mamiferelor. Cantitatea de creatinină eliminată zilnic de omul adult, prin urină, este constantă și cu atât mai mare cu cât musculatură este mai dezvoltată. În anumite cazuri patologice de atrofi musculară se elimină cantități mărite de creatinină. Creatina este deci sintetizată în alt loc decât în mușchi

și este eliminată atunci cînd mușchii nu o pot utiliza. Prin folosire de amino-acizi marcați cu ^{15}N , s-a dovedit că sinteza creatinei are loc în rinichi, din glicocol și arginină, care furnizează restul de guanidină (tehnica feliiilor de organe) (Boursook ; Schoenheimer). Metilarea are însă loc în ficat, grupa metil fiind furnizată de metionină (transmetilare), după cum s-a dovedit prin tratarea acidului guanidino-acetic cu metionină, marcată cu deuteriu la grupa metil, în prezență de felii de ficat (du Vigneaud).

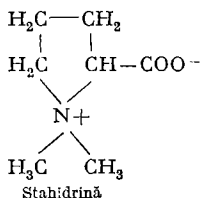
Betaine. Atît în animale cît și în plante se găsesc diferite betaine sau derivați cuaternari ai amino-acizilor, complet metilați la azot (v. și pag. 385).

Betaina glicocolului, $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+ \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO}^-$, este mult răspîndită în plante, se găsește de ex. în sfeclă (*Beta vulgaris*), acumulîndu-se în cursul fabricării zahărului în melasă. De asemenea se găsește în mușchii multor nevertebrate.

Originea și funcțiunea betainei în organismul animal nu sînt bine cunoscute. Betaina din organismul animal provine, cel puțin în parte, din hrană vegetală. Sînt indicații că betaina se poate forma, la fel ca și sarcosina, din glicocol prin transmetilare cu grupa metil furnizată de metionină (v. mai departe). De asemenea este posibilă formarea betainei din colină căci în ficatul mamiferelor există o dehidrază care transformă colina în aldehida corespunzătoare.

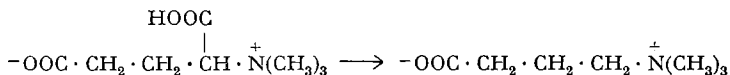
Printre betainele naturale vom mai menționa : betaina histidinei sau *hercinina*, din unele ciuperci, betaina triptofanului sau *hipaforina*, din anumite plante exotice și betaina prolinei sau *stahidrina*, cu formula alăturată, izolată din multe plante, între altele din planta numită de popor vindecea sau iarbă de răni (*Betonica officinalis*), din stînjenei și din *Stachys tuberosa*.

Betonicina și *turicina* sînt cele două betaine diastereoizomere ale hidroxi-prolinei, analoge stahidrinei. Se găsesc amîndouă în vindecea.



Betaina dublă a ornitinei (la ambele grupe NH_2), numită *miokinină*, a fost izolată din mușchii omului și ai altor mamifere.

Deosebită prin structura ei este *betaina acidului γ -amino-butilic*, izolată din carnea putrezită. Substanța aceasta provine probabil din betaina acidului glutamic, prin decarboxilare bacterială (v. pag. 394);

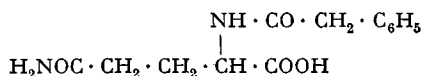


γ -Butiro-betaina este, ca și alte baze cuaternare de amoniu, o otravă puternică, producînd o paralizie a nervilor motori, întocmai ca alcaloidul *curara*, o substanță cu structură necunoscută încă exact, întrebuințată de indigenii din America de Sud pentru otrăvirea săgeților.

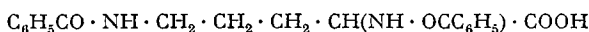
Derivați N-acilați ai glicocolului se găsesc de asemenea în natură. Unul dintre ei, *acidul glicocolic*, este compusul N-acilat al glicocolului cu acidul colic (v. acolo).

Acidul hipuric, benzoil-glicocolul, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-\text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ (p. t. 190°), a fost izolat întîi din urina calului (Liebig, 1829), dar el este produs de organismul tuturor mamiferelor.

Formarea acidului hipuric, în organismul animal, este importantă în legătură cu procesul de detoxicare a acizilor aromatici. Acidul benzoic devenit inofensiv prin formare de acid hipuric provine din fenil-alanină prin oxidarea catenei laterale. Pe aceeași cale este detoxicat și acidul benzoic introdus accidental în organism sau cel provenit prin oxidarea unor omologi ai acidului benzoic cu număr impar de atomi de carbon, în catena laterală (β -oxidare; I, pag. 670). Acidul fenil-acetic, care se formează prin oxidarea biochimică a acizilor aromatici cu număr par de atomi de carbon în catena laterală (I. c.), este eliminat prin urină, de majoritatea animalelor, tot sub formă amidificată cu glicocol. Numai în organismul primatelor (al omului și al cimpanzeului) acidul fenil-acetic se cuplează cu glutamină:



În organismul păsărilor, detoxicarea acidului benzoic are loc prin combinare cu ornitină, cu care se formează *acid ornitric* (*N,N'*-dibenzoil-ornitină):

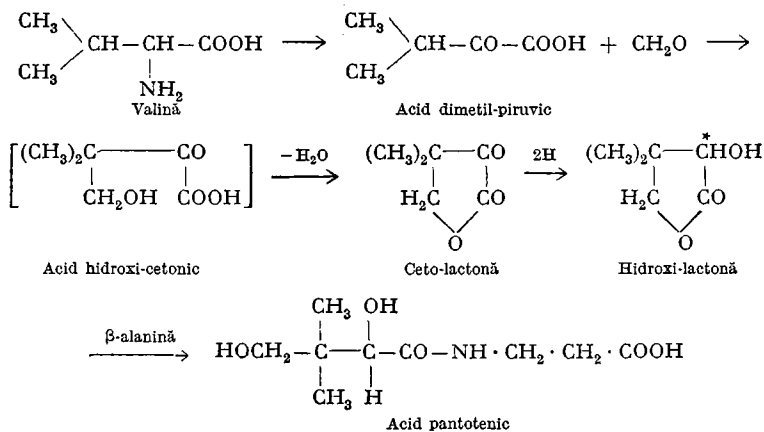


L(+)-Alanina, *acidul α -amino-propionic*, $\text{CH}_3 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$, o componentă normală a tuturor proteinelor, se formează din acid piruvic prin transaminare și se transformă în acest acid prin transaminare și desaminare (pag. 392) stabilind astfel o legătură directă cu metabolismul hidraților de carbon (pag. 261).

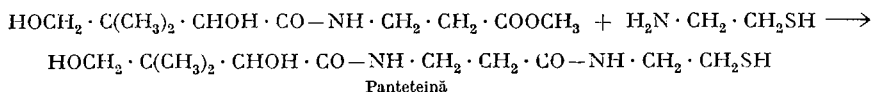
β -Alanina, *acidul β -amino-propionic*, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$, este singurul β -amino-acid întâlnit în natură, nu însă ca o componentă a proteinelor, ci a unui important biocatalizator.

Acidul pantotenic. Panteteina. Încă din 1933 s-a observat (R. J. Williams) că multe drojzii și bacterii nu se dezvoltă în lipsa unui anumit „factor de creștere”, solubil în apă. În curând s-a dovedit identitatea acestei substanțe cu o vitamină necesară creșterii păsărilor și mamiferelor. Recunoscându-se răspîndirea și importanța universală a noii vitamine, i s-a dat numele de *acid pantotenic*.

După stabilirea structurii acidului pantotenic (Williams; Wooley, 1940) au fost realizate mai multe sinteze ale acestui compus (Williams; Wooley; Reichstein; Stiller; R. Kuhn și T. Wieland, 1940), dintre care redăm aici una, pornind de la valină. Acest amino-acid este transformat pe calea cunoscută (pag. 392) într-un acid α -cetonic, care trece, prin condensare cu formaldehidă, în lactona unui acid hidroxil-cetonic. Reducerea acesteia cu hidrogen în prezența platinei duce la hidroxi-lactona respectivă racemică. Aceași hidrogenare, realizată însă cu drojdie în curs de fermentație (v. pag. 258), duce la ($-$)-hidroxil-lactona corespunzătoare, care este condensată cu β -alanină (v. sinteza pag. 377):

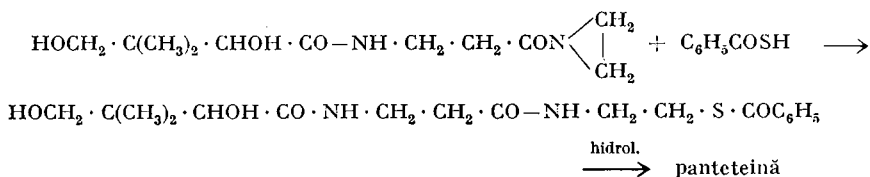


Primele observații (Lipmann, 1947) privind existența, în toate organismele vii, a unei coenzime a acetilării, numită *coenzima A* (v. pag. 259) au fost urmate, după scurtă vreme, de descoperirea că acidul pantotenic este o componentă a coenzimei A și că aceasta mai conține sulf, acid fosforic, D-riboză și acid adenilic. S-a emis ipoteza (Lipmann, 1950), curînd confirmată, că un factor de creștere pentru *Lactobacillus bulgaricus*, izolat de două grupe de cercetători lucrînd independent (McRorie; Snell, 1950), este identic cu un compus al acidului pantotenic cu fragmentul conținînd sulf al coenzimei A, care s-a dovedit a fi β-mercapto-etilamina sau *cisteamina*. Acest factor de creștere a fost numit *panteteină* și sintetizat din esterul metilic al acidului pantotenic și mercapto-etilamină, în prezența acetamidei (Snell și Wittle, 1950):



Panteteina este un factor de creștere pentru *Lactobacillus*, mult mai eficace decît acidul pantotenic. Prin oxidare, panteteina trece ușor și reversibil, ca toți mercaptanii, într-o disulfură de forma R·S·S·R, numită *pantetină*. Este de observat că β-mercapto-etilamina provine probabil, prin decarboxilare biologică (pag. 394) din cisteină (așa cum β-alanina ia naștere probabil, prin aceeași reacție, din acid asparagic).

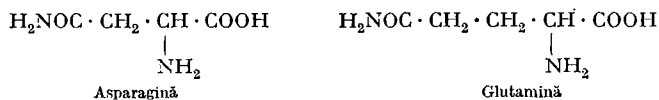
O sinteză mai practică a panteteinei (Schwyzer, 1952) pornește de la amida acidului pantotenic cu etilen-imină (pag. 350). Prin tratare cu acid tiobenzoic, aceasta trece în benzoil-panteteina cristalizată, din care se obține panteteina prin hidroliză cu amoniac diluat:



Panteteina a fost identificată în lapte, în drojdie și în alte materiale de origine biologică. Despre structura coenzimei A, se va vorbi în alt loc (v. pag. 771).

Acidul asparagic și acidul glutamic (v. formulele pag. 364) sînt componente mult răspîndite ale proteinelor. Acești amino-acizi dicarboxilici joacă un rol important în reacțiile de transaminare și transdesaminare, formîndu-se din sau transformîndu-se în acidul oxalil-acetic, respectiv acidul α-ceto-glutaric (v. pag. 393) și stabilînd astfel o legătură între metabolismul proteinelor și al hidraților de carbon (v. pag. 261). Acidul glutamic este o componentă a multor compuși cu caracter peptidic, cum sînt glutatoniul și acidul folic (v. acolo).

Prin hidroliza enzimatică a proteinelor se obțin, alături de acidul asparagic și de acidul glutamic liberi, și monoamidele lor, *asparagina* și *glutamina*, în care este amidificat carboxilul cel mai depărtat de grupa NH₂. Acestea apar și libere în plante.

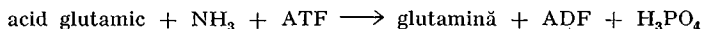


Asparagina a fost izolată din seva sparanghelului și a altor plante tinere (papilionacee, graminee) în timpul creșterii. În embrionii de lupinee (niprală, *Lupinus luteus*) crescuți la întineric, asparagina atinge 25% din greutatea totală a plantei uscate și conține 80% din azotul proteinelor din sămînță. În alte familii botanice (conifere) se găsește mai multă glutamină. În sucul plantelor tinere se mai întîlnesc și alți amino-acizi liberi (au fost identificați: valina, leucina,

lisina, fenil-alanina și tirosina) care, fără îndoială, servesc, împreună cu asparagina și glutamina, la construcția proteinelor plantei.

Asparagina și glutamina mai joacă și rolul important de rezerve de grupe NH_2 , pentru sintezele de amino-acizi. Astfel dacă embrionii etiolați de lupinee, menționați mai sus, sînt expași luminii, asparagina începe să dispară și totodată se sintetizează proteină pe socoteala azotului cedat de asparagină.

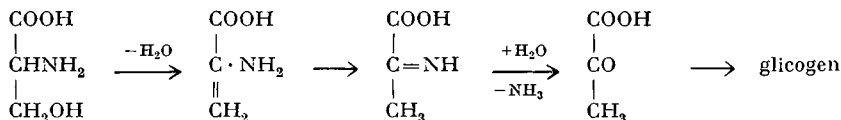
Glutamina îndeplinește o funcțiune similară în organismul animal. După cum s-a arătat înainte (pag. 391), organismul animal sintetizează anumiți amino-acizi („neesențiali”) folosind pentru aceasta amoniac provenit din desaminare sau transaminare, din proteinele din hrană sau din proteinele proprii ale organismului. Amoniacul este însă toxic pentru organismul animal și nu apare în sine decît în concentrații extrem de mici. S-a stabilit (Krebs) că țesutul rinichiului conține o enzimă care catalizează formarea glutaminei din acid glutamic. Reacția aceasta endergonică are loc cu participare de acid adenosin-trifosforic (v. și pag. 255):



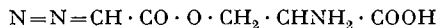
Glutamina a fost identificată, în cantități mari, în multe țesuturi și în sine. Este probabil că această glutamină servește ca rezervor de amoniac. Ea este sintetizată în țesuturi, cînd acestea conțin amoniac în exces, și se hidrolizează mai tîrziu, cînd este necesar amoniacul pentru sinteze de amino-acizi. Hidroliza are loc sub acțiunea unei enzime, *glutaminaza*, care de asemenea a fost decelatată în multe țesuturi. Prin acest mecanism, organismul animal, care nu poate depozita amino-acizi sau proteine, are posibilitatea să facă rezerve destul de mari de amoniac, într-o formă netoxică.

Serina, *acidul β -hidroxi- α -amino-propionic* (v. pag. 364) este unul dintre amino-acizii mai puțin obișnuiți. A fost izolată prima oară din produșii de hidroliză ai mătăsii.

Serina este desaminată neoxidativ (anaerob) de o enzimă, *deaminaza serinei*, care se găsește în ficat și care acționează probabil în modul următor, numai prima etapă a procesului fiind enzimatică:



Azaserina, izolată din culturile mai multor specii de streptomices, este un derivat al serinei cu structură neobișnuită, anume, O-diazoacetil-L-serina:

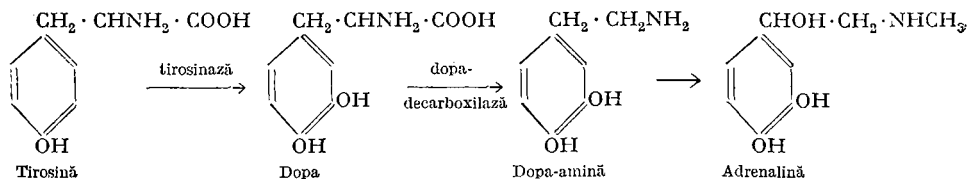


Azaserina formează cristale galben-verzui, cu p.t. 155°, și a fost sintetizată din esterul glicocolului cu serina: $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} - \text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$; la diazotarea acestui compus (I, pag. 496) reacționează numai grupa NH_2 marginală. *Azaserina* se utilizează ca medicament anticanceros.

Tirosina, *acidul β -(*p*-hidroxi-fenil)- α -amino-propionic* (pag. 364) se întîlnește împreună cu *fenil-alanina* înrudită, în toate proteinele.

Din faptul că fenil-alanina poate înlocui tirosina în alimentație (v. pag. 391) s-a dedus că fenil-alanina se transformă ireversibil în tirosină, în organismul animal. Tirosina este considerată ca substanța mămă a doi hormoni importanți, adrenalina și tiroxina, precum și a altor compuși aromatici din organismul animal. Aceștia iau naștere prin reacții de oxidare.

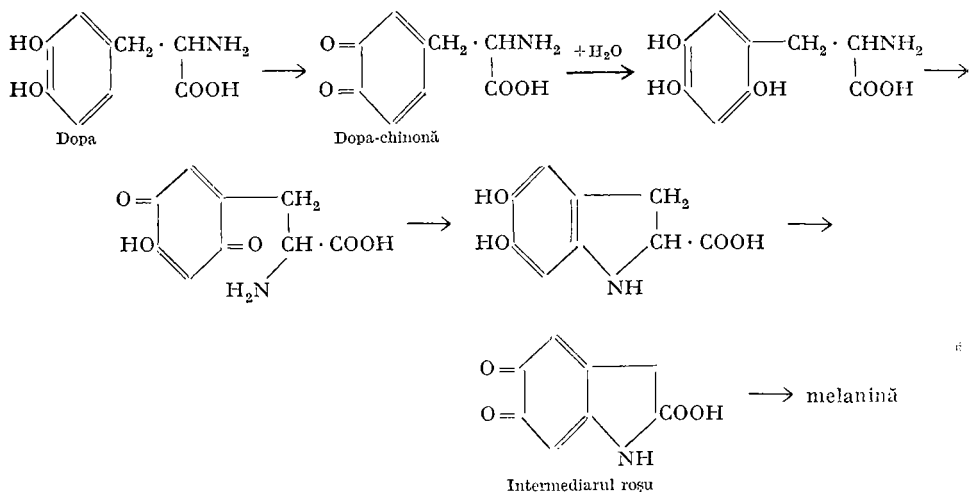
Sub acțiunea *tirosinazei*, tirosina este transformată în *dihidroxi-fenil-alanina* sau *dopa*. Acest compus trece sub acțiunea unei decarboxilaze specifice (v. pag. 395) în *dopa-amină*, care este transformată probabil în *adrenalină*:



O altă cale posibilă ar fi: decarboxilarea directă a tirosinei la tiramină (pag. 395) și oxidarea acesteia la dopa-amină. Tirosin-decarboxilaza, care catalizează prima dintre aceste reacții, a fost identificată în rinichii și ficatul mai multor specii de mamifere. Grupa N-metil, a adrenalinei, provine de la metionină, căci prin introducerea de metionină marcată cu ^{14}C la metil, în hrana unui animal, adrenalina produsă în glanda suprarenală este de asemenea marcată.

Tirosinaza este o fenol-oxidază, conținând cupru, mult răspândită în regnul vegetal și animal. Acțiunea ei este inhibată de ionii de cianură, care formează complexi cu cuprul, iar activitatea ei este restaurată de ionii cuprici, dar nu de alte metale.

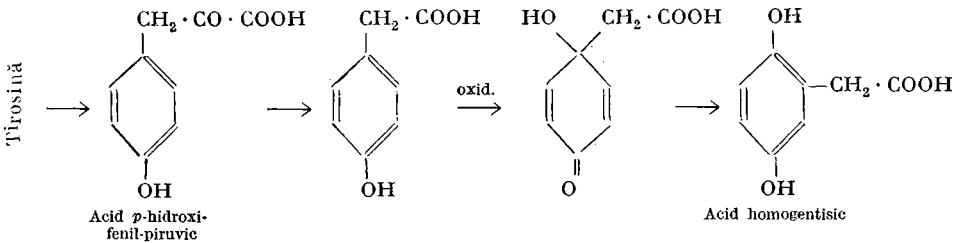
Tirosinaza catalizează formarea *melaninei*, compusul de culoare brună-neagră care cauzează pigmentația pielii și părului animalelor. Materia primă este de obicei tirosina (deși în cazul anumitor insecte s-a stabilit că melanina provine din acid protocatehic; pag. 179). În cazurile de albinism, caracterizate prin lipsă de melanină, este absentă de asemenea și *tirosinaza*. Cernela de culoare brună a sepiei și a caracatiței este o suspensie de melanină fin divizată (complet insolubilă) în apă. Structura, probabil polimoleculară, a melaninei nu este cunoscută. Fazele inițiale ale procesului de oxidare sint, cu mare probabilitate, următoarele:



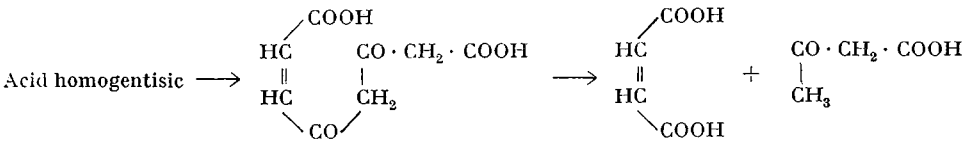
Din complexitatea acestor reacții pare să rezulte că *tirosinaza* nu este o enzimă simplă, ci un amestec de enzime.

Metabolismul fenil-alaninei și al tirosinei este supus uneori unor „erori congenitale” interesante prin chimismul lor. Astfel, o anumită formă de deficiență mintală (imbecilitas phenyl-pyruvica), se caracterizează prin eliminarea constantă de mici cantități de *acid fenil-piruvic* prin urină. O altă anomalie de acest gen, cunoscută sub numele de *alcaptonurie*, se manifestă prin apariția de *acid homogentisic* în urină. Acesta se formează din fenil-alanină care trece întâi

în acid fenil-piruvic (căci excreția de acid homogentic crește cînd se administrează acest acid) și apoi suferă o transpoziție chinolică (v. I, pag. 462):

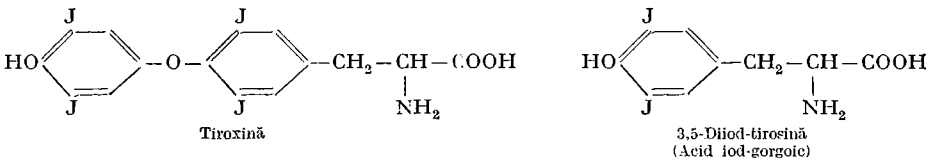


Calea normală de degradare oxidativă a acidului homogentic este probabil următoarea :



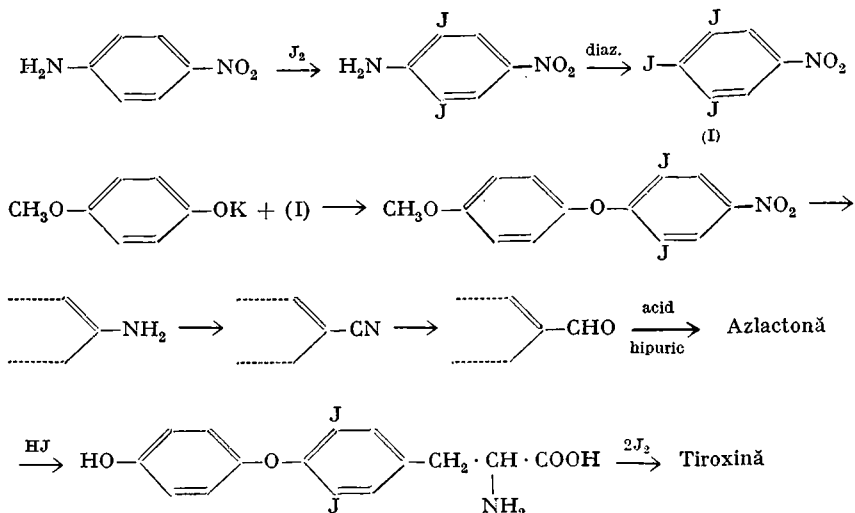
După cum s-a arătat înainte, fenil-alanina și tiroxina sint amino-acizi cetogenici. Prin marcarea cu izotopi s-a dovedit că atomii de carbon din pozițiile α și β ale tiroxinei sint aceia care apar în acidul acetil-acetic, în conformitate cu schema de mai sus. Așadar, în alcaptonurie, mecanismul normal de degradare al tiroxinei este întrerupt la stadiul acidului homogentic.

Tiroxina este derivatul tetraiodurat al eterului *p*-hidroxi-fenilic al tiroxinei. Se găsește, alături de *diiod-tirosină*, în glanda tiroidă a vertebratelor. Ambii acești amino-acizi sint legați, în glanda tiroidă, sub formă de proteine. L(-)-Tiroxina a fost obținută prin hidroliza alcalică a acestor proteine sau mai exact al țesutului integral al glandei (Kendall, 1919). Diiod-tirosina și dibrom-tirosina au fost identificate și în proteinele de schelet ale mărgeanului gorgonia și a unor bureți marini.

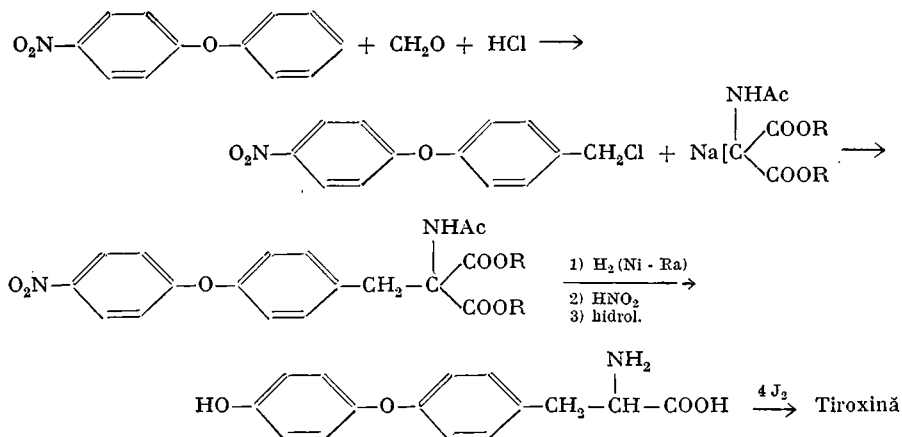


Structura tiroxinei a fost stabilită și confirmată prin sinteză de Harington (1926). *p*-Nitro-anilina se iodurează și apoi se transformă, prin diazotare, în triiod-nitro-benzen. La condensarea acestuia cu mono-eterul potasic al hidrochinonei, reacționează numai atomul de iod din poziția *para* față de NO_2 , numai acesta fiind activat (v. II, pag. 41). Prin reducerea grupei nitro, diazotare, înlocuire cu cian (I, pag. 488) și reducerea nitrilului cu clorură stanoasă (I, pag. 535), se obține o aldehydă. Din aceasta ia naștere, prin condensare cu acid hipuric, o azlactonă (pag. 372), care, redusă și hidrolizată cu acid iodhidric (atît la ciclul

azlactonic, cât și la grupa metoxil), dă un diiod-derivat. În ultima fază se iodurează, în soluție amoniacală :



O sinteză recentă, mult mai avantajoasă, pornește de la *p*-nitrodifenil-eter, care se clorometilează (I, pag. 265), și apoi se condensează cu ester acetamido-malonic (pag. 368), se reduce, se diazotează și se iodurează (Southwick, 1953) :



Glanda tiroidă are proprietatea de a fixa iodul, care se găsește în cantități foarte mici în alimente, sub forma celor doi amino-acizi, tiroxina și diiod-tirosina, încorporați într-o proteină. Acestea sînt singurele substanțe, conținând iod, din organismul animal.

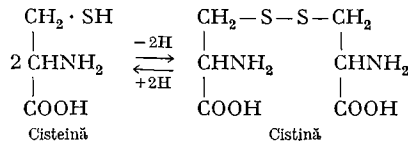
Tiroxina se formează ușor *in vitro*, la tratarea proteinelor, de ex. a caseinei, cu iod în soluție slab alcalică. De asemenea se obține tiroxină prin oxidarea diiod-tirosinei cu apă oxigenată, în soluție alcalică. Este probabil că pe această cale se formează tiroxina și în condiții biologice, în glanda tiroidă. Sinteza aceasta biologică a fost confirmată prin administrare de iod-izotopic, radioactiv, care este apoi regăsit în tiroxină. Iodul introdus în organism este însă repede redus

la ioni de iod, care nu reacționează cu proteinele. Trebuie să admitem deci că în glanda tiroidă există un sistem enzimatic capabil să oxideze ionii de iod la iod elementar, care singur reacționează cu proteinele.

Tiroxina îndeplinește funcțiunea unui hormon și anume este un regulator al asimilației și desasimilației. Lipsa iodului din alimentația copiilor duce la o slăbire a facultăților fizice și intelectuale (cretinism) și la o creștere patologică a glandei tiroide (gușă). Aceste simptome dispar prin administrare de iod. Modul cel mai indicat pentru a administra iodul populației din regiunile sărace în iod, cum sînt unele regiuni muntoase, este aprovizionarea acestor regiuni cu sare de bucătărie conținînd cantități infime de ioduri alcaline.

Lipsa patologică a tiroxinei la adult, datorită unei disfuncțiuni a glandei tiroide, produce o scădere a funcțiunilor psihice și între altele, o îmbolnăvire a pielii (myxoedem). Aceste simptome dispar prin administrare de tiroxină. Dimpotrivă, o producție mărită patologic de hormon tiroidian are drept consecință o creștere a arderilor în organism, a temperaturii corpului și a altor funcțiuni vitale (maladia lui Basedow). Diiod-tirosina acționează, într-o oarecare măsură, ca un antagonist al tiroxinei și se utilizează, de aceea, ca medicament în maladia lui Basedow. În același scop se utilizează și alți compuși, cum sînt unii derivați ai tiouracilului.

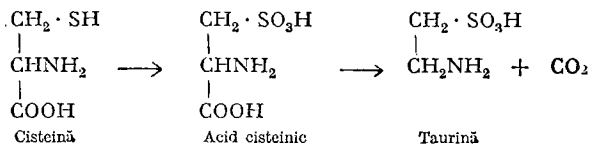
Cisteina și cistina. *Cistina* a fost descoperită de Wollaston, în 1810, în calcule urinare, însă abia în 1899 s-a observat prezența ei în produșii de hidroliză ai proteinelor. *Cisteina* sau *acidul α -amino- β -tio-propionic* se transformă oxidativ în disulfura corespunzătoare, cistina. La rîndul ei cistina se retransformă în cisteină prin reducere:



Din cauza ușurinței cu care se oxidează, cisteina ce ia naștere la hidroliza proteinelor se transformă de obicei în cistină și se izolează în această formă. Cistina este greu solubilă, ceea ce ușurează izolarea.

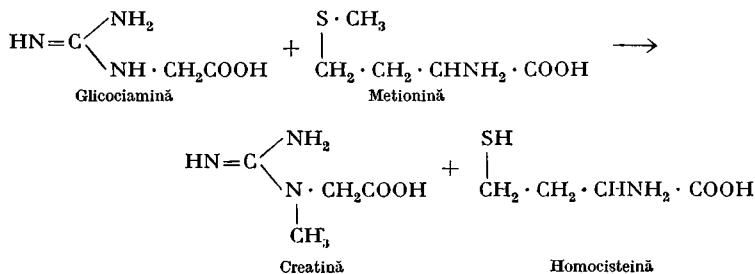
Proprietatea de a forma legături disulfurice se întîlnește și la derivații cisteinei, de ex. la peptide cum sînt *glutathionul* și *oxitocina* (pag. 414) și la proteine. Rolul important al acestor legături, pentru structura proteinelor, va fi arătat mai departe.

Din cisteină se formează în organism, prin oxidarea grupei mercaptanice și decarboxilare, *taurina* sau *acidul amino-etan-sulfonic*:



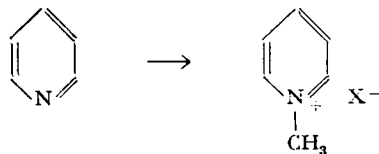
Taurina se găsește în fiera multor vertebrate, legată amidic de acidul colic (v. acolo), ca *acid tauro-colic*. De asemenea se găsește liberă, în cantități neobișnuit de mari, în mușchii unor scoici și viermi și în cantități mult mai mici în mușchii vertebratelor.

Metionina, *acidul γ -metiltio- α -amino-butiric*, $\text{CH}_3\text{S} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$, este un amino-acid cu răspîndire largă în proteine (pag. 425). Metionina îndeplinește, în organismele vii, funcțiunea importantă de agent de *transmetilare*, putînd ceda grupa metil unor acceptori potriviți și transformîndu-se, prin aceasta, în *homocisteină*. Ca exemplu vom formula formarea biologică a creatinei (pag. 397), din acidul guanidino-acetic (glicociamină) :



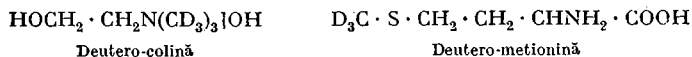
Homocisteina se regenerează acceptînd grupe metil cedate de colina sau de betaina conținute în hrană.

Metilarea biologică are un lung istoric. Pe la 1830 s-au produs, în Germania, mai multe cazuri de otrăvire, în camere tapetate cu hîrtii vopsite cu pigmenți conținînd arsen. În încăperile respective s-a observat un miros de usturoi (Gmelin, 1839) care a fost atribuit hidrogenului arseniat (Martin, 1847), produs de dezvoltarea unor mucegaiuri (Selmi, 1874). Infectînd o fiertură de cartofi, ce conținea oxid arsenios, cu diferite mucegaiuri (*Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus glaucus*, *Mucor mucedo*), Gossi (1891) a observat același miros, pe care l-a atribuit dietilarsinei. Abia în 1931 (Challenger) s-a stabilit că gazul degajat de asemenea culturi de mucegai crescute pe medii conținînd arsen este trimetil-arsină, $(\text{CH}_3)_3\text{As}$. Mucegaiurile de mai sus și altele (*Penicillium chrysogenum* și *notatum*) produc o metilare analogă a compușilor anorganici ai seleniului și telurului. S-au observat mai tirziu metilări biologice ale unor compuși organici ai sulfului și ai azotului. Așa de ex., piridina este transformată, în organismul cînelui, într-un compus cuaternar de amoniu, o sare de N-metil-piridiniu, care se elimină prin urină :



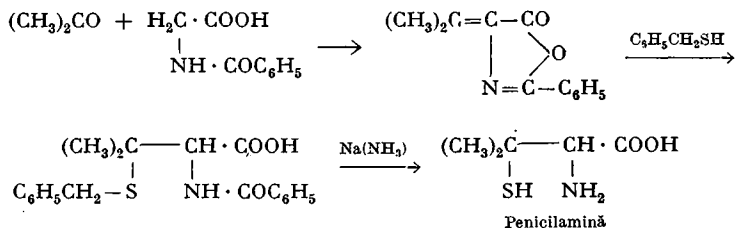
O transformare similară suferă și acidul nicotinic (vitamina antipelagrosă sau acid piri din-3-carboxilic ; v. acolo).

Mecanismul metilării biologice a fost elucidat de du Vigneaud și elevii săi (1939) prin folosirea tehnicii moleculelor marcate izotopic. Acești cercetători au arătat că metionina (amino-acid „esențial” : v. pag. 391), poate fi înlocuită, în hrana animalelor, prin homocisteină, dacă este de față colină sau betaină (ultima acționează însă mai încet). S-a dedus de aici că se produce un transfer al unei grupe metil de la colină, respectiv betaină, la metionină. Aceasta s-a dovedit exact hrănindu-se animale (ținute la o dietă lipsită de colină și de metionină) cu deuterocolină și homocistină și, în alte experiențe, cu deuterometionină :



S-au făcut apoi încercări similare cu betaină marcată cu deuteriu la metil și cu ^{15}N . S-a putut astfel dovedi că organismul animal nu poate sintetiza grupe metil transferabile, și că acestea provin din compușii cuaternari conținuți în hrană, colina și betaina, transferul făcându-se prin intermediul sistemului homocisteină-metionină. Tot metionina furnizează grupa metil și pentru sinteza sarcosinei (pag. 397) și a adrenalinei (pag. 360). Metilarea biologică este deci în realitate o transmetilare.

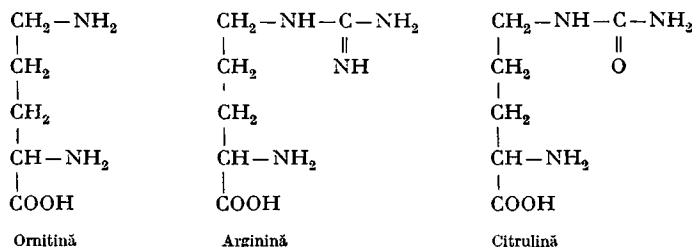
Penicilamina, $\beta\beta$ -dimetil-cisteina, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{SH}) \cdot \text{CHNH}_2 \cdot \text{COOH}$, este un produs de degradare important al penicilinei (v. acolo), din care se obține în forma izomerului D(+). A fost obținută prin mai multe metode, dintre care menționăm o sinteză bazată pe aditia benzil-mercaptanului la azlactona obținută din acetonă și acid hipuric (Savard, 1946):



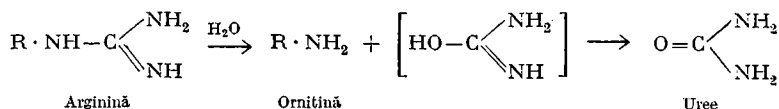
A mai fost obținută prin aplicarea sintezei Strecker (pag. 371), la α -benzil-mercapto-izobutiraldehidă, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S} \cdot \text{C}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{CHO}$.

Înșușirile penicilaminei sînt mult asemănătoare cu ale cisteinei.

Ornitina și arginina. *Ornitina*, *acidul α, δ -diamino-valerianic*, nu este ca atare, o componentă a proteinelor, ci intră în construcția acestora numai ca *arginină* (*acid δ -guanidino- α -amino-valerianic*). La hidroliza proteinelor prin metode chimice (pag. 421) se izolează însă ornitină, care provine secundar din arginină.



Prin hidroliză bazică, arginina se transformă în ornitină și uree:



În ficatul mamiferelor se găsește o enzimă, *arginaza*, care catalizează hidroliza argininei la ornitină și uree (Kossel; Dakin). Reacția

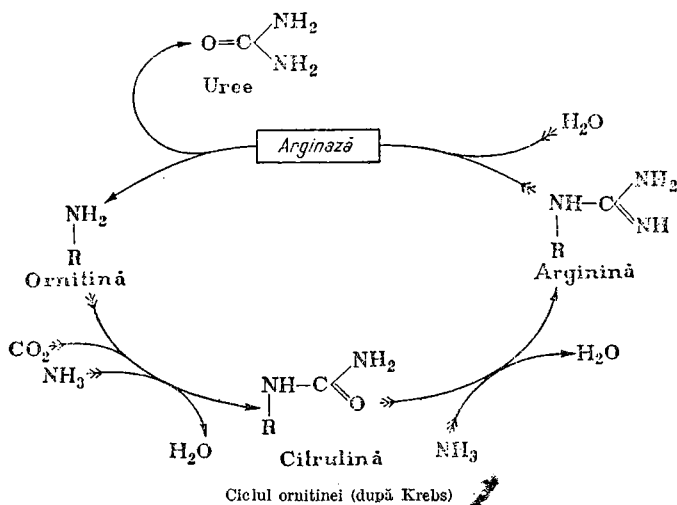
aceasta constituie o etapă importantă din ciclul formării ureei (v. mai jos).

Este probabil că ornitina și arginina (ca și lisina) nu suferă o desaminare normală (v. pag. 392) în organismul animal.

Mușchii nevertebratelor conțin un *acid arginin-fosforic*, analog acidului creatin-fosforic (pag. 397) și îndeplinind aceeași funcțiune ca acest acid în mușchii vertebratelor. (Despre acidul ornitinic, v. pag. 399).

Procesul ciclic al sintezei ureei în organismele animale. După cum s-a arătat și mai sus, amoniacul provenit din desaminarea și transdesaminarea amino-acizilor proteinelor din hrană și a proteinelor proprii este toxic pentru organism. Numai unele animale acvatice elimină amoniacul ca atare: animalele terestre îl transformă, înainte de eliminare, în compuși netoxici și anume mamiferele, unele amfibii și reptile în uree, iar pasările în acid uric.

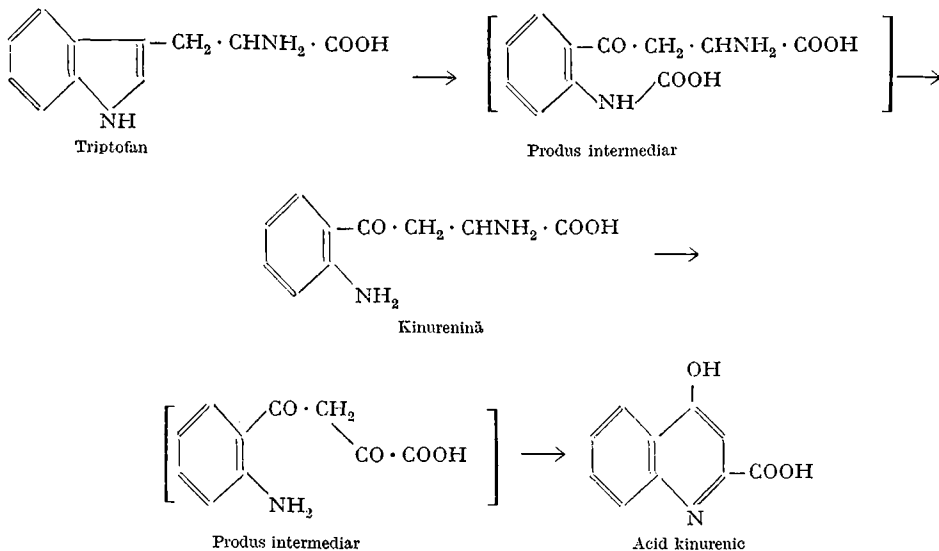
Mecanismul formării ureei, în organismul mamiferelor, a fost lămurit prin lucrările clasice ale lui Krebs. Procesul acesta are loc în ficat, după cum s-a dovedit, între altele, prin tehnica feliiilor de ficat. Acestea transformă amoniacul cantitativ în uree. S-a observat apoi că ornitina catalizează puternic formarea ureei din amoniac (sau din unii amino-acizi care suferă simultan desaminare). Arginina are un efect similar. S-a descoperit, în sfârșit, că *citrulina* (un amino-acid găsit liber în pepenele verde, *Citrullus vulgaris*) facilitează de asemenea acest proces. S-a dedus de aici că ornitina reacționează cu CO_2 și NH_3 dând citrulina, care cu o nouă moleculă de NH_3 trece în arginină, iar aceasta suferă hidroliză, catalizată de arginază, dând uree și regenerând ornitina :



Cercetările mai noi arată că, la transformarea ornitinei în citrulină și la transformarea citrulinei în arginină, intervin câte o moleculă de acid adenosin-trifosforic. Sinteza ureei, în organismul animal, este deci un proces consumator de energie.

Triptofanul, β -*indolil-alanina*, este un amino-acid esențial, ce intră în compoziția multor proteine naturale (descoperit de Hopkins și Cole, 1901).

Dacă se administrează cinelui sau altor mamifere triptofan, în cantitate mare, se elimină prin urină *acid kinurenic* (Liebig, 1853; Ellinger, 1904). Acesta provine oxidativ din *kinurenină*, o substanță izolată și din urina iepurelui (Y. Kotake, 1935; A. Butenandt, 1941):



Sînt unele indicații că acidul kinurenic (derivat al chinolinei) este materia primă din care se formează, în organismul animal, *acidul nicotinic* (derivat al piridinei; v. acolo).

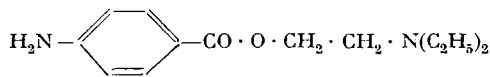
Din triptofan ia naștere, prin decarboxilare bacterială, *triptamina* (pag. 395); degradarea bacterială mai avansată duce la *scatol*, la *indol* și, în sfîrșit, la *indoxil*. Indoxilul, produs în organismul animal, este detoxicat sub formă de ester cu acidul sulfuric (pag. 396). Indoxilul apare și în unele plante (indigofera), sub formă de glicozidă, *indicanul* (v. acolo), din care prin hidroliză enzimatică și oxidare cu aer el se transformă în *indigo*, un colorant mult prețuit înainte.

Amino-acizi aromatici. *Acidul antranilic*, *acidul o-amino-benzoic*, p.t. 145°, se obține cel mai ușor din monoamida acidului ftalic, prin degradare Hofmann (pag. 377). Se formează și prin piroliza indigoului și a servit la o sinteză a acestuia (v. acolo). *Esterul metilic al acidului antranilic* este o componentă a uleiului de flori de iasomie, de portocal și de tuberoză. Preparat sintetic, servește în parfumerie. *Esterul metilic al acidului N-metil-antranilic* este o componentă a uleiului de mandarine.

Acidul m-amino-benzoic, p.t. 173°, se prepară ușor prin nitrarea acidului benzoic și reducerea acidului *m*-nitro-benzoic obținut.

Acidul p-amino-benzoic, p.t. 187°, se prepară din *p*-nitro-toluen, prin oxidare la acid *p*-nitro-benzoic, urmată de reducere. De asemenea se poate obține prin oxidarea *N*-acetil-*p*-toluidinei, urmată de hidroliza grupei acetyl. *Esterul etilic al acidului p-amino-benzoic*, *anestezina*, este un anestezic local, liposolubil. Un anestezic hidrosolubil de mare însemnătate practică, și care înlocuiește, în mare măsură, alcaloidul natural caina, fiind mai puțin toxic decît acesta, este esterul acidului *p*-amino-

benzoic cu dietil-amino-etanolul (pag. 352); acesta este folosit (ca sare cu acidul clorhidric) sub numele de *novocaină* sau *procaină*:

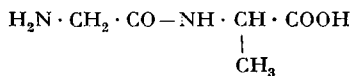


Novocaină (baza liberă)

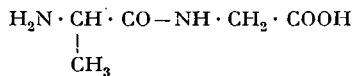
Acidul *p*-amino-benzoic este identic cu vitamina H', necesară vieții microorganismelor (v. „Sulfanilamide cu acțiune terapeutică”); este o componentă a *acidului folic* (v. pag. 774).

Peptide

Se numesc *peptide* combinațiile cu caracter amidic rezultate din două sau mai multe molecule de amino-acizi, prin eliminare de apă:



Glicil-alanină

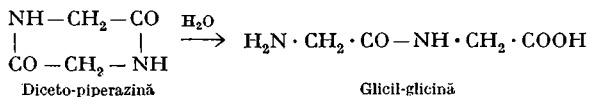


Alanil-glicină

Se disting, întocmai ca și în clasa hidraților de carbon, *dipeptide*, *tripeptide* etc. (numite și *oligopeptide*) și *polipeptide*, rezultate prin unirea unui număr mare de molecule de amino-acizi.

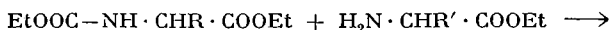
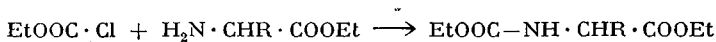
Numele de peptide se trage de la *peptone*, fragmente ce se formează la hidroliza parțială a proteinelor naturale, recunoscute mai târziu ca peptide (v. pag. 425). Cunoașterea peptidelor are importanță pentru stabilirea structurii proteinelor, fiindcă, după cum se va arăta mai departe, amino-acizii sînt împreunați, în proteine, prin legături peptidice, CO—NH. De asemenea se găsește multe peptide în natură.

Sinteze de peptide. 1. *Primele metode sintetice.* Prima dipeptidă a fost obținută sintetic din dicet 9-piperazină (pag. 386) prin hidroliză parțială cu alcalii diluate (Emil Fischer și E. Fourneau, 1901):

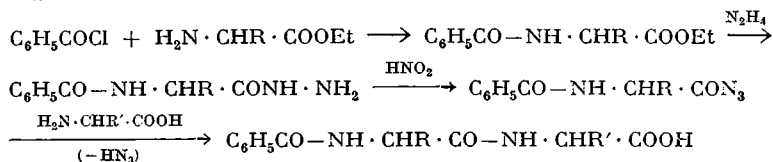


Metoda aceasta, firește, nu are decît aplicații restrînse.

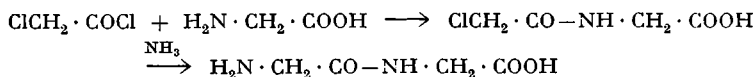
O altă metodă constă în protejarea grupei amino, a unui amino-acid, prin acilare cu cloroformat de etil, esterificare și condensare cu o moleculă de ester al unui amino-acid (Et=C₂H₅) (E. Fischer):



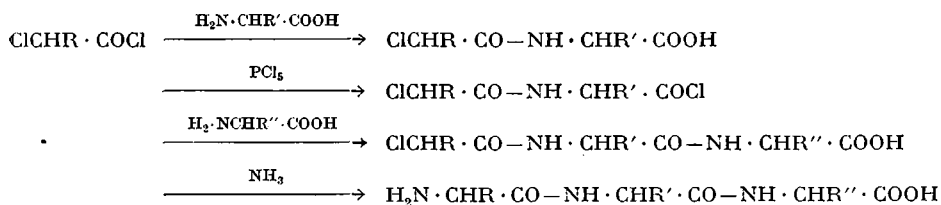
La încercarea de a îndepărta grupa N-carbetoxil, prin hidroliză, se rupe însă și legătura peptidică, așa că nu se poate obține dipeptida. De același inconvenient suferă și metoda lui Th. Curtius (1902), în care grupa amino este protejată prin benzoilare, iar esterul amino-acidului benzoilat este transformat în hidrazidă și apoi în azidă (I, pag. 690). Aceasta se condensează apoi cu un amino-acid :



O metodă veche, mult aplicată, constă în acilarea unui amino-acid cu clorura unui acid α -halogenat. Prin tratarea produsului obținut cu amoniac se obține o dipeptidă (E. Fischer, 1903) :

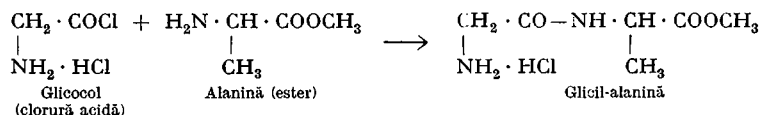


Metoda aceasta poate fi folosită pentru prepararea unor peptide superioare :



Prin această metodă E. Fischer și elevii săi au sintetizat o polipeptidă compusă din 18 resturi de amino-acizi : leucil-triglicil-leucil-triglicil-leucil-octaglicil-glicina.

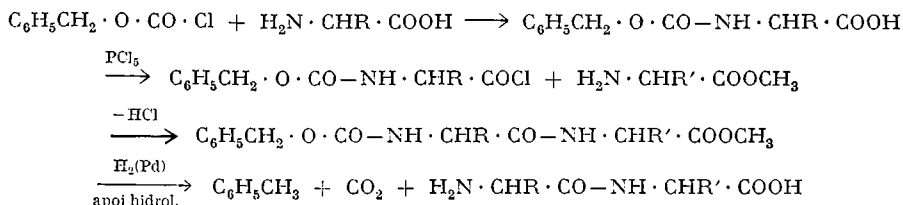
O variantă a acestei metode pornește de la clorurile acide ale amino-acizilor (sub formă de clorhidrați; v. pag. 383) care se condensează cu esterii de amino-acizi (E. Fischer, 1905) :



Metodele acestea clasice au aplicații restrânse, fiindcă nu sînt accesibile decît clorurile acide ale amino-acizilor simpli (de fapt se pot obține numai ale monoamino-acizilor monocarboxilici) și fiindcă acizii α -halogenați sau derivații lor folosiți în aceste sinteze suferă ușor racemizare.

2. *Metoda carbobenzoilării* (Max Bergmann, 1932) constă în protejarea grupei amino, a unui amino-acid, cu cloroformiat de benzil (I, pag. 700); produsul astfel obținut se transformă apoi în clorura acidă,

în azidă sau în alt derivat capabil să reacționeze cu esterul unui amino-acid. Noutatea rezidă în aceea că eliminarea grupei protectoare nu se face prin hidroliză, ci prin hidrogenare catalitică în prezență de paladiu :

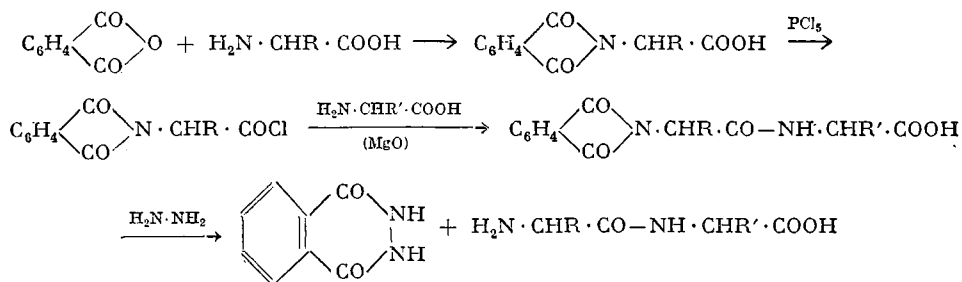


Cînd hidrogenarea catalitică nu este aplicabilă, eliminarea grupei carbobenzoxi se efectuează cu sodiu metalic în amoniac lichid (v. mai departe, sinteza glutationului).

Pe calea aceasta au fost preparate numeroase peptide optice active, care au servit pentru studiul acțiunii enzimelor proteolitice (pag. 427).

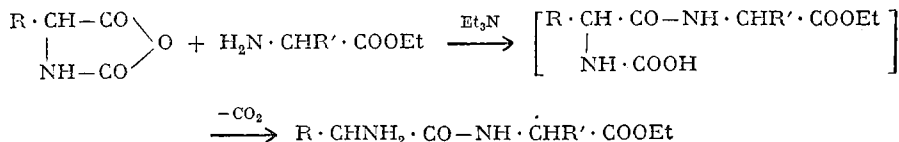
Unele variante mai noi ale acestei metode folosesc cloroformiații de *p*-brom-benzil sau de *p*-nitro-benzil, care au asupra cloroformiatului de benzil avantajul de a fi compuși cristalizați stabili.

3. *Metoda ftalilării* (Sheehan, 1949) se bazează pe observația (Manske, 1926) că grupa ftalil se elimină foarte ușor prin tratare cu hidrat de hidrazină. Prin aceasta restul ftalil trece în ftalhidrazidă, deosebit de stabilă grație caracterului ei aromatic :



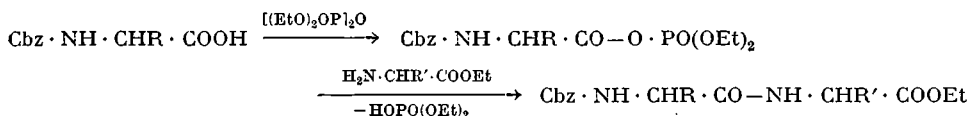
Ca și metoda carbobenzozilării, metoda aceasta nu provoacă racemizarea amino-acizilor.

4. *Metoda anhidro-N-carboxilării*. Anhidridele N-carboxi-amino-acizilor (derivați ai 2,5-oxazolidin-dionei), a căror preparare (H. Leuchs, 1906) a fost descrisă înainte (pag. 384), se combină ușor cu esteri de amino-acizi dînd peptide (Bailey, 1949) :

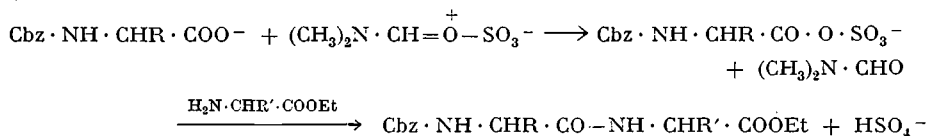


Pe calea aceasta au fost preparate, cu randamente bune, mai multe dipeptide și tripeptide, printre care și peptide ale tirosoinei și cisteinei. Un inconvenient al metodei este autopolicondensarea anhidro-N-carboxi-amino-acizilor, care se produce în cursul reacției (v. mai departe).

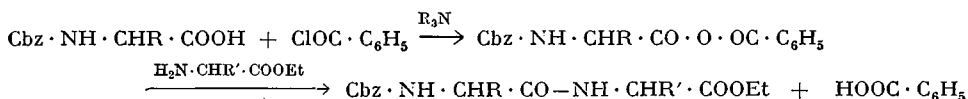
5. *Metode folosind anhidride mixte.* a. Pornind de la faptul că în multe sinteze biologice apar ca intermediari esteri ai acidului fosforic au fost preparate, pe diferite căi, anhidride mixte ale amino-acizilor cu acid fosforic (Chantrenne, 1949; Sheehan și Frank, 1950). Vom menționa aici o variantă a acestei metode, în care un amino-acid protejat la grupa NH_2 prin carbobenzozilare (sau o peptidă protejată în același mod) este tratat cu esterul unui amino-acid și cu pirofosfat de etil (I, pag. 401) ($\text{Cbz} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{O} \cdot \text{CO}-$):



b. O metodă asemănătoare folosește anhidrida mixtă cu acidul sulfuric. Asemenea anhidride se obțin din amino-acidul carbobenzozilare, cu compusul molecular de adiție dintre trioxidul de sulf și dimetil-formamidă (ca donor de SO_3) în soluție apoasă alcalică (pH 9) (Kenner, 1951):



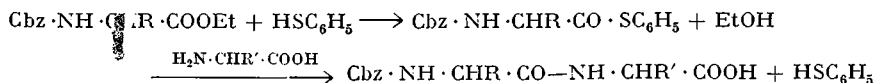
c. În același mod au fost utilizate și anhidride mixte cu acizi organici (T. Wieland, 1950):



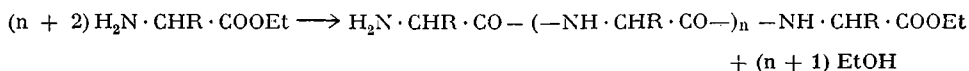
Prin această metodă, folosind anhidride mixte de amino-acizi cu acid izovalerianic, deosebit de favorabil, s-a sintetizat o octa-peptidă (J. R. Vaughan, 1954):

L-Triptofil-L-lisil-L-leucil-L-alanil-L-valil-L-fenilalanil-glicil-L-prolina,

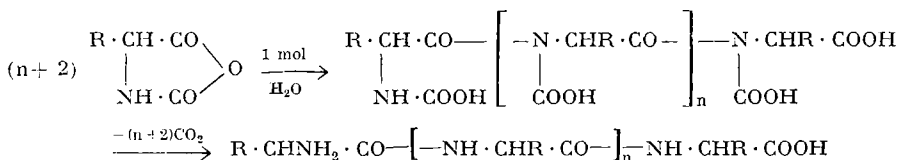
d. În sfârșit, după ce s-a descoperit că așa-numitul „acid acetic activat” sau acetil-coenzima A, un puternic agent biologic de acetilare conține grupa $\text{CH}_3\text{CO}-\text{S}-$ (v. pag. 259 și pag. 771) s-au folosit în sinteze anhidride mixte de amino-acizi (carbобенzozilați la grupa NH_2) cu acizi carbotiolici (RCOSH; I, pag. 681). Asemenea anhidride se obțin din esteri de amino-acizi și tiofenol; și ele reacționează ușor cu amino-acizi (T. Wieland; Brockmann; Heilbron, 1951):



6. *Sinteze de polipeptide.* a. Esterii α -amino-acizilor suferă policondensare când sînt păstrați mai multă vreme, la temperatura camerei, transformîndu-se în polipeptide (alături de diceto-piperazine):



b. Anhidro-N-carboxi-amino-acizii („anhidridele lui Leuchs”) se policondensează, sub acțiunea unor urme de apă, eliminând bioxid de carbon (Leuchs, 1908 ; Woodward și Schramm, 1947) :



c. Prin supunerea unor amino-acizi, în prezență de enzime proteolitice, la o presiune de 5000 At, s-a realizat o policondensare cu formare de polipeptide (S. E. Bresler și M. V. Glikina, 1947).

Însușiri. Cele mai multe peptide sînt ușor solubile în apă, chiar cele compuse din amino-acizi greu solubili; în alcool absolut, peptidele sînt insolubile. Cu acizii și cu bazele formează săruri solubile, întocmai ca amino-acizii.

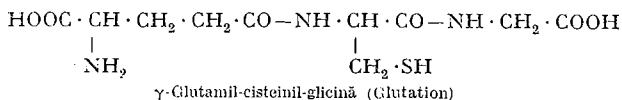
Peptidele arată unele însușiri ale proteinelor. Cele cu molecule mai mari spumegă, în soluție apoasă, ca acestea. Apoi peptidele compuse din mai mult de trei sau patru amino-acizi dau reacția biuretică (v. pag. 443). Unele dintre ele se precipită din soluție, prin adăugare de electroliți, și se redizolvă după îndepărtarea lor (v. pag. 419).

Peptidele se hidrolizează, prin încălzire cu acizi, întocmai ca proteinele, trecînd în amino-acizi. Deosebit de interesant este însă faptul că peptidele compuse din amino-acizii optic activi naturali pot fi hidrolizate și cu ajutorul enzimelor proteolitice (peptidaze, v. pag. 427). Proteinele au însă și însușiri care lipsesc peptidelor, după cum se va arăta mai departe.

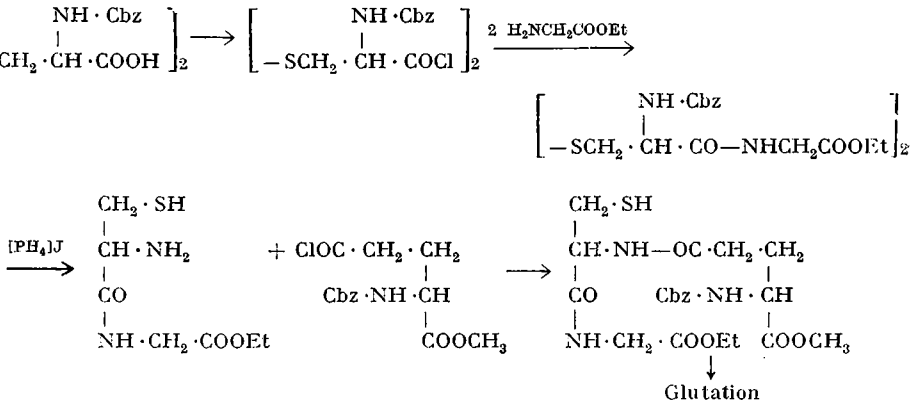
Peptide din proteine. Unele peptide apar ca produși intermediari la hidroliza proteinelor cu acizi sau cu enzime. Cîteva dintre ele au putut fi izolate și identificate (E. Fischer și E. Abderhalden) : glicil-L-alanina, glicil-L-tirosina și L-alanil-glicina din fibroina mătăsii; glicil-L-leucina și L-alanil-L-leucina din elastină, apoi L-prolil-L-fenil-alanina din gliadină. Din această proteină din urmă s-a izolat și o tetrapeptidă, care prin hidroliză dă glicocol, L-alanină și L-tirosină. Din keratina penelor de gîscă s-a izolat o tetrapeptidă compusă din glicocol, prolină și hidroxiprolină.

Izolarea peptidelor de acest fel servește la stabilirea structurii proteinelor din care provin (v. un exemplu la insulină, pag. 434).

Polipeptide naturale. 1. *Glutationul*, γ -glutamyl-cisteinil-glicina este o tripeptidă mult răspîndită în toate țesuturile animale și vegetale și izolată întîi din drojdie (F. G. Hopkins, E. C. Kendall, 1930).

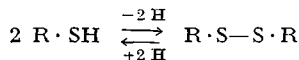


După cum se vede, glutationul conține o legătură peptidică anormală. O primă sinteză a glutationului a fost efectuată pornindu-se de la N-carbobenzoxi-cistină, care a fost transformată în clorură acidă și condensată cu esterul glicocolului. Din produsul obținut, grupa carbobenzoxi a fost apoi eliminată prin reducere cu iodură de fosfoniu (metoda hidrogenării catalitice, nefiind aplicabilă din cauza otrăvirii catalizatorului). Cisteinil-glicina astfel obținută a fost apoi condensată cu clorura de γ -glutamil, protejată la celelalte grupe funcționale din moleculă (Harrington, 1935):



Mai târziu sinteza aceasta a fost perfecționată prin eliminarea grupei carbobenzoxi cu sodiu metalic în amoniac lichid (du Vigneaud, 1936).

Glutationul se oxidează ușor trecînd într-o disulfură, care la rîndul ei se reduce:

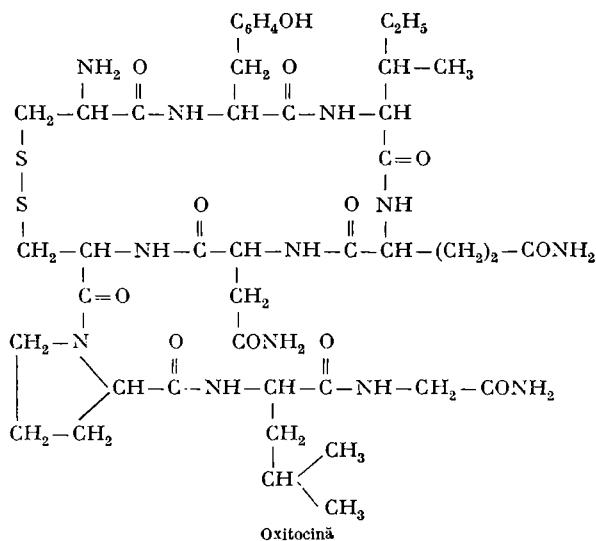


Datorită acestei reacții glutationul joacă, fără îndoială, un rol în unele reacții de oxido-reducere, necunoscute încă, din celule; de asemenea participă poate și la sinteze de peptide.

2. *Oxitocina* este principalul hormon al contracțiilor uterine și al secreției laptelui, produs de lobul posterior al glandei hipofize. Lucrările preliminare au arătat că oxitocina este o polipeptidă cu greutatea moleculară cca. 1000. Prin hidroliză se obține un amestec de amino-acizi, care au fost izolați cromatografic, pe o coloană de amidon (pag. 422), obținîndu-se cîte 1 mol de leucină, izoleucină, tirozină, prolină, acid asparagic, acid glutamic, și 2 moli de cisteină, toți aparținînd seriei L, precum și 3 moli de amoniac. Prin diferite metode de degradare, descrise în alt loc (pag. 434), s-a determinat modul de legare al acestor amino-acizi în moleculă. S-a stabilit astfel că oxitocina este o nonapeptidă compusă dintr-un ciclu de șase amino-acizi, legat prin grupa carboxil al unui rest

de cisteină de o tripeptidă : prolil-leucil-glicinamida. Inelul poate fi deschis prin ruperea legăturii S—S (reducere) și reînchis (prin oxidare cu aer) fără pierderea activității fiziologice. Cele trei grupe carboxil din moleculă sint amidificate, ca CONH₂.

Oxitocina a fost sintetizată prin metode de tipul celor descrise mai sus, confirmându-se următoarea formulă (du Vigneaud și colaboratori; Wessely, 1954) :



Puterea rotatorie a oxitocinei sintetice, $[\alpha]_D^{21} = -26,1$, este identică cu a celei naturale, $-26,2$; acțiunea fiziologică a celor două preparate este de nedistins.

Un alt hormon al hipofizei, *vasopresina*, cu structura mult asemănătoare cu a oxitocinei, a fost de asemenea sintetizat (du Vigneaud, 1954).

3. Numeroase *antibiotice*, produse de bacterii, au structură de peptide. *Gramicidina S* (Gauze și Brajnikova; Belozerski și Paškina; Syngé), izolată dintr-o tulpină de *Bacterium brevis*, o bacterie ce trăiește în pământ, a fost obținută cristalizată (p.t. 270°) și conține numai cinci amino-acizi, legați în catenă în ordinea următoare : L-valină, L-ornitină, L-leucină, D-fenilalanină și L-prolină. Remarcabilă este apariția unui amino-acid din seria D și lipsa de grupe COOH și NH₂ marginale, de unde s-a dedus că acești amino-acizi formează un ciclu pentapeptidic sau, mai degrabă, decapeptidic (*ciclopeptidă*). Această peptidă conține, după cum se vede, L-ornitină, în timp ce, în proteinele naturale, acest amino-acid apare numai sub formă de arginină (pag. 407). În alte gramicidine au fost identificate : L-alanina, L-valina, L-triptofanul, D-leucina, D-valina, glicocolul și etanol-amina.

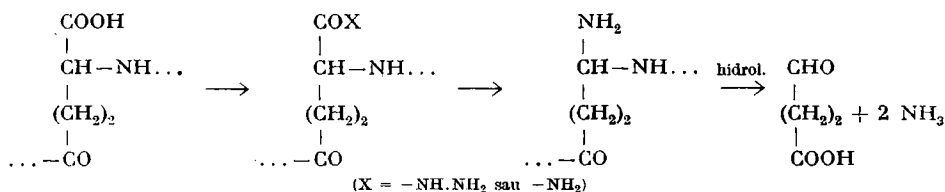
Tyrocidina (din *Bacterium brevis*) mult asemănătoare cu gramicidinele, conține nouă amino-acizi, anume : L-valina, L-leucina, acidul L-glutamic, acidul L-asparagic, L-tirosina, L-ornitina, L-prolina, L-triptofanul și D-fenilalanina.

Vom mai menționa : *polimixinele* și *aerosporina* (din *Bacillus polymyxa*: *B. aerosporus*), *bacitracina* (din *Bacillus subtilis*), *licheniformina*, *polipeptina*, *diplococcina*, *paramicina* și *marescina* (din diverse alte bacterii). Toate aceste peptide, secretate de bacterii, au o acțiune antibiotică puternică; cele mai multe sint toxice și pentru animalele superioare. Aplicații în medi-

cină și-au găsit bacitracina și polimixina B, pentru uz general, și gramicidina în tratamentul local al plăgilor.

Amanitina și *faloidina*, principiile toxice din ciuperca *Amanita phalloides*, sînt de asemenea polipeptide; tot astfel și factorul de creștere, *strepogenina*.

4. O *polipeptidă* cu structură neobișnuită este produsă de *Bacillus anthracis* (gr. mol. 45 000) și de bacteriile saprofite din grupa *Bacillus subtilis* (gr. mol. 6500). Această polipeptidă responsabilă de marea virulență a acestor bacterii este puternic acidă și dă, prin hidroliză, numai acid D-glutamic. Resturile de acid glutamic sînt unite prin legături anormale, γ -peptidice, după cum s-a stabilit prin transformarea esterului metilic al polipeptidului în hidrazidă și degradarea Curtius a acesteia (I, pag. 691) sau prin transformare în amidă și degradare Hofmann (I, pag. 684) (V. Bruckner; 1937—1955):



În aceste reacții se obține, ca unic produs, semi-aldehida succinică (dacă legătura ar fi α -peptidică s-ar obține acidul α,γ -diamino-butiric).

Proteine

Proteinele se pot defini ca produși naturali, cu structură macromoleculară, care se transformă, prin hidroliză, în α -amino-acizi. Mai mult decît orice altă clasă de combinații, proteinele sînt importante pentru fenomenul vieții. Proteinele sînt componente esențiale, alături de apă, săruri anorganice, lipoide, hidrați de carbon, vitamine, enzime etc., ale materialelor lichide și gelificate din celule, în care se petrec reacții chimice intense și care sînt cuprinse sub denumirea de *protoplasma*. Protoplasma nu este un simplu amestec al acestor substanțe, ci un sistem organizat în continuă prefacere, ale cărui caractere esențiale sînt: menținerea în timp, efectuarea schimburilor metabolice, producere și consum de energie, sinteze de substanțe organice, precum și asigurarea creșterii și a reproducției ființelor vii.

Proteinele se deosebesc de celelalte componente ale protoplasmei prin însușiri unice, neîntîlnite în nici o altă clasă de combinații. De proteine depind multe funcțiuni importante ale celulelor și organismelor vii. Astfel sînt proteine unele componente ale celulei ca: *enzimele*, catalizatorii nenumăratelor reacții din organisme vii, *pigmenții respiratori*, mulți *hormoni* și *anticorpii*. Substanța contractilă din fibrele musculare, din cilii și din flagelele organismelor inferioare, care posedă însușirea remarcabilă de a transforma energia chimică în energie mecanică, este de asemenea o proteină.

Proteinele care asigură toate aceste funcțiuni și altele se bucură de o însușire, neîntîlnită la alte combinații, *specificitatea*. Proteinele

diferitelor specii animale și vegetale sînt tipice pentru aceste specii și se deosebesc de proteinele altor specii, în timp ce de ex. amidonul, glicogenul și grăsimile nu diferă decît prea puțin de la o specie la alta. Uneori se observă deosebiri chiar între proteinele indivizilor aceleiași specii. În consecință, numărul proteinelor ce se întîlnesc în natură este extrem de mare. În sfîrșit, o însușire cu totul caracteristică a proteinelor este *denaturarea*, o transformare profundă și, în unele condiții, ireversibilă, pe care o suferă proteinele sub acțiunea acelorași agenți fizici și chimici care omoară sau vatămă organisme vii. Ușurința cu care se produce acest fenomen a condus la concluzia că proteinele au o *structură* sau mai exact o *conformație* de o complicație unică și de o mare labilitate, neîntîlnită în alte clase de combinații.

Dificultățile mari întîmpinate în cercetarea proteinelor provin tocmai din această complexitate a structurii și a conformației macromoleculilor lor, care nu a permis încă, pînă astăzi, cu tot progresul realizat în anii din urmă, stabilirea unor relații exacte între structură și însușiri.

Față de rolul de prim rang jucat de proteine, în constituirea materiei vii, numele lor (de la *πρωτεϊος* = cel dintîi, primordial; Mulder, 1839) apare întru totul justificat.

Clasificarea sumară a proteinelor. Cunoștințele noastre despre structura proteinelor nefiind încă destul de înaintate spre a sta la baza unei clasificări, se recurge pentru aceasta la o însușire fizică a lor, anume la *solubilitate*. Din acest punct de vedere se deosebesc două mari clase: proteine solubile în apă sau în soluții diluate de electroliți și proteine insolubile în acești dizolvanți.

Proteinele insolubile sau *scleroproteinele* se găsesc în organismul animal în stare solidă și au funcțiunea de a conferi organelor rezistență mecanică (proteine de schelet) sau protecție împotriva agenților exteriori. Vom menționa ca exemplu *keratina* din păr, unghii, copite, epidermă, *colagenul* din piele, oase și tendoane și *fibroina* din mătase. În vegetale nu se găsesc scleroproteine; funcțiunea lor este îndeplinită, în plante, de celuloză. Scleroproteinele se dizolvă numai în acizi și baze concentrate, la cald (una dintre ele, colagenul, chiar în apă la fierbere), dar această dizolvare este însoțită de o degradare a macromoleculilor; din soluțiile obținute nu se mai regenerează proteina inițială. Nefiind solubile, scleroproteinele firește nu suferă denaturare. În stare nativă, scleroproteinele nu sînt hidrolizate de enzime.

Proteinele solubile apar, în celule, în stare dizolvată sau sub formă de geluri hidratate. *Albuminle* sînt solubile în apă și în soluții diluate de electroliți (acizi, baze și săruri); *globulinele* se deosebesc de albumine prin aceea că sînt solubile numai în soluții de electroliți. Din categoria aceasta fac parte toate proteinele cu însușiri fiziologice specifice: *proteinele din serul sanguin*, *enzimele*, *hormonii proteici*, *anticorpii* și *toxinele*. O categorie importantă de proteine sînt *proteidele* sau *proteinele conjugate*, combinații ale unei proteine cu o componentă neproteică.

Nenumăratele varietăți de proteine solubile suferă ușor fenomenul denaturării, pierzând totodată însușirile lor specifice. Proteinele solubile sînt hidrolizate de enzimele proteolitice.

O descriere mai amănunțită a diferitelor proteine se găsește la pag. 445.

Izolare și purificare. Proteinele insolubile pot fi ușor separate de compușii care le însoțesc în organismele animale, grăsimi, hidrați de carbon sau proteine solubile, așa că izolarea lor nu prezintă dificultăți. Din cauza insolubilității lor ele nu pot fi însă purificate prin procedeele descrise mai departe, care toate recurg la dizolvare. De aceea este uneori greu de stabilit dacă proteinele insolubile sînt compuși unitari sau amestecuri de mai multe proteine asemănătoare.

Proteinele solubile sînt extrem de sensibile la încălzire, la acizi, baze, dizolvanți organici și alți compuși chimici, care provoacă denaturarea lor. Pentru evitarea denaturării, operațiile de izolare și purificare trebuie efectuate la temperatură cît mai joasă. Durata acestor operații trebuie să fie scurtă și trebuie evitată infectarea cu bacterii, căci soluțiile de proteine sînt un mediu favorabil dezvoltării acestora.

După distrugerea membranei celulare, prin mărunțire sau măcinare, cu sau fără adaos de nisip curat, sau prin înghețare, se extrage proteina, de obicei cu o soluție salină, mai rar cu dizolvanți organici ca glicerina sau acetona, diluate cu apă. Soluțiile acestea conțin și substanțe neproteice, extrase din materialul biologic cercetat; îndepărtarea acestora se face cu ajutorul *dializei* prin membrane permeabile pentru aceste substanțe dar impermeabile pentru proteine (de obicei saci de celofan, conținînd soluția de proteină, suspendați în apă curată sau distilată). Proteinele insolubile în apă distilată se precipită la sfîrșitul dializei. Îndepărtarea ionilor străini, în această operație, poate fi accelerată prin suprapunerea unei electrolize, într-un dispozitiv special (*electrodializă*).

Metoda obișnuită pentru obținerea proteinelor, din soluțiile purificate prin dializă, constă în precipitare cu săruri neutre, sulfat de amoniu sau sulfat de sodiu, în stare solidă sau în soluție saturată (după ce mai întîi se aduce *pH*-ul soluției la punctul izoelectric al proteinei). După un procedeu mai modern, precipitarea proteinei se efectuează cu etanol (Cohn; Edsall).

Ambele aceste metode pot fi utilizate și pentru a separa amestecuri de proteine deosebite prin solubilitatea lor. Astfel, mărind treptat concentrația de sulfat de amoniu, a unei soluții a proteinelor din serul sanguin (la *pH* 6,5) se precipită întîi fibrinogenul, apoi o fracțiune care conține globulinele și la urmă albuminele. Globulinele, la rîndul lor, pot fi separate prin această metodă în trei fracțiuni, α , β și γ , care se precipită (în stare mai mult sau mai puțin unitară) cînd concentrația sulfatului de amoniu în soluție atinge 1,34, 1,64 respectiv, 2,05 mol/l; albuminele precipită abia cînd concentrația ajunge la 2,57 mol/l. O fracționare similară se poate efectua și prin metoda mai eficace a precipitării cu etanol.

Dacă se lasă să se evapore încet soluția unei proteine, conținînd un electrolit într-o concentrație inițială insuficientă pentru precipitarea ei, se obține, în multe cazuri, proteina în stare *crystalizată*. Se pot utiliza și alte mijloace pentru a precipita proteina din soluție, cel mai bine prin adăugare de etanol sau de acetona.

Obținerea unei proteine în stare cristalizată nu este o dovadă suficientă a omogenității ei (cum este cazul la substanțele obișnuite). S-a dovedit, prin metoda electroforezei, că unele proteine (de ex. albumina din ou, albumina din ser, toxina din semințele de ricin), deși formează cristale unitare, sînt amestecuri de două sau mai multe proteine mult asemănătoare între ele.

Un alt criteriu de puritate este *solubilitatea*, știut fiind că solubilitatea unei substanțe pure nu se schimbă în prezența unui exces de substanță solidă. Aplicarea acestei metode se lovește însă de faptul că solubilitatea proteinelor este mult modificată de urme de acizi, baze sau săruri (v. pag. 436), un inconvenient care se elimină folosindu-se ca dizolvant o soluție salină concentrată. S-a stabilit astfel că unele proteine presupuse omogene, sînt în realitate amestecuri de substanțe mult asemănătoare (de ex. albumina din ou și carboxi-hemoglobina), în timp ce altele sînt, în mod sigur, substanțe unitare (de ex. cele două enzime, cristalizate, chimotripsinogenul și ribonucleaza).

O mare importanță pentru stabilirea purității unei proteine a dobîndit, în timpul din urmă, *electroforeza*. Se știe de mult (Hardy, 1899) că proteinele migrează spre anodă, în soluție bazică, și spre catodă, în soluție acidă (v. pag. 382). Viteza cu care are loc migrarea unei proteine depinde de numărul mai mare sau mai mic de sarcini pozitive, în raport cu numărul sarcinilor negative din macromoleculă, precum și de forma acesteia; în consecință, viteza de migrare, la un anumit *pH*, este o constantă caracteristică a fiecărei proteine. După metoda lui A. Tiselius (1937), soluția proteinei se introduce în partea inferioară a unui tub în formă de U și peste ea se toarnă, în ambele brațe ale tubului, o soluție tampon, în care se cufundă electrozii. Migrarea proteinei se observă prin diferența de indice de refracție ce se produce la suprafața dintre soluția proteinei și soluția tampon și ea se poate înregistra pe plăci fotografice. Pe diagrama de electroforeză, astfel obținută, fiecare componentă dă naștere unui vîrf. suprafața de sub fiecare vîrf fiind o măsură pentru concentrația componentei respective. Fig. 27 reprezintă diagrama de electroforeză a serului sanguin la *pH* 7,35, unde toate proteinele sînt conținute ca anioni și migrează, în consecință, spre anodă (în sensul săgeții).

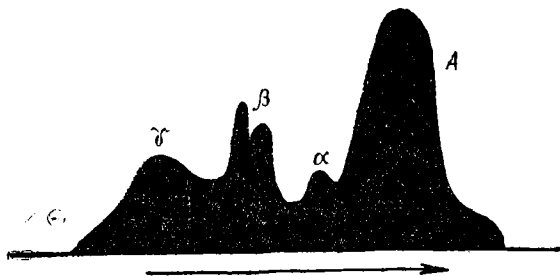


Fig. 27. Diagrama de electroforeză a serului sanguin.

Albumina (A) cu *pH* 4,6, migrează mai repede decît cele trei globuline (α , β și γ) ale căror puncte izoelectrice sînt situate între *pH* 5 și 6.

Metoda electroforezei (v. și pag. 436) se utilizează și preparativ pentru a separa fracțiuni pure de proteine, firește în aparate de dimensi mai mari.

Un alt criteriu pentru stabilirea omogenității proteinelor se bazează pe *metoda ultracentrifugării* (v. pag. 430), care de asemenea a fost utilizată și preparativ.

Concluzia la care se ajunge, prin toate aceste metode, este că multe dintre proteinele solubile sînt amestecuri de macromolecule asemănătoare, greu (dar nu imposibil) de separat, în timp ce altele sînt substanțe unitare, compuse din macromolecule identice (sisteme monodisperse), asemănîndu-se în aceasta mai de grabă cu substanțele obișnuite cu molecule mici (de ex. cu benzenul), decît cu alți compuși macromoleculari (de ex. cu celuloza, v. pag. 298).

Compoziția proteinelor. *a.* Analiza elementară nu aduce decât puține foloase pentru caracterizarea proteinelor, fiindcă deosebirile de compoziție între proteine sînt mici. Toate proteinele conțin elementele: C, H, O, N și S; în unele proteine se mai găsesc, în cantități mici: P, Fe, Cu, J, Cl și Br. Conținutul procentual al elementelor principale este: C 50—52%, H 6,8—7,7%, S 0,5—2,0% și N 15—18% în cele mai multe proteine însă 16—17%.

b. Prin hidroliză, proteinele se transformă în amino-acizi. Cunoașterea amino-acizilor care compun o proteină este prima operație în cercetările de structură. Hidroliza proteinelor se poate efectua cu acizi, cu baze sau cu enzime (v. pag. 427).

Cel mai frecvent se utilizează fierberea îndelungată (12—48 ore) cu acid clorhidric de cca. 20%; se poate însă folosi și acidul sulfuric. Majoritatea amino-acizilor rezistă la acest tratament prelungit cu acid, numai triptofanul este transformat într-o masă amorfă, neagră, numită humină. Hidroliza cu hidroxizi alcalini sau cu hidroxid de bariu are loc într-un timp mult mai scurt, iar triptofanul este menajat. Unii amino-acizi suferă însă racemizare, alții sînt desaminați; arginina este transformată în ornitină și uree, iar cisteina și cistina sînt descompuse.

c. Prin hidroliză se obține un amestec care poate să conțină pînă la 20 α -amino-acizi (v. lista lor pag. 364). Se formează de asemenea amoniac prin hidroliza grupelor CONH_2 ale asparaginei și glutaminei (pag. 400).

Separarea cantitativă a amino-acizilor din acest amestec sau dozarea lor a fost una din cele mai grele probleme ale chimiei analitice; ea nu a fost rezolvată, în mod satisfăcător, decît în timpul din urmă.

Cel mai vechi procedeu, după Emil Fischer (1901), constă în esterificarea amino-acizilor cu metanol și distilarea fracționată a esterilor. Rezultatele sînt departe de a fi cantitative căci, în cel mai bun caz, amino-acizii dozați nu însumează decît 60—70% din azotul total conținut în proteină. Totuși metoda aceasta a avut o mare însemnătate la vremea ei, căci pe baza rezultatelor ei a fost stabilită structura polipeptidică a proteinelor.

Rezultate mai bune, dar încă nesatisfăcătoare, au fost obținute printr-o metodă bazată pe solubilitatea diferită a amino-acizilor în *n*-butanol (H. D. Dakin).

Un mare număr de lucrări s-au ocupat cu găsirea de *reactivi specifici*, permițînd dozarea gravimetrică sau colorimetrică a diferiților amino-acizi din amestecul de hidroliză. Multe dintre metodele analitice astfel puse la punct se utilizează cu succes și astăzi, pentru unul sau altul dintre amino-acizi, dar o analiză completă a hidrolizatului unei proteine nu este posibilă pe această cale. În timpul din urmă au fost găsite metode exacte pentru separarea amino-acizilor. Printre acestea, metoda cromatografică și metoda microbiologică sînt deosebit de practice.

Metoda diluției izotopice (Foster și Rittenberg, 1940) se bazează pe următorul principiu: în amestecul de amino-acizi, obținut prin hidroliza unei cantități cunoscute dintr-o proteină, se adaugă o cantitate dintr-un anumit amino-acid conținînd un izotop (^{15}N , ^{14}C sau ^{35}S)

și se separă din amestec amino-acidul respectiv, în stare pură (fie liber, fie sub forma unui derivat). Raportul dintre amino-acidul marcat și cel nemarcat, în produsul izolat pur, se menține același ca în amestecul inițial (randamentul cu care se obține produsul pur fiind indiferent). Determinându-se (cu spectrograful de mase) raportul dintre amino-acidul marcat și cel nemarcat, în amino-acidul izolat pur, și cunoscându-se cantitatea de acid marcat adăugată în amestecul inițial de amino-acizi, se poate calcula cantitatea de amino-acid nemarcat din acest amestec. Metoda este laborioasă, căci necesită sinteze numeroase de amino-acizi marcați.

Următoarele două metode s-au dovedit deosebit de precise și eficiente.

Metoda cromatografică. Metoda cromatografică obișnuită, descoperită de botanistul rus M. Tvet (1906), utilizează, după cum se știe, coloane de pulberi adsorbante (cărbune activ, oxid de aluminiu etc. în tuburi de sticlă); prin acestea se scurge încet soluția substanțelor a căror separare se urmărește. Diferitele substanțe se adsorb în regiuni distincte ale coloanei. Aceste regiuni pot fi încă și mai mult distanțate prin spălarea coloanei cu un alt dizolvant („*developarea cromatogramii*”). Diferitele porțiuni ale coloanei se separă apoi mecanic și se desorb din ele („se eluează”) substanțele adsorbite, prin tratare cu dizolvanți potriviți.

O dezvoltare remarcabilă a metodei cromatografice constă în folosirea ca material adsorbant a unor *schimbători de ioni cationici*, cum sînt rășinile de polistiren sulfonat (Dowex 50). Eluarea se efectuează cu soluții tampon cu pH crescînd progresiv. Se obține astfel o curbă continuă în care fiecare amino-acid apare ca un vîrf (fig. 28). Pentru o analiză sînt necesare 3–6 mg proteină, metoda fiind practic cantitativă (Moore și Stein, 1951).

Metoda cromatografiei de repartiție (Martin și Synge, 1941) folosește în locul adsorbantului, o pulbere inertă (silice precipitată sau amidon) care servește numai ca suport; pentru o fază lichidă, în cazul de față apă, în care este dizolvat amestecul de amino-acizi. Prin coloană curge un alt lichid nemiscibil sau parțial miscibil cu primul. Amino-acizii din amestec sînt extrași cu viteze diferite de acest dizolvant și astfel separați unii de alții. Conținutul în amino-acizi

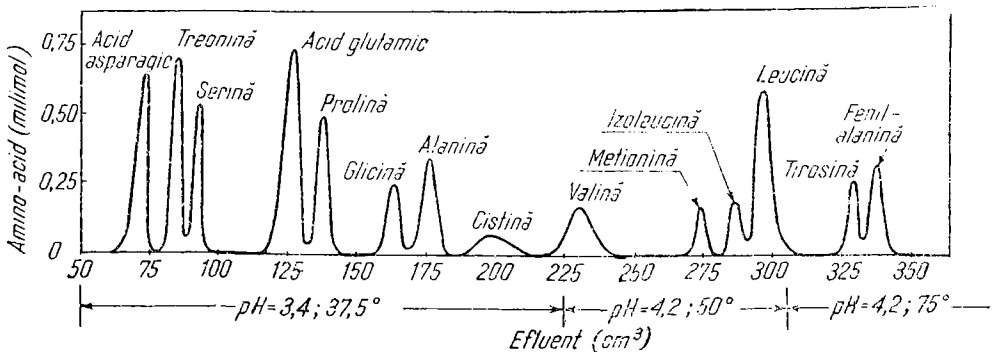


Fig. 28. Diagrama separării cromatografice a amino-acizilor rezultați din hidroliza unei proteine, pe o rășină schimbătoare de cationi.

în diferitele fracțiuni ale soluției se determină cu ninhidrină. Pe calea aceasta au putut fi determinați 99% în greutate din amino-acizii rezultați la hidroliza albuminei din ser de bou și din lactoglobulină, ca suport servind o coloană de amidon și ca eluant un amestec de *n*-butanol și acid clorhidric (Moore și Stein, 1949). Analiza se poate efectua cu 2 mg de proteină.

Într-o variantă mult utilizată a acestei metode, *cromatografia pe hirtie*, se folosește drept suport o foaie de hirtie de filtru. Soluția apoasă de amino-acizi se depune într-un colț al hirtiei și apoi se lasă să curgă prin hirtie un dizolvant organic saturat cu apă. Se realizează astfel o separare a amino-acizilor (cromatogramă monodimensională), care se desăvârșește uscînd hirtia și lăsînd să curgă prin ea un al doilea dizolvant, în direcție perpendiculară față de cel dintîi

(cromatogramă bidimensională; v. fig. 29). Amino-acizii separați apar sub formă de pete, la tratarea hirtiei cu ninhidrină. Determinarea lor cantitativă se face prin măsurarea spectrofotometrică a intensității colorației acestor pete. Pentru o analiză sint suficiente 0,2—0,4 mg proteină.

Metoda microbiologică (Snell, 1939) pornește de la faptul că unele microorganisme (cum sînt *Leuconostoc mesenteroides* și diferite tulpini de bacterii lactice) nu pot sintetiza aproape nici un amino-acid și deci nu pot trăi pe medii lipsite de amino-acizii „indispensabili” lor (v. pag. 391). Aceste microorganisme se cresc pe medii sintetice, compuse din amino-acizi naturali, în cantități cunoscute (și din alte substanțe necesare vieții, purine, vitamine etc.). Dacă se omite unul dintre amino-acizii indispensabili, creșterea microorganismului nu are loc. Adăugarea acestui amino-acid sau a unui amestec în care el este conținut, cum este amestecul obținut prin hidroliza unei proteine, determină o creștere proporțională cu cantitatea adăugată. Creșterea se măsoară fie prin evaluarea fotometrică a turburelii mediului de cultură, fie prin dozarea unui metabolit al microorganismului, cum este acidul lactic. Metoda este deosebit de exactă și de sensibilă. Pentru o dozare sint suficiente cantități mai mici de un miligram. Amino-acizii folosiți la prepararea mediului de cultură sintetic trebuie să fie însă de o puritate perfectă. Prin această metodă pot fi dozați exact 18 din amino-acizii naturali.

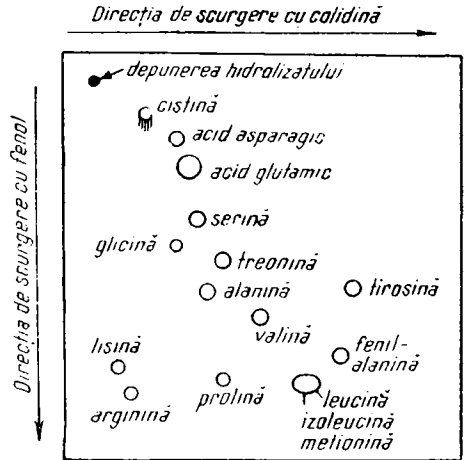


Fig. 29. Cromatogramă bidimensională a unui amestec de amino-acizi obținut prin hidroliza lînei. Prima curgere colidină; a doua curgere fenol.

Pentru determinarea amino-acizilor în hidrolizate de proteine a fost utilizată cu succes și *spectrofotometria în infraroșu*, fiecare amino-acid, precum și α -clor-acizii obținuți din aminoacizi cu clorură de nitrozil (pag. 388), avînd spectre infraroșii caracteristice.

d. Rezultate analitice. Metodele moderne, descrise mai sus, permit să se dozeze aproape cantitativ (peste 99%) amino-acizii rezultați la hidroliza unei proteine. Rezultatele acestor analize se exprimă fie în procente (grame din fiecare amino-acid la 100 g proteină), fie în moli de amino-acizi obținuți din 10^5 g proteină (v. tabela pag. 424).

Din aceste date analitice se poate calcula greutatea moleculară medie, R , a unui rest de amino-acid, din proteina analizată :

$$R = \frac{\text{greutatea totală a amino-acizilor obținuți}}{\text{numărul total de moli de amino-acizi}} - 18$$

(Formula aceasta presupune că molecula se compune dintr-o singură catenă polipeptidică sau din puține catene, v. pag. 437).

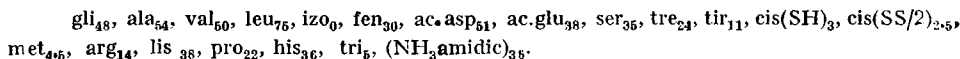
Mărimea R poate fi aflată și pe o altă cale, anume determinînd cantitativ toate formele de azot nepeptidic. În afară de azotul legăturilor peptidice molecula mai conține azot în : grupe amidice ale asparaginei și glutaminei, în arginină, lisină, hidroxi-lisină, histidină, triptofan și în grupe NH_2 terminale ale catenei peptidice. Dacă molecula de proteină conține $N\%$ azot total și $N'\%$ azot nepeptidic, atunci azotul conținut sub formă de legături peptidice va fi $N - N'$, ceea ce ar corespunde cu $N - N'/14$ atom-grame de azot peptidic la 100 g proteină. Greutatea unui rest de amino-acid va fi deci $100/(N - N'/14) = 1400/(N - N')$. Prin asemenea metode s-a găsit R , la keratina din lînă 116, la miosină 115,5, la gelatină 91,5, la salmină 137,5, la insulină 113, la albumina din ou 118.

Conținutul proteinelor în amino-acizi
(moli de amino-acizi la 10⁵ gramme proteină)

	Albumină ser (bou)	β -Lactoglobulină	γ -Globulină ser (om)	Miosină	Aldolază	Insulină	α -Caseină	Hemoglobină (cal)	Zeină	Colagen	Keratină (lină)	Fibroină (mătase)
Glicocol	24	19	56	25	75	61	38	75	—	350	76	584
Alanină	70	80		73	96	33	42	83	118	106	46	297
Valină	50	48	83	22	63	84	54	70	30	29	41	37
Lucină ¹⁾	94	118	71		88		60	118				
Izoleucină ¹⁾	20	45	21	119	60	125	49	0	171	42	86	19
Prolină	41	45	70	16	50	25	71	34	91	132	59	9
Fenil-alanină	40	23	28	26	14	48	28	48	36	25	23	9
Serină	40	38	109	37	63	55	60	54	67	33	98	147
Treonină	49	41	70	41	60	27	41	37	29	20	54	12
Tirosină	28	20	37	19	29	68	45	16	29	8	26	73
Hidroxi-prolină	0	—	—	—	—	—	—	—	—	107	—	—
Triptofan	3	10	14	4	11	—	8	8	1	0	9	—
Cisteină ¹⁾			6		—	5		4		0		0
Cistină (1/2) ¹⁾	54	28	20	12	8	92	4	5	7	0	99	0
Metionină	5	22	7	23	8	—	17	7	16	5	5	17
Acid asparagic	82	87	66	67	73	50	64	80	35	47	48	—
Acid glutamic	104	120	80	150	78	137	153	56	182	77	96	—
Arginină	34	17	28	40	36	20	25	21	10	51	59	4
Histidină	26	11	16	11	27	34	19	56	8	5	4	0
Lisină	88	86	55	70	58	18	61	58	0	31	18	2
Hidroxi-lisină	0	—	—	—	—	—	—	—	—	8	—	—
Amoniac	62	77	79	85	65	126	—	66	211	47	81	—
NH ₂ liber	148	114	100	121	121	72	105	135	18	87	81	6
COOH liber	124	130	67	132	86	61	116	70	6	77	64	0
Nr. total de amino-acizi	852	798	837	755	897	882	839	834	830	1076	859	1210
% din N total cu- prins în analiză	99,1	93,4	99,6	87,8	100	99	101,8	95,3	94,2	99,8	—	—

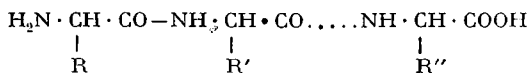
1) La unele proteine, perechile de amino-acizi leucina și izoleucina, precum și cisteina și cistina, nefiind determinate separat, s-a înregistrat în tabelă o singură valoare reprezentând suma lor.

Din greutatea medie a unui rest de amino-acid și greutatea moleculară a proteinei (v. tabela pag. 432) se poate calcula numărul de resturi de amino-acizi dintr-o moleculă de proteină. Acesta, de ex., este de 543 în cazul hemoglobinei de cal (gr. mol. 68 000), de 270 în cazul lactoglobulinei (gr. mol. 36 000) și 143 în cazul mioglobinei de cal (gr. mol. 17 000). Cu ajutorul tabelii 15, se poate astfel ajunge la formule moleculare ale proteinelor, cum este de ex. următoarea formulă a hemoglobinei de cal (în care diferiții amino-acizi sînt reprezentați prin primele trei litere ale numelui lor) :



Examinînd rezultatele analitice (v. tabela 15) se constată că proteinele se deosebesc de alți compuși macromoleculari naturali, de ex. de celuloză sau amidon prin marele număr de unități diferite ce intră în compoziția macromoleculilor (20 de amino-acizi, față de o singură monozaharidă, glucoza). Afară de aceasta proteinele conțin diferiții amino-acizi în proporții definite. Unele proteine conțin proporții mari din anumiți amino-acizi, de ex. *colagenul* este bogat în glicocol, prolină și hidroxiprolină, *keratina* în cisteină și hidroxiacizi; *gliadina*, din grâu, în acid glutamic, iar *salmîna*, o proteină din sperma peștilor, este compusă aproape exclusiv din arginină și nu conține grupe acide.

Structura polipeptidică a proteinelor. 1. Un rezultat fundamental al cercetării structurii proteinelor, obținut încă de pionierii acestei cercetări (F. Hofmeister, simultan cu E. Fischer, 1902) este acela că moleculele proteinelor sînt construite din catene polipeptidice lungi, în care resturile de α -amino-acizi sînt unite între ele prin legături amidice, CO—NH :



Structura aceasta este bazată pe numeroase fapte experimentale dintre care rezumăm aici cîteva :

a. Urmărind analitic cantitativ mersul reacției de hidroliză a unei proteine (indiferent de metoda întrebuintată : hidroliză acidă, bazică sau enzimatică) se constată că odată cu o grupă COOH, pusă în libertate, apare totdeauna și o grupă NH₂ (sau NH, în cazul prolinei și a hidroxiprolinei, v. pag. 364).

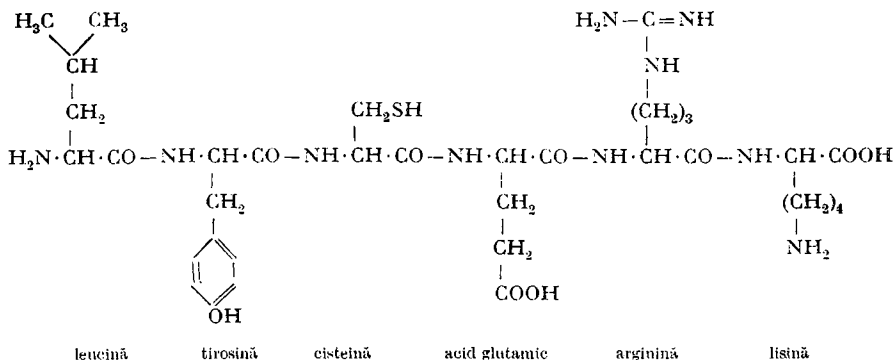
b. Se poate efectua o *hidroliză parțială* a proteinelor, atît cu acizi sau cu baze, în condiții blînde, cît și enzimatic (v. pag. 427). Fragmentele obținute numite înainte *albumoze* (proteoze) și *peptone* sînt amestecuri de peptide, în general imperfect caracterizate. Acestea se deosebesc de proteinele inițiale prin faptul că nu posedă însușirea de a se denatura și nu sînt precipitabile cu sulfat de amoniu. Din asemenea amestecuri au putut fi izolate peptide cristalizate cu structură definită (pag. 414), ceea ce constituie o dovadă suplimentară pentru existența legăturilor peptidice în proteinele inițiale.

c. Polipeptidele sintetice, compuse din amino-acizi din seria sterică I, sînt scindabile prin enzime (v. pag. 428). Toate enzimele proteolitice, găsite pînă acum în organismele vii, hidrolizează specific numai legăturile peptidice între amino-acizi din seria I.

d. În afară de legătura peptidică CO—NH și de legătura disulfurică S—S, nu s-a putut descoperi nici un alt tip de legătură covalentă între resturi de amino-acizi, în moleculele proteinelor. Unele teorii mai vechi, care admiteau inele diceto-piperazine (pag. 386) sau pirolice, în moleculele proteinelor, au fost infirmate de experiență.

e. Polipeptidele macromoleculare dau spectre de raze X de același tip ca proteinele naturale (v. pag. 440).

2. Catenele polipeptidice sînt construite din unități $\text{CH}-\text{CO}-\text{NH}_2$, legate cap la cap și se deosebesc numai prin catenele laterale, R, de ex. :



Aceste resturi R pot fi nepolare (de ex. leucina din formula de mai sus), polare (tirosina), acide (acidul glutamic) sau bazice (arginina, lisina). Grupele R nepolare (provenite din monoamino-acizii monocarboxilici, pag. 364) sînt atrase de alte grupe similare numai prin forțe van der Waals. Resturile R conținînd hidroxili (provenite din hidroxiamino-acizi) se pot lega de grupe similare din alte catene, prin legături de hidrogen, iar grupele R acide și bazice prin legături electrostatice. O comportare specială are grupa SH (din resturile R provenind din cisteină), fiindcă această grupă este singura care poate forma legături covalente, anume disulfurice S—S, cu grupe similare din alte catene.

Grupele COOH , din catenele laterale, aparținînd resturilor de acid asparagic și de acid glutamic, apar, în proteinele naturale, în parte libere, în parte amidificate, ca grupe CONH_2 . Din aceste grupe provine amoniacul ce ia naștere în hidroliza acidă și bazică (v. tabela 15), alături de acizii asparagic și glutamic liberi. În cursul hidrolizei enzimactice grupele CONH_2 nu sînt atacate așa că se formează asparagină și glutamină (pag. 400). Grupa NH_2 din catena laterală a resturilor de ornitină nu apare liberă în proteine, ci numai sub formă de arginină (v. formula de mai sus; v. și pag. 407). Ornitina care se obține la hidroliza proteinelor este prin urmare un produs artificial. Grupa NH_2 din catena laterală a resturilor de lisină este însă liberă în proteine.

După cum se vede, o catenă polipeptidică mai posedă, în afară de cele două grupe NH_2 și COOH marginale, un număr de grupe acide și bazice aparținînd resturilor laterale de amino-acizi. Grupele NH_2 se pot doza prin metoda van Slyke (pag. 386), iar grupele COOH prin titrare electrometrică. Determinările acestea, deosebit de importante pentru stabilirea structurii proteinelor (v. pag. 433), întîmpină însă uneori dificultăți experimentale considerabile.

Hidroliza enzimatică a proteinelor. Organismul animal asimilează numai amino-acizi liberi, nu și proteine sau peptide. În cursul digestiei se produce o hidroliză totală a proteinelor pînă la amino-acizi. Această hidroliză este efectuată cu ajutorul *enzimelor proteolitice* sau *proteazelor* din sucurile tubului digestiv.

Hidroliza completă a unei proteine pînă la amino-acizi nu poate fi efectuată de o singură enzimă, ci pentru aceasta este necesară conlucrarea mai multor enzime. Se disting două grupe mari de enzime: *proteimazele*, cuprinzînd *pepsina*, *tripsina* și *chimotripsina*, care hidrolizează proteinele native din hrană pînă la peptide mari și *peptidazele*, cuprinzînd *carboxipeptidaze*, *aminopeptidaze* și *dipeptidaze*, care hidrolizează peptidele pînă la amino-acizi.

Pepsina este secretată de mucoasa stomacului într-o formă inactivă, *pepsinogenul*. Ambele forme ale pepsinei au fost obținute în stare pură cristalizată și s-a constatat că ele sînt, la fel ca și celelalte enzime proteolitice, proteine simple. Pepsinogenul este transformat în pepsină sub influența mediului puternic acid din stomac. Pepsina odată formată transformă noi cantități de pepsinogen în pepsină. Procesul acesta este deci autocatalitic. În cursul acestei activări, pepsinogenul (gr. mol. 43 000) suferă o rupere a moleculei în pepsină (gr. mol. 38 000) și o polipeptidă (cu gr. mol. cca. 5000). Pepsina este activă numai în soluție puternic acidă (*pH* optim 1,5—2,0). În duoden și în intestin, unde reacția este slab bazică (*pH* 8), pepsina este complet inactivată și digestia este continuată de enzimele din sucul pancreatic și de amestecul de enzime (numit înainte *erepsină*) secretat de mucoasa intestinului.

Cele trei enzime din sucul pancreatic, *tripsina*, *chimotripsina* și *carboxipeptidaza*, sînt produse sub formă de pro-enzime inactice, ca și pepsina. Tripsinogenul este } transformat în tripsină de o substanță cu caracter de enzimă, *enterokinaza*, conținută în sucul intestinal. Natura acestei activări nu este cunoscută; ea nu este însoțită de o micșorare a greutatei moleculare, ca în cazul pepsinei. Tripsina odată formată activează noi cantități de tripsinogen (autocatalitic). Chimotripsinogenul și forma precursoră a carboxipeptidazei, din sucul pancreatic, sînt activate de tripsină, nu însă de enterokinază. Activarea aceasta are deci loc numai în intestin, unde există tripsină. Tripsina, chimotripsina și cele două pro-enzime ale lor au fost obținute în stare pură cristalizată.

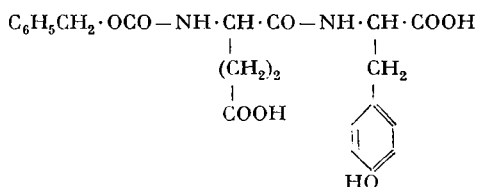
Enzimele produse de mucoasa intestinală nu necesită o activare enzimatică de tipul descris mai sus, în schimb ele au nevoie, pentru acțiunea lor catalitică, de prezența ionilor unor metale bivalente, cum sînt: Mn, Zn și Mg și chiar Co.

Proteazele hidrolizează numai legături peptidice între α -amino-acizi din seria 1. Legătura peptidică între stereozomeri nenaturali, cum este de ex. aceea din glicil-D-leucina (sintetică) nu este hidrolizată. Acilarea sau alchilarea grupelor NH din catena polipeptidică oprește acțiunea enzimelor; de ex. glicil-sarcosina, $H_2N \cdot CH_2 \cdot CO - N(CH_3)CH_2 \cdot COOH$, nu poate fi hidrolizată enzimatic.

Clasificarea proteazelor, în proteinaze și peptidaze, este justificată din punct de vedere fiziologic, nu însă din punct de vedere chimic. Cercetarea exactă a specificității proteazelor a arătat că pepsina și tripsina nu hidrolizează numai proteinele native, cum se credea înainte, ci și peptide mici, dacă acestea sînt compuse din anumiți amino-acizi. Specificitatea diferitelor enzime a putut fi stabilită (în urma izolării lor în stare pură) prin studiul acțiunii lor asupra unui mare număr de peptide, obținute din diverși amino-acizi ai seriei 1, prin metoda carbobenzoilării (pag. 411). În urma acestor cercetări (efectuate în mare parte de Max Bergmann și școala sa, după 1932) s-a ajuns la concluzia că toate proteazele sînt de fapt niște

peptidaze. Se disting *exo*peptidaze, care rup numai legăturile peptidice de la marginile catenei peptidice (și care corespund deci peptidazelor vechii nomenclaturi) și *endo*peptidaze, care pot ataca legăturile depărtate de marginile catenei peptidice (și care corespund proteinazelor vechii nomenclaturi).

Rezultatul cel mai important al acestor cercetări este constatarea că fiecare din enzimele proteolitice este specifică pentru hidroliza legăturii peptidice a unui anumit amino-acid. Astfel pepsina nu hidrolizează decât legătura peptidică dela marginea aminică a unui rest de fenil-alanină sau de tirosină. Mai este necesară și o grupă carboxil liberă în catena laterală a unui rest de amino-acid vecin sau grupa SH a unui rest de cisteină. Acțiunea pepsinei este inhibată de o grupă NH₂ vecină. Astfel pepsina hidrolizează de ex. carbobenzoil-L-glutamil-L-tirosina :



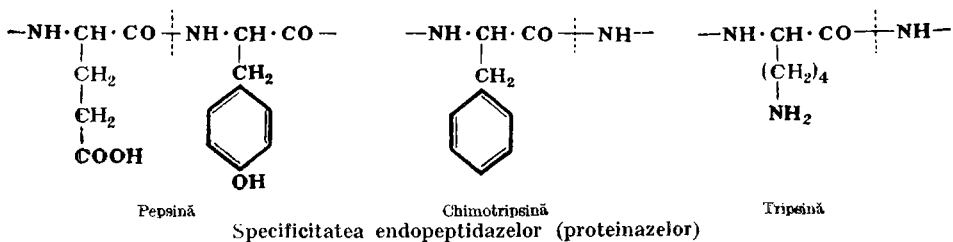
Aceeași dipeptidă, neacilată la grupa NH₂, nu este hidrolizată de pepsină. Cîteva peptide hidrolizate de pepsină sînt indicate în tabelă.

Hidroliza cîtorva peptide sintetice cu pepsină

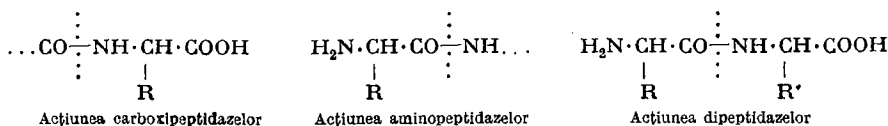
Peptida	Acțiunea
Carbобензоил-L-глутамил-L-тирозина	+
Глицил-L-глутамил-L-тирозина	+
Carbобензоил-L-глутамил-L-фенилаланина	+
L-Глутамил-L-тирозина	---
Carbобензоил-L-глутамил-L-тирозин-амида	---
Carbобензоил-L-глутамил-L-тирозил-глицина	---
Carbобензоил-D-глутамил-L-тирозина	---
Carbобензоил-L-глутамил-D-фенилаланина	---

Chimotripsina rupe de asemenea numai legături peptidice ale fenilalaninei sau tirosininei, însă de la partea carboxilică. Acțiunea acestei enzime este inhibată de un carboxil vecin.

Tripsina hidrolizează legătura peptidică a lisinei și a argininei, la marginea carboxilică, și este inhibată de o grupă α-amino, sau carboxil, vecine (v. schema următoare, în care grupele necesare pentru desfășurarea acțiunii enzimatiche specifice sînt tipărite cu caractere grase) :



Carboxipeptidazele desprind câte un rest de amino-acid de la marginea carboxilică a catenei polipeptidice, iar *aminopeptidazele* de la marginea aminică a catenei. Carboxipeptidazele necesită o grupă COOH și sînt inhibate de o grupă NH₂ vecină; aminopeptidazele dimpotrivă necesită o grupă NH₂ și sînt inhibate de o grupă COOH vecină. De aceea, aceste enzime nu pot ataca dipeptidele, care sînt hidrolizate de *dipeptidaze* :



Există mai multe aminopeptidaze, fiecare specifică pentru câte un amino-acid. Astfel, *leucil-peptidaza* nu hidrolizează decît resturile de leucină, valină și alanină, iar *prolinaza* numai resturile de prolină și hidroxi-prolină, de la marginea aminică a catenei peptidice; *prolidaza* hidrolizează resturi de prolină, iar *protaminaza* resturi de arginină, de la marginea carboxilică a catenei peptidice. De asemenea este probabil că există mai multe dipeptidaze, specifice pentru diferiți amino-acizi.

Proteaze intracelulare. În afară de proteazele din secrețiile tubului digestiv al animalelor se găsesc proteaze și în țesuturi. Vom menționa *papaína*, izolată în planta sud-americană *Carica papaya*, *ficina*, din smochin și *catepsina*, din țesuturile animale. Aceasta din urmă joacă un rol în autoliza *post mortem* a acestor țesuturi. Aceste enzime sînt mai puțin bine studiate decît cele din sucurile digestive. Este vorba probabil de amestecuri complexe de enzime, care hidrolizează atît proteine cît și peptide.

Greutățile moleculare ale proteinelor. Metodele utilizate pentru determinarea greutateilor moleculare ale proteinelor sînt aceleași ca la alți compuși macromoleculari (I, pag. 226), dar firește adaptate problemelor speciale din clasa proteinelor.

1. *Metoda presiunii osmotice.* Aplicarea metodei presiunii osmotice se lovește de dificultatea că proteinele fiind amfioni sînt prezente, în soluție acidă, sub formă de cationi și în soluție bazică sub formă de anioni. În soluție acidă mai sînt de față și anioni anorganici (de ex. Cl⁻), iar în soluție bazică cationi (de ex. Na⁺). Acești ioni cu greutate mică pot difuza prin membranele impermeabile pentru macroionii proteinei, mărind presiunea osmotică de acea parte a membranei în care se află proteina (efect Donnan). Din cauza acestui fenomen, presiunea osmotică variază cu pH-ul, căci și numărul grupelor acide sau bazice din proteină este dependent de pH, de ex. la o soluție de hemoglobină de 1,2 % :

la pH	:	5,4	6,5	7,2	10,2
presiunea osmotică este	:	13,4	3,2	5,0	21,4 mm col. Hg

După cum se vede, presiunea osmotică este mai mare în regiunea acidă și în cea bazică și minimă în apropierea punctului izoelectric al proteinei (pH 6,9). Dificultățile acestea au fost eliminate făcîndu-se corecțiile necesare pentru efectul Donnan sau, mai simplu, folosind drept dizolvant o soluție salină concentrată, ce trece liber prin membrană, așa încît presiunea osmotică măsurată este produsă numai de proteină. S-au obținut pe calea aceasta rezultate exacte (S. P. Soerensen, 1917; G. S. Adair, 1924).

2. *Metoda ultracentrifugării.* Folosirea ultracentrifugei, de către The Svedberg, începînd din anul 1924, a influențat adînc dezvoltarea ulterioară a chimiei proteinelor.

După cum se știe din lucrările clasice ale lui Jean Perrin, greutatea particulelor foarte mari, din suspensiile mecanice cum sînt suspensiile de gumă-mastix, poate fi determinată din viteza lor de sedimentație sub influența gravitației. Forța gravitației este prea slabă pentru a produce o sedimentare similară a macromoleculelor din soluțiile de proteine. Efectul acesta poate fi însă obținut prin înlocuirea gravitației cu forța centrifugă. Se utilizează centrifugi cu 60 000 rot. ții pe minut, în care se realizează cîmpuri centrifugale de 300 000 de ori mai puternice decît gravitația. Soluția de proteină este conținută într-o cuvetă cu ferestre de cuarț, introdusă în rotorul centrifugii. Depunerea proteinei se măsoară, în timpul rotației, observîndu-se prin metode optice (indice de refracție sau absorpția luminii) gradientul concentrației proteinei, în funcție de distanța de la axul de rotație.

Ultracentrifuga poate fi utilizată în două moduri diferite. *Metoda echilibrului de sedimentare* lucrează în cîmpuri gravitaționale de intensitate medie, ajungîndu-se la o stare de echilibru în care tendința moleculelor de a sedimenta este tocmai compensată de tendința lor de a difuza. Greutatea moleculară se află după formula :

$$M = \frac{2 RT \ln C_2/C_1}{(1 - Vd) \omega^2 (x_2^2 - x_1^2)}$$

în care C_1 și C_2 sînt concentrațiile în două puncte situate la distanțele x_1 și x_2 de axa de rotație, ω este viteza angulară, V — volumul specific parțial (adică volumul ocupat de 1 g de proteină dizolvată), iar d — densitatea soluției. Un inconvenient al metodei este durata lungă, uneori de cîteva zile, pînă ce se atinge echilibrul de sedimentare.

În cea de-a doua metodă, mai des aplicată, se măsoară viteza de sedimentare (dx/dt) și din ea se calculează constanta de sedimentare s :

$$\frac{dx/dt}{\omega^2 x} = s = \frac{M(1 - Vd)}{f_s}$$

În această ecuație, mărimea f_s = forța de frecare pe mol, este necunoscută. Ea poate fi însă aflată determinîndu-se, printr-o măsurătoare independentă, constanta de difuziune D , căci :

$$D = \frac{RT}{f_s} \text{ de unde } M = \frac{RTs}{D(1 - Vd)}$$

Metoda aceasta a ajuns, după învingerea unor mari dificultăți experimentale, la un înalt grad de perfecțiune. Metoda ultracentrifugării se reazemă pe baze termodinamic riguroase (ca și metoda presiunii osmotice, spre deosebire de ex. de metoda empirică a viscozității); ea nu este influențată de natura dizolvantului; permite să se recunoască gradul de uniformitate a mărîmii particulelor dizolvate; greutatețile moleculare aflate nu sînt deci valori medii (ca la presiune osmotică) ci reprezintă greutatețile efective ale particulelor considerate; în general rezultatele nu sînt influențate de solvatarea particulelor.

3. *Alle metode fizice.* O metodă bazată pe teoria lui Rayleigh a difuziunii luminii permite determinări exacte de greutateți moleculare ale proteinelor în soluție (Putzeys, 1935; Debye, 1944). Cu ajutorul spectrelor de raze X ale proteinelor corpusculare cristalizate se poate determina greutatea celei elementare din cristal. Aceasta este compusă dintr-un număr întreg și mic de molecule de proteină, așa că metoda aceasta servește pentru a verifica rezultatele celorlalte metode. În sfîrșit, microscopul electronic poate de asemenea da indicații utile în cazul proteinelor cu molecule foarte mari.

4. *Metoda chimică* pentru determinarea greutateții moleculare (I, pag. 6) se bazează pe ipoteza că molecula conține un singur atom de metal sau o singură moleculă dintr-un anumit

amino-acid, ce poate fi dozat analitic. Astfel, hemoglobina tuturor vertebratelor conține 0,335 % Fe; greutatea atomică a ferului fiind 55,85, un atom gram de fer va fi conținut în:

$$\frac{55,85 \times 100}{0,335} = 16\,700 \text{ grame de proteină}$$

Această cifră reprezintă deci greutatea moleculară minimă posibilă a hemoglobinei. Greutatea moleculară determinată prin metode fizice este de cca. 4 ori mai mare (v. tabela pag. 432). Aceasta poate să însemne, fie că molecula hemoglobinei este un agregat compus din patru unități cu greutate moleculară cca. 17 000, fie că molecula hemoglobinei are efectiv greutatea 68 000 și conține patru atomi de fer.

Prin aplicarea diferitelor metode pentru determinarea greutateii moleculare, la aceeași proteină se obțin, în general, valori concordante (v. tabela pag. 432). Aceasta constituie o indicație pentru exactitatea acestor metode.

Determinările făcute prin metoda ultracentrifugării au arătat că proteinele solubile (sau mai exact proteinele corpusculare) cum sînt cele din tabela pag. 432, formează soluții *monodisperse*, cu alte cuvinte aceste soluții conțin molecule sau particule egale între ele (Svedberg). Proteinele de acest fel se aseamănă deci mai degrabă cu moleculele simple, cu structuri definite, și se deosebesc fundamental de alți compuși macromoleculari naturali, de ex. de celuloză, care au caracter *polidispers*, fiind constituiți din numeroși termeni ai unei serii polimer-omologe (pag. 301). Proteinele care provin dintr-o proteină insolubilă (fibrilară), prin degradare hidrolitică, sînt însă polidisperse. Un exemplu este gelatina cu greutatei moleculare 10 000—70 000.

În multe cazuri particulele a căror greutate se măsoară cu ultracentrifuga nu sînt molecule în sensul obișnuit, ci agregate rezultate din unirea prin forțe de atracție slabe, a mai multor molecule mai mici.

Determinarea greutateii moleculare prin metoda ultracentrifugării se face de obicei la punctul izoelectric; variind *pH*-ul soluției se observă, de multe ori, o scădere a greutateii moleculare, ceea ce indică disociere. Astfel, în cazul *hemocianinelor* au fost găsite, la punctul izoelectric, greutateile moleculare mari din tabelă (pag. 432); variind *pH*-ul în anumite limite, greutateile moleculare scad la $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$ sau $\frac{1}{16}$ din valoarea inițială. Restabilind *pH*-ul inițial, greutatea moleculară revine la valoarea inițială, ceea ce dovedește că forțele de asociație sînt slabe.

Deosebit de bine a fost studiată disociația reversibilă a *insulinei*. Determinările mai vechi cu ultracentrifuga indicau greutatea moleculară 48 000 sau 36 000. Spectrele de raze X arată 36 000, pentru insulina cristalizată, dar simetria trigonală a celei elementare nu exclude poziția acesteia din trei unități identice de 12 000. Determinări cu ultracentrifuga în prezența de detergenți (Miller și Andersson, 1942) sau la *pH* scăzut (Gutfreund, 1948) au dus la valoarea 12 000. Prin metoda difuziunii luminii s-a găsit că la *pH* 2,2 se stabilește un echilibru $12\,000 \rightleftharpoons 24\,000$, în timp ce la *pH* > 3 soluția conține particule 48 000 (Doly, Gellert, Rabinovitch). La *pH* < 2 se precipită fibrile sau sferite (denaturare însoțită de asociație avansată) lipsite de activitate fiziologică. Din aceste precipitate se regenerează insulina fiziologic activă prin tratare cu alcalii diluate (Waugh). Compoziția chimică (Neurath, 1950) și comportarea în cursul repartiției în contracurent (Craig și Harfenist, 1952) indică însă o greutate moleculară 6000. Aceste observații numeroase sînt o dovadă pentru marile dificultăți întîmpinate în aceste lucrări.

Forma particulelor de proteine în soluție poate fi determinată aproximativ din constanta de difuziune și forța de frecare (v. pag. 430) cu ajutorul unei ecuații stabilite de Sutherland și Einstein. S-a găsit astfel că particulele proteinelor corpusculare solubile nu au forme rigurose

Greutăți moleculare ale proteinelor corpusculare

Proteină	Origine	Metodă ¹⁾	Gr. mol.
<i>Proteine din sânge :</i>			
Hemoglobină	Cal	Toate met.	68 000
Fibrinogen	Om	Us	400 000
Albumină	Ser, om	Us	61 500
Albumină	Ser, bou	Us	64 500
Albumină	Ser, cal	L	74 000
Globulină β^1	Ser, om	O	90 000
Globulină β^2	Ser, om	Ue	150 000
Globulină γ	Ser, om	Us	153 000
Globulină, anticorp	Antipneumococ ; ser, cobai	Us	158 000
Globulină, anticorp	Antipneumococ ; ser, cal	Us	910 000
Euglobulină, patologică	Ser, om	Us	1 200 000
Hemocianină	Homar	Us	800 000
Hemocianină	Rossia	Us	3 300 000
Hemocianină	Melc (<i>Helix pomatia</i>)	Us	6 600 000
<i>Proteine din semințe :</i>			
Gliadină	Gluten, grâu	Us	27 500
Hordeină	Orz	Us	27 500
Zeină	Porumb	Us	51 000
Globulină	Sîmburi de cireș	L	295 000
Excelsină	Nucă braziliană	Us	295 000
Excelsină	Nucă braziliană	X	306 000
Edestină	Sămînță de cîneșă	Us	380 000
Amandină	Migdale	Us	330 000
<i>Enzime :</i>			
Citrocrom c	Inimă, bou	A	13 000
Citrocrom c	Inimă, bou	Us	12 400
Peroxidază	Rinichi	Us	44 000
Catalază	Globule roșii, om	Ue	220 000
Alcool-dehidrază	Drojdie	Us	~150 000
Pepsină	Mucoasă gastrică, porc	O	35 000—42 000
Pepsină	Mucoasă gastrică, porc	Us	35 500
Chimotripsină	Pancreas, bou	Us	21 600
Enolază	Drojdie	Us	64 000
Enolază	Drojdie	L	66 000
<i>Hormoni :</i>			
H. adrenocorticotrop (ACTH)	Hipofiză, oaie și porc	Us	20 000
H. creșterii	Lob anterior, hipofiză, bou	A	44 000
<i>Virusuri</i>	—	Us	pină la $5 \cdot 10^7$

1) O = Metoda osmotică ; Us = Ultracentrifugă, viteza de sedimentare ; Ue = Ultracentrifugă, echilibru de sedimentare ; L = Difuziunea lăunii ; A = Metoda analizei chimice ; X = Spectru de raze X.

sferice, ci forma unor elipsoizi de revoluție sau unor cilindri, cu lungimi de 2–6 ori mai mari decît diametrul.

Informații despre forma moleculelor se obțin și prin *metoda birefrinței la curgere*. Dacă se lasă să curgă soluția unei proteine, între doi nicoli încrucișați, cîmpul rămîne întunecat, în cazul cînd moleculele proteinei au formă sferică și devine luminos dacă sînt filiforme. Fenomenul se datorește orientării paralele a macromoleculelor, cu axa fibrei în direcția curgerii; această orientare dă naștere fenomenului de birefrință, analog celui observat în cristalele anizotrope. Pentru observarea acestui efect se introduce soluția între doi cilindri de sticlă, dintre care unul se rotește antrenînd și lichidul. S-a găsit pe calea aceasta că miosina din mușchi, fibrinogenul din plasma sanguină și virusul mozaicului tutunului sînt compuse din molecule de formă mult alungită, în timp ce γ -globulina din ser are molecule de formă mai puțin alungită, iar β -globulina are molecule de formă simetrică.

Concluzii calitative, privitoare la forma moleculelor se pot trage și din *viscozitatea* soluțiilor proteinelor (o metodă mult folosită în formă cantitativă, la alți compuși macromoleculari; v. pag. 298).

Astfel, soluțiile de gelatină au o viscozitate incomparabil mai mare decît soluțiile de albumină din ou sau de proteine din ser, semn evident pentru structura macromoleculară filiformă în primul caz și globulară, apropiată de cea sferică, în cel de-al doilea.

Structura proteinelor. După cum s-a arătat înainte (pag. 425), sînt numeroase dovezi că α -amino-acizii sînt uniți între ei, în moleculele proteinelor, prin legături peptidice. În afară de aceste legături și de legături S—S între resturi de cisteină (v. mai jos structura insulinei) nu s-au mai putut decela pînă acum alte legături covalente, între amino-acizi, în proteine.

S-a crezut multă vreme că problema structurii proteinelor nu poate fi atacată prin metodele obișnuite ale chimiei organice, bazate pe degradări controlate și pe sinteze. Această părere se sprijinea, între altele, pe posibilitățile imense de izomerie ce există la aceste substanțe. Astfel, o peptidă compusă din zece resturi de amino-acizi diferiți ar putea exista sub forma a $10! \cong 3,6 \cdot 10^6$ izomeri. O proteină naturală, compusă din cîteva sute de resturi de amino-acizi, ar putea exista într-un număr încă mult mai mare de izomeri.

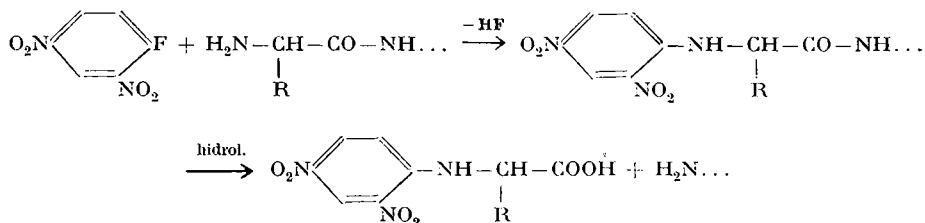
Din cele cunoscute astăzi reiese că natura nu utilizează aceste nesfîrșite posibilități de izomerie, ci dimpotrivă că fiecare proteină specifică din natură are o structură bine definită și perfect ordonată, atît în ce privește felul și numărul amino-acizilor care o compun, cît și a modului cum aceștia sînt legați între ei. Indicațiile în această direcție (nu poate fi încă vorba de dovezi valabile în general) au fost obținute tocmai prin metodele clasice ale chimiei organice, adaptate în mod ingenios scopului urmărit.

În stadiul actual, cercetarea încearcă să stabilească dacă moleculele proteinelor sînt compuse dintr-o singură catenă polipeptidică sau din mai multe, iar, în alternativa din urmă, încearcă să determine modul cum sînt legate diferitele catene între ele și succesiunea amino-acizilor în catenele polipeptidice.

Vom arăta pe scurt principiul metodelor mai importante utilizate și rezultatele obținute.

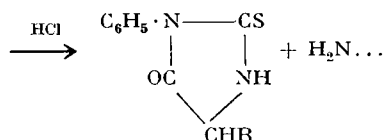
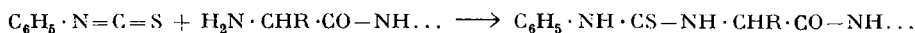
1. *Determinarea grupelor marginale. a. Grupele NH_2 .* Prima și, pînă astăzi, cea mai importantă metodă pentru determinarea amino-acidului

de la marginea aminică a catenei polipeptidice, constă în condensarea proteinei cu 2,4-dinitro-fluor-benzen. Prin hidroliza proteinei astfel modificate, amino-acizii marginali se obțin substituiți la azot cu grupa dinitro-fenil, ceea ce ușurează mult izolarea și identificarea lor (F. Sanger, 1949) :



Metoda se poate aplica și peptidelor obținute prin hidroliza parțială a proteinelor.

b. Se cunosc metode pentru a detașa succesiv resturi de amino-acizi de la marginea aminică a catenei polipeptidice. Astfel, prin condensarea proteinei cu izotiocianat de fenil (senevol ; I, pag. 717) se obține un derivat fenil-tiocarbamidic, care tratat cu acid clorhidric elimină restul de amino-acid marginal sub forma unui derivat al fenil-tiohidantoiniei și dă o peptidă conținând un rest de amino-acid mai puțin decât cea inițială (P. Edman, 1949) :



c. Degradarea catenei polipeptidice, la marginea carboxilică, este de asemenea posibilă. O metodă (aplicată pînă acum numai la peptide simple) se bazează pe reducerea grupei marginale COOH (în prealabil esterificată, COOC₂H₅), cu hidrură de litiu-aluminu (I, pag. 349) și transformarea ei în grupa CH₂OH. La hidroliză, amino-acidul marginal este apoi regăsit sub formă de amino-alcool (Bailey, 1952).

2. *Structura insulinei* (F. Sanger și elevii săi, 1945—1955). Prin metoda condensării cu dinitro-fluor-benzen s-a stabilit existența a două grupe NH₂ marginale diferite, una de glicocol și alta de fenil-alanină. S-a dedus de aici că molecula este compusă din două catene polipeptidice, A și B. Acestea sînt legate între ele prin punți S—S.

Oxidarea cu acid performic produce o rupere a acestor punți, prin formare de grupe SO₃H. Se obțin astfel două fracțiuni A și B care au fost supuse fiecare unei degradări sistematice cu formare de peptide. Acestea au fost separate și structurile lor au fost determinate, stabilindu-se astfel succesiunea amino-acizilor în fiecare din cele două catene. Catena A conține 21, iar catena B 30 amino-acizi. Prin hidroliza insulinei native cu chimotripsină, cu extract pancreatic și cu acizi, deci în condiții în care nu se distrug legăturile S—S, s-au obținut apoi peptide în care aceste punți

pH_i 2,8), altele, bogate în diamino-acizi, sînt bazice (globina, pH_i 8,1; clupeina, pH_i 12,2). Punctul izoelectric este deci determinat de raportul dintre numărul grupelor acide și bazice din moleculă.

Ca și amino-acizii, proteinele pot neutraliza atît acizi cît și baze și au deci însușiri de *tampon* (pag. 378). Ele contribuie, în această calitate, la menținerea unui pH constant în lichidele din organism. După cum s-a mai spus, în mediu acid proteinele se dizolvă sub formă de cationi, iar în mediu bazic sub formă de anioni. Aceasta explică migrarea proteinei spre catodă, în soluție acidă și spre anodă, în soluție bazică, în cursul *electroforezei*. La punctul izoelectric nu are loc electroforeză; această proprietate servește la determinarea punctului izoelectric. (Despre utilizarea electroforezei pentru a stabili omogenitatea proteinelor v. pag. 420).

Din cauza caracterului lor puternic polar, proteinele sînt insolubile în dizolvanții organici. În apă, solubilitatea este minimă la punctul izoelectric și ea crește atît în regiunea acidă cît și bazică (v. pag. 382). Multe proteine sînt insolubile la punctul izoelectric, altele se precipită sub acțiunea unor cantități minime de electroliți. Nu numai mici adaosuri de acizi sau baze, dar și electroliți neutri, în cantitate mică, măresc solubilitatea proteinelor (v. globulinele), probabil prin formarea de perechi de ioni cu proteine. Solubilitatea în apă a proteinelor se datorește solvătării grupelor cu sarcină ionică, COO^- și NH_3^+ . Solvatarea (*hidratarea*) grupelor polare explică marile cantități de apă (30—60% din greutatea lor) conținute în proteinele pure, chiar cristalizate. Proteinele fibrilare cum este gelatina, suferă o puternică imbițiție înainte de dizolvare și formează la răcire *geluri* elastice tipice (piftii).

Precipitarea reversibilă a proteinelor din soluție, cu soluții concentrate de electroliți, *salifierea* (pag. 419), se datorește tendinței puternice a ionilor electrolitului de a se hidrata, apa necesară pentru aceasta fiind cedată de proteină, care nemai dispunînd de suficient dizolvant se precipită; proteina precipitată se redizolvă însă dacă se îndepărtează electrolitul (de ex. prin dializă).

Insolubilitatea în apă a scleroproteinelor se datorește legăturilor transversale dintre macromolecule.

Conformația moleculelor proteinelor. Aplicarea metodei razelor X a contribuit în mod decisiv la cunoașterea construcției moleculare a proteinelor, deși în această clasă atît dificultățile experimentale (obținerea de spectre clare), cît și cele de interpretare, sînt mult mai mari decît în alte clase de compuși macromoleculari.

Un prim rezultat important, obținut prin metoda razelor X, a fost constatarea existenței a două tipuri de proteine, deosebite prin conformația moleculelor lor: *proteinele corpusculare* sau globulare și *proteinele fibrilare*, corespunzînd, în linii largi, clasificării obișnuite în proteine solubile și insolubile (pag. 418).

Proteinele corpusculare se pot obține de multe ori sub formă de cristale (pag. 419). Acestea dau spectre deosebit de bogate în reflexii de raze X (Bernal). Prin interpretarea acestor spectre se determină dimensiunile celulei elementare, numărul moleculelor de proteină din celulă, iar din

aceste date, cunoscându-se densitatea proteinei, se deduce greutatea moleculară și forma aproximativă a moleculelor.

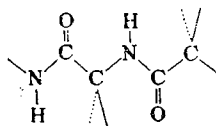
Astfel s-a găsit că hemoglobina de cal cristalizată este compusă din molecule cu lungimea de 57 Å și cu celelalte dimensiuni de 34–57 Å. Aceste molecule sînt construite din bastonașe, așezate paralel după o schemă hexagonală, cu centrele lor la distanța de 10,5 Å (Bragg, Perutz și Kendrew, începînd din 1947). Molecula hemoglobinei (gr. mol. 68 000) conține cca. 540 resturi de amino-acizi. Dacă acestea ar forma o singură catenă liniară extinsă, ea ar avea o lungime de cca. 1800 Å (lungimea unui rest fiind de cca. 3,4 Å). Catenă sau catenele care compun molecula de hemoglobină trebuie să aibă deci o conformație încrêțită, încolăcită sau stratificată (v. pag. 441).

Spectrele de raze X ale proteinelor fibroase conțin mai puține reflexii și sînt deci mai simple, de aceea interpretarea lor a fost încercată mai demult (Astbury, începînd din 1933). Prima proteină cercetată a fost keratina din păr, lînă, țepi de porc spinos etc. (pag. 451). Aceasta dă spectre diferite, după gradul de alungire și anume se disting două forme de *keratină*, α și β , cu spectre de fibră diferite, caracteristice, și o *formă supercontractată*, amorfă.

Spectrul α -keratinei este acela al firului de păr în stare normală. Ținut în apă rece și apoi supus la tracțiune, firul de păr se alungește cu 50–70%, revenind la lungimea inițială cînd încetează sollicitarea. În apă caldă sau în alcalii, alungirea ajunge la 100% înainte de rupere. În cursul alungirii, spectrul se modifică, iar la întinderea maximă apare spectrul formei β . Forma supercontractată ia naștere prin destinderea liberă a firului, după o prealabilă tratare cu aburi în stare alungită; prin aceasta firul se scurtează sub lungimea inițială, ceea ce denotă o încrêțire mai avansată a macromoleculelor.

Cercetarea ulterioară cu raze X a arătat că cele două spectre α și β , precum și forma supercontractată, se întîlnesc și la alte proteine de ex. la keratina din epidermă, la miosina și tropomiosina din mușchi și la fibrinogenul din sînge, ajungîndu-se la concluzia că aceste spectre reprezintă conformații tipice pentru o întregă grupă de proteine (colagenul dă însă un spectru de fibră diferit, v. pag. 452). În starea actuală a cunoștințelor noastre este extrem de probabil că formele β sînt construite din catene polipeptidice așezate paralel în planuri suprapuse (fig. 30), în timp ce formele α au conformația unor elice (fig. 33).

Conformația formelor β . a. Spectrul β -keratinei prezintă o perioadă de identitate de 6,6 Å, în sensul lungimii fibrei și două perioade, una de 4,6 Å și alta de 9,7 Å, în cele două direcții perpendiculare pe această direcție principală. Distanța de 6,6 Å este aceea a două resturi de amino-acizi, $-\text{NH} \cdot \text{CHR} \cdot \text{CO} - \text{NH} \cdot \text{CHR} \cdot \text{CO} -$, dintr-o catenă polipeptidică aproape complet extinsă (într-o catenă complet extinsă, această distanță ar fi de 7,23 Å). După Astbury (1933), catena polipeptidică are, în β -keratină, o conformație plană cu atomii următorii coplanari:



Conform acestui model, catenele polipeptidice, sînt orînduite paralel, formînd straturi sau foi plane, în care catenele sînt unite prin legături de hidrogen între grupele $\text{C}=\text{O}$ și $\text{N}-\text{H}$

(fig. 30). Distanța de 4,6 Å corespunde tocmai unei astfel de legături. (O confirmare importantă a fost găsită în spectrul fibrei sintetice poliamidice Nylon, în care de asemenea apare o distanță de 4,7 Å; structura mai simplă a acestei substanțe permite o interpretare mai sigură).

β -Keratina este construită dintr-un număr mare de foi plane ca aceea reprezentată în fig. 30, așezate paralel la distanțe de aprox. 10 Å. Cum toți amino-acizii care compun catena polipeptidică au configurația L, este ușor de văzut că atomii H și resturile R, de la grupele CHR,

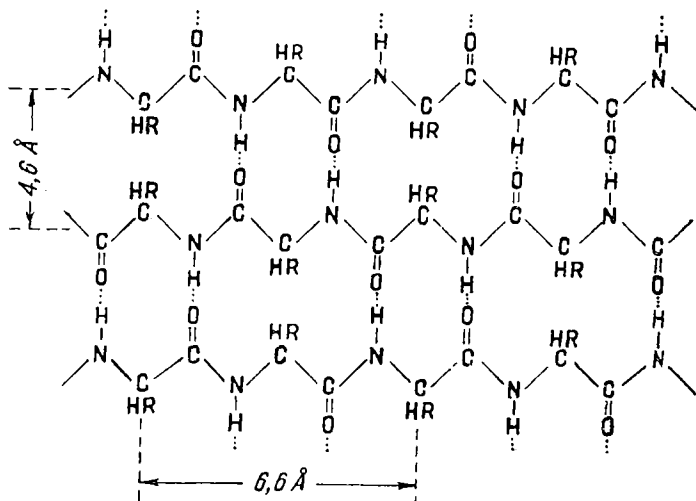


Fig. 30. Structura β keratinei (după Astbury).

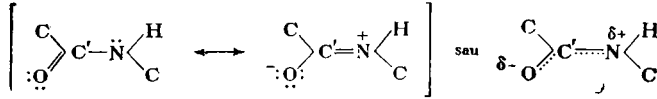
ies în afara straturilor de catene polipeptidice, și anume, alternativ, cind de o parte cind de alta a acestor straturi. Legăturile dintre aceste straturi paralele sînt realizate prin resturile R ale amino-acizilor. Între aceste resturi pot exista, în principiu, forțe de atracție electrostatică între grupele COO^- și NH_3^+ , legături de hidrogen între grupele HO alcoolice și fenolice ale hidroxi-amino-acizilor și legături van der Waals între catenele R nepolare ale monoamino-acizilor monocarboxilici. Fără îndoială că toate aceste forțe contribuie la stabilitatea fibrei. Mai este de observat că, în acest model al β -keratinei, catenele polipeptidice paralele sînt orientate alternativ în sens opus (orientare antiparalelă).

Dezvoltarea ulterioară a arătat că un astfel de model, cu catene polipeptidice complet extinse, nu coincide exact cu distanțele interatomice măsurate (în special cu distanța de 6,6 Å). În β -keratină catenele polipeptidice sînt, cu mare probabilitate, slab ondulate, în modul indicat mai departe.

b. Metoda utilizată de obicei pentru interpretarea spectrelor de raze X constă în a imagina o structură a moleculei cercetate și a calcula, cu ajutorul seriilor lui Fourier (I, pag. 61), pozițiile și intensitățile reflexiilor pe care o astfel de structură ipotetică ar trebui să le dea în spectrul de raze X. Dacă se obține o concordanță aproximativă între valorile calculate și datele experimentale se repetă operația, pe baza unei noi structuri modificate, pînă se ajunge la o concordanță bună.

Pentru aplicarea acestui procedeu, în cazul proteinelor, era necesar să se cunoască exact distanțele interatomice în grupele de atomi considerate. De aceea au fost măsurate distanțe interatomice deosebit de exact, de către Corey și Pauling, la diferiți amino-acizi și la câteva peptide sintetice anume: glicocolul, L-alanina, L-treonina, L-hidroxi-prolina, DL-serina, glicil-glicina, N-acetil-glicina și N,N'-diglicil-cistina. Pe baza acestor măsurători s-au putut calcula distanțele interatomice dintr-o catenă polipeptidică extinsă, plană (fig. 31).

După cum se vede, într-o asemenea catenă perioada de identitate este de 7,23 Å (pentru două resturi de amino-acid). Distanța C—N, de 1,47 Å are valoarea normală (este egală cu suma razelor covalente; I, pag. 66), în timp ce distanța C'—N, de 1,32 Å este mult mai scurtă, iar distanța C'—O, de 1,24 Å, este mai lungă decât suma razelor covalente, ceea ce indică conjugare (rezonanță) în sensul indicat de formulele următoare :



Această conjugare (analogă celei din amidelle simple; v. I, pag. 683) face ca toți atomii care constituie grupa peptidică să fie coplanari. Între atomii C și C' este însă posibilă rotația liberă.

c. Pe baza acestei cunoașteri adincite a distanțelor (și a unghiurilor) interatomice în peptide, s-a calculat un model nou pentru β-keratină, în care, spre deosebire de modelul descris mai sus, catenele polipeptidice nu sînt perfect plane, în care grupurile CHR ies din plan, alternativ de o parte și de alta („modelul straturilor încrețite”; Pauling și Corey, 1951—1953). În acest model nou (fig. 32), catenele polipeptidice sînt orientate toate în același sens (orientare paralelă). Acest model prevede o perioadă de identitate, în sensul axei fibrei, de 6,5 Å, în bună concordanță cu valoarea măsurată de 6,6 Å.

Conformația formelor α. O serie de modele mai vechi, plane, ale catenei polipeptidice în α-keratină dovedindu-se nesatisfăcătoare, vom descrie aici numai modelul eliocidal sau elicea α, după Pauling și Corey (1951), care redă cel mai exact măsurătorile cu raze X.

Modelul acesta a fost stabilit prin calcul, pornindu-se de la distanțele interatomice și unghiurile de valență stabilite pe calea indicată mai sus, de la planaritatea grupei amidice și de la posibilitatea rotației libere în jurul legăturii C—C'. Se admite că molecula adoptă conformația cea mai stabilă posibilă, prin intrarea în joc a unor forțe slabe între diferite porțiuni ale catenei polipeptidice.

Conform acestui model (fig. 33 și 34), catena polipeptidică, are forma unei scări în spirală, în care fiecare rest de amino-acid corespunde unei trepte; înălțimea fiecărei trepte, în acest model, este de 1,5 Å iar înălțimea unei spire este de 5,4 Å. În conse-

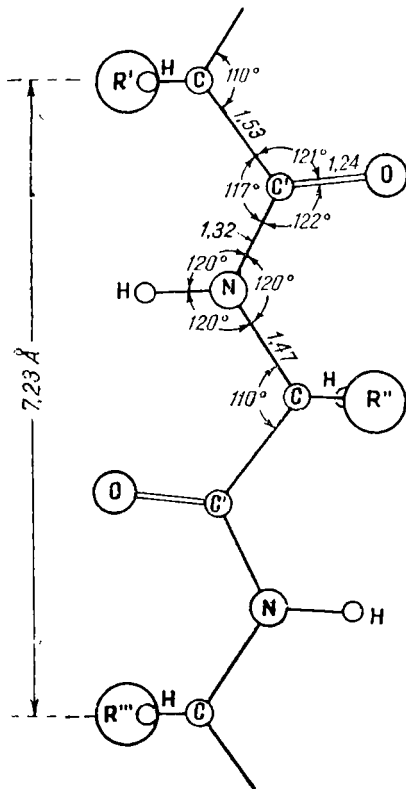


Fig. 31. O catenă polipeptidică complet extinsă.

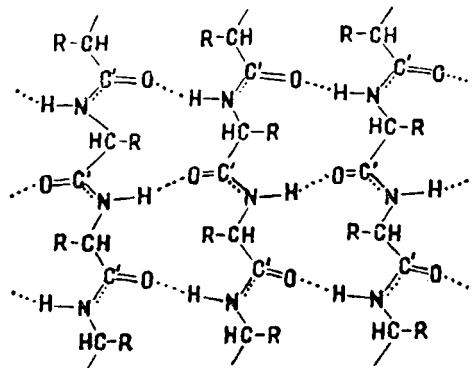


Fig. 32. Modelul straturilor încrețite ale β-keratinei (după Pauling și Corey).

cință, într-o spirală intră 3,7 trepte sau resturi de amino-acizi; după 18 trepte se întâlnește o treaptă exact în aceeași poziție ca aceea de la care s-a pornit. În acest model, grupa peptidică are configurație plană așa cum cere teoria, iar distanțele și unghiurile interatomice au aceleași valori ca în catena polipeptidică teoretică din fig. 31. Stabilitatea acestei construcții este de-

terminată de legăturile de hidrogen între grupele C=O și N-H aparținând unor spire suprapuse. Din cauza configurației L a amino-acizilor care compun elicea, ea are sensul unui șurub de stânga, iar resturile laterale R ale amino-acizilor sînt proeminente spre exterior. Diametrul elicei este de 10,5 Å. Modelul α -eliceoidal, fără tensiune, reprezintă conformația cu energie liberă minimă, deci cu stabilitate maximă, a catenei polipeptidice.

Verificarea experimentală a modelului α -eliceoidal (care constă, după cum s-a mai spus, în compararea reflexiilor de raze X calculate, cu cele măsurate efectiv) a reușit întâi, în mod strălucit, în cazul unei polipeptide sintetice, poli-L-glutamatul de γ -metil. În spectrul acestei polipeptide a fost măsurată o distanță de 1,5 Å, care corespunde unui rest de amino-acid, și care nu fusese încă observată, pînă la acea dată (Perutz, 1951). Această distanță, precum și distanța de 5,4 Å, au fost apoi observate și în alte polipeptide sintetice, dintre care unele compuse din amino-acizi diferiți. Aceste polipeptide pot fi transformate, reversibil, prin extindere în modifiacii avînd spectrul și deci și conformația de „straturi încrețite” ale β -keratinei.

În sfîrșit distanța de 1,5 Å a fost decelată și într-o serie de proteine fibroase naturale,

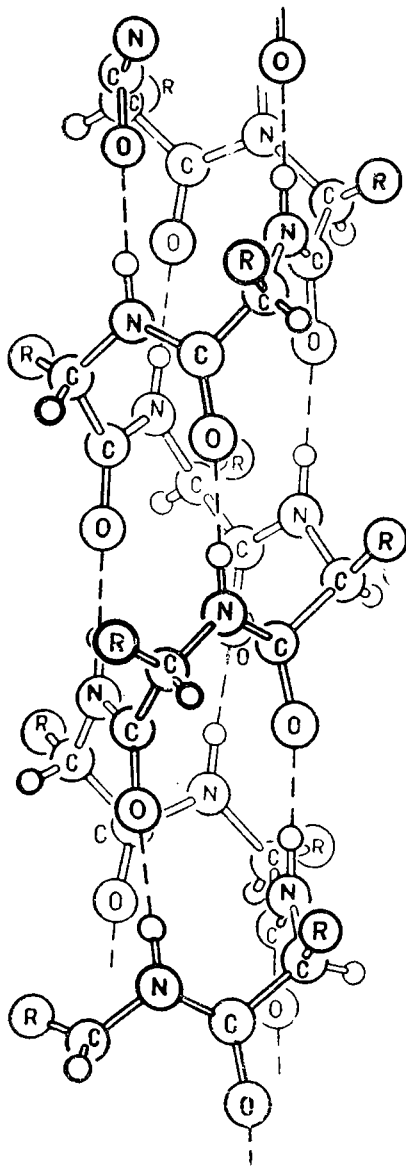


Fig. 33. Elicea α (modelul eliceoidal al α -keratinei, după Pauling și Corey).

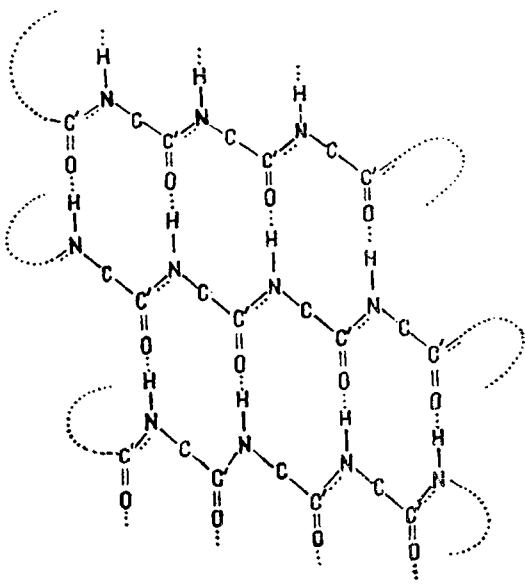


Fig. 34. Catena polipeptidică a elicei α desfășurată, pentru a scoate în evidență legăturile de hidrogen care determină stabilitatea ei.

ca miosina, tropomiosina, epidermina, fibrina și în fibre proteice naturale ca părul, fibrele musculare și flagele de bacterii (Perutz ; Astbury). În spectrul acestor proteine apare o distanță de 5,15 Å (mai scurtă decît valoarea teoretică de 5,4 Å ; cauza acestei discrepante nefiind încă lămurită). Deosebit de important este însă faptul că elicea α a fost identificată în spectrele multor proteine globulare ca : albumina din ser, hemoglobina, albumina din ou, lizozima, pepsina, insulina și edestina (Riley și Arndt, 1952). Este astăzi sigur că elicea α constituie conformația cea mai răspîndită între proteinele naturale, atît fibroase cît și globulare. Unele nepotriviri se explică poate (după Pauling) prin faptul că proteinele naturale sînt compuse din mai multe elice α , răsucite (cite 3 sau 7) în jurul unei axe comune, ca sîrmele unui cablu.

Să încercăm să ne facem o imagine despre conformația moleculei unei proteine globulare, cum este hemoglobina, despre care știm că este construită din elice α . Dacă toți cei cca. 540 amino-acizi ai acestei proteine (v. pag. 425) ar forma o singură elice α , aceasta ar avea o lungime de $540 \times 5,4/3,7 = 790$ Å. Lungimea moleculei de hemoglobină este însă de numai 57 Å. Această moleculă ar putea deci să fie construită din 13—15 fragmente, în formă de bastonașe, cu conformația α -elicoidală, de cca. 50 Å lungime, așezate paralel. Se știe însă că molecula hemoglobinei conține 5 sau 6 catene polipeptidice (pag. 435). Aceste catene ar avea deci lungimi de cca. 120—150 Å și ele nu pot încăpea în moleculă decît într-o formă îndoită în mai multe locuri. În momentul actual nu se știe dacă o asemenea îndoire a elicelor α este posibilă și în general nu se cunoaște modul cum sînt orînduite catenele sau elicele α în moleculele proteinelor globulare, nici cum sînt legate între ele fragmentele care compun molecula. Este însă sigur că moleculele proteinelor globulare au o arhitectură perfect ordonată, căci modificarea acesteia, prin denaturare, face să dispară însușirile specifice ale proteinelor.

Denaturarea proteinelor. Este un fapt de experiență curentă că, prin încălzire în soluție apoasă, proteinele trec brusc, la o anumită temperatură critică, într-o formă insolubilă. Această transformare numită *denaturare* constituie una dintre cele mai caracteristice reacții ale proteinelor. Un exemplu bine cunoscut este coagularea albușului de ou la încălzire.

Denaturarea proteinelor mai poate fi produsă, în afară de căldură (și de alte forme de energie, de ex. de lumină ultravioletă sau de presiuni mari) și cu ajutorul unor substanțe chimice. Se disting trei categorii de asemenea agenți de denaturare : substanțe care produc ionizare (acizi și baze), substanțe care denaturează proteinele la punctul lor izoelectric (uree, guanidină, salicilați, tiocianați și diferiți detergenți, ultimii acționînd în concentrații mici) și unii dizolvanți organici (alcool, acetona).

Dintre toate însușirile fizice ale proteinei native, aceea care suferă modificarea cea mai ușor de observat este solubilitatea. Încălzirea proteinei în soluție apoasă sau în soluții saline, la punctul izoelectric, duce la o precipitare totală. Dacă însă denaturarea proteinei are loc în prezența unui agent solubilizant, de ex. în prezența unui acid sau unei baze, proteina denaturată rămîne în soluție, și precipitarea are loc numai după aducerea pH -ului la punctul izoelectric. Proteinele denaturate nu pot fi obținute în stare cristalizată ; soluțiile lor au uneori viscozitate mai mare decît soluțiile proteinelor native respective.

A doua transformare caracteristică pe care o suferă proteinele prin denaturare este pierderea activității lor fiziologice (la proteinele avînd o asemenea activitate) și a specificității lor serologice (pag. 449). Așa de ex., enzimele, care după cum se va arăta în alt loc sînt proteine (v. și pag. 448) își pierd activitatea prin denaturare. Distrugerea bacteriilor și virusurilor, la sterilizarea termică, este o consecință a denaturării proteinelor pe care le conțin.

Multe proteine sînt hidrolizate mult mai ușor de enzimele proteolitice cînd se află în stare denaturată decît în stare nativă. Astfel, hemoglobina nativă de bou nu este digerată de tripsină, dar este hidrolizată ușor după denaturare. Pe de altă parte edestina (pag. 447) este digerată la fel de ușor de tripsină, în stare nativă și în stare denaturată.

În sfîrșit, prin denaturare se pun în evidență anumite grupe funcționale, care sînt mascate în proteina nativă. Astfel, grupele SH ale resturilor de cisteină nu dau reacția de culoare cu nitroprusiatul de sodiu și nu pot fi oxidate cu fericianură de potasiu, cînd aceste reacții sînt efectuate cu proteina nativă (de ex. cu albumina din ou sau cu virusul mozaicului tutunului), dar dau aceste reacții cantitativ cu proteinele respective denaturate.

Despre modificările pe care le suferă hemoglobina prin denaturare, v. și pag. 454.

Toate aceste modificări ale însușirilor unei proteine sînt interdependente; cînd apare una dintre ele pot fi observate și celelalte. Ele sînt simptomele aceleiași transformări a moleculei de proteină.

Unele proteine se denaturează deosebit de ușor, altele mai greu, în timp ce proteinele cu forme alungite, cum este caseina, sau cele degradate (gelatina) nu suferă denaturare.

Numeroase observații arată că denaturarea este reversibilă. Multe proteine, cum sînt hemoglobina, albumina din ser, proteinazele, tripsina și chimotripsina, denaturate și apoi păstrate în soluție la temperatură joasă, redobîndesc (eventual după îndepărtarea agentului de denaturare) toate proprietățile proteinei inițiale, ca solubilitate, spectru, facultatea de a cristaliza, mascarea unora dintre grupele SH și S—S și activitatea enzimatică. În cîteva cazuri s-a putut chiar studia echilibrul dintre proteina nativă și proteina denaturată. În alte cazuri se produc însă, după denaturare, transformări mai profunde ale moleculei, care fac imposibilă revenirea la starea inițială. (Astfel este ireversibilă denaturarea albușului de ou.)

Studiul termodinamic și cinetic al denaturării arată caracterul cu totul neobișnuit al acestui proces. Din studiul echilibrelor (Kunitz), cit și prin măsurători directe (Kistiakowsky), s-a stabilit că denaturarea este o reacție endotermă cu $\Delta H = 85$ kcal/mol la pepsină, 67 kcal/mol la tripsină și 57 kcal/mol la o proteină izolată din soia (un inhibitor specific al tripsinei). Admițînd de ex. că în pepsină (gr. mol. 35 000) sînt conținute 300 resturi de amino-acizi se calculează o căldură de reacție pentru un rest de amino-acid, de cca. 0,3 kcal. Este deci probabil că în reacția de denaturare se rup multe legături slabe. (Pentru ruperea unei legături de hidrogen sînt necesare cca. 5 kcal; deci fie nu se rup toate legăturile de hidrogen din moleculă, fie se formează altele noi, măsurîndu-se numai diferența).

Cunoscîndu-se constanta de echilibru, K , a transformării proteinei native, N , în cea denaturată, D , se pot calcula, cu ajutorul unor cunoscute ecuații termodinamice (I, pag. 114—116), energia liberă de reacție, G , și entropia de reacție (la inhibitorul tripsinei, după Kunitz) :

Temperatura, °C	30	35	40	45	47	50
$K = [D]/[N]$	0,010	0,042	0,220	0,870	2,03	4,35
$\Delta G = -RT \ln K$ (cal/mol)	2700	1920	950	87	-450	-950
$\Delta S = \frac{\Delta H - \Delta G}{T}$ (cal/grd.mol)	180	180	180	180	180	180

După cum se vede, $K=1$ și deci $\Delta G=0$, la cca. 46° . Cînd temperatura crește, echilibrul se deplasează spre proteina denaturată, reacția de denaturare fiind endotermă. Forța motrice a reacției pare deci să fie entropia mare de reacție, (180 cal pe grad și mol), care indică o trecere a sistemului de la o stare ordonată, la o stare dezordonată.

Cînd se ridică temperatura cu 10° , viteza reacției de denaturare crește de cca. 600 ori (un coeficient de temperatură cu totul anormal față de coeficientul reacțiilor chimice obișnuite, care este 2—3). Energia de activare este deci foarte mică (55 kcal pentru o macromoleculă de cca. 300 resturi de amino-acizi, adică cca. 0,2 kcal pentru un rest de amino-acid).

Din faptele menționate mai sus rezultă că proteinele (denaturabile) pot exista într-o formă nativă și una denaturată, deosebindu-se prin solubilitatea lor și prin alte însușiri. Trecerea din forma nativă în cea denaturată are loc fără ruperea unor legături peptidice și nici a autor covalențe. Studiul energetic duce la concluzia că denaturarea este cauzată de ruperea unui număr mare de legături slabe, care ar putea fi legături ionice, legături de hidrogen sau forțe van der Waals. Totodată se produce o schimbare importantă în conformația moleculei și anume aceasta trece de la forma globulară la o formă mai extinsă (Wu, 1931; Anson; Astbury). Se credea înaintea că denaturarea constă în trecerea proteinei de la conformația globulară la o conformație de felul celei reprezentate de modelul vechi al β -keratinei (pag. 438). Astbury și elevii săi au arătat (1935) că o serie de proteine globulare pot fi transformate prin denaturare într-o formă fibroasă, prezentînd un spectru de raze X asemănător cu acela al β -keratinei. Este însă mai probabil (după Pauling, 1953) că denaturarea modifică numai arhitectura complexă, încă necunoscută, a proteinei globulare, fără însă a modifica forma α -elicoidală. Trecerea acesteia în forma β este un fenomen secundar ce se produce uneori după denaturarea propriuzisă ca rezultat al unei acțiuni mecanice de întindere a catenelor. Creșterea viscozității (observată de ex. la denaturarea cu uree) este datorită fie unei modificări a solvătării (înlocuirea apei cu uree), fie unei asociații de elice α , fie ambelor acestor cauze.

Concluzia celor de mai sus este că o interpretare mai amănunțită a fenomenului denaturării nu va fi posibilă decît atunci cînd conformația proteinelor globulare va fi mai bine cunoscută.

Reacții de recunoaștere și dozare. Proteinele pot fi recunoscute prin diferite reacții de culoare :

Reacția biuretică : culoare violetă sau albastru-violetă ce apare la tratarea unei soluții puternic alcalice de proteină, cu cîteva picături dintr-o soluție de sulfat de cupru. Este singura reacție a legăturii peptidice, fiind dată de toți compușii care conțin mai multe grupe CO—NH, inclusiv biuretul (I, pag. 707). Culoarea se datorește fără îndoială formării unui complex intern. Sensibilitatea reacției este mică.

O serie de reacții de culoare sînt determinate de catenele laterale ale anumitor amino-acizi din proteină. Următoarele patru reacții se datoresc resturilor fenolice ale tiroinei :

Reacția Pauli : culoare roșie ce apare la tratarea proteinei, în soluție alcalină, cu acid sulfanilic diazotat (cuplare).

Reacția xantoproteică : culoare galbenă ce se observă la tratarea cu acid azotic concentrat, la rece sau la cald (nitrare). Culoarea se intensifică la adăugare de hidroxid alcalin (formare de nitro-fenoxizi; v. pag. 15).

Reacția Millon : precipitat (coagulat) roșu ce se formează la încălzirea proteinei cu o soluție de nitrat mercuric, în acid azotic conținînd puțin acid azotos.

Culoarea albastră a soluțiilor bazice de fosfor-molibdați se datorește de asemenea resturilor de tirozină (reducere).

Resturile de indol, ale triptofanului, determină următoarele două reacții ale proteinelor :

Reacția Ehrlich : colorație violetă cu o soluție clorhidrică de *p*-dimetilamino-benzaldehidă.

Reacția Adamkiewics-Hopkins : culoare violet-albastră, la tratare cu acid sulfuric conc. conținând o urmă de acid glioxilic.

Resturile de arginină ies în evidență prin colorația roșie intensă ce apare la tratare cu hipoclorit de sodiu și α -naftol (*reacția Sakaguchi*).

Sulfurul din cisteină și cistină se recunoaște prin precipitatul negru de sulfură de plumb ce se formează la fierberea proteinei cu acetat de plumb, în soluție alcalică.

Reacțiile de precipitare ale proteinelor se utilizează mult pentru a îndepărta proteine nedorite din lichide biologice ce urmează a servi în analiza altor componente (defecare). Proteinele sînt precipitate, din soluțiile lor, de sărurile multor metale grele (Cu, Pb, Hg, Fe, UO_2), de unii acizi organici (trichlor-acetic, salicil-sulfonic și picric), de compuși coloizi (acid wolframic, tanin, hidroxid feric) și de unii acizi anorganici complexi (acizii fosfor-molibdenic, fosfor-wolframic și fero-cianhidric). De cele mai multe ori, acești reactivi produc și o denaturare ireversibilă a proteinei.

Dozarea proteinelor se face de obicei prin determinarea azotului total, după Kjeldahl. Ca substanță inițială în această analiză se pot utiliza precipitatele proteinelor cu reactivii de precipitare descriși mai sus. Grupele NH_2 libere din proteine se dozează prin metoda van Slyke (pag. 386).

Proteinele naturale sînt optic active și anume sînt toate levogire, deși amino-acizii, din care sînt compuse, sînt unii dextrogiri, alții levogiri.

Din biochimia proteinelor. 1. Asimilația și sinteza proteinelor. Se găsesc proteine în fiecare celulă vie. Pentru sinteza lor, respectiv a amino-acizilor care le compun, plantele se folosesc de combinații anorganice ale azotului, amoniac și nitrați, pe care le extrag din sol. Unele viețuitoare inferioare, bacteriile de sol, pot folosi chiar azotul molecular.

Tabela 17

Conținutul aproximativ în proteine al câtorva materiale animale și vegetale

Carne de bovine	19%	Griș ; făină integrală	13,8%
Oase (anhidre)	30	Griș ; făină cernută	10,8
Piele (anhidră)	95	Porumb	8
Coarne, gheare, păr, mătase	90—100	Orez	8
Produse animale : sînge	20	Fasole Soia	36
lapte	3	Ciuperci (anhidre)	30
ouă de păsări	12	Spanac (anhidru)	25

Animalele nu au facultatea de a asimila combinațiile anorganice ale azotului, ci sînt nevoite să utilizeze proteinele de origine animală sau vegetală, conținute în hrana lor. Proteinele nu pot fi însă întrebuințate ca atare ci sînt hidrolizate, în timpul digestiei, după cum s-a arătat (pag. 427), pînă la amino-acizi. Aceștia difuzează prin peretele intestinului în sînge și servesc apoi celulelor pentru sinteza proteinelor proprii ale organismului. Numai datorită acestui mecanism, fiecare celulă își poate construi proteina ei specifică.

În tabela de mai sus este indicat conținutul în proteine al câtorva materiale animale și vegetale.

Organismul animal nu are puțința de a-și constitui rezerve de proteine, cum depune rezerve de grăsimi sau de hidrați de carbon. Excesul de amino-acizi, conținut în hrană, este degradat prin același mecanism care servește și la degradarea normală a unei părți din proteina proprie, anume prin desaminare (v. pag. 392) în ficat; amoniacul rezultat este eliminat ca uree (v. pag. 408), prin urină. În cazul când hrana nu conține amino-acizii necesari (calitativ și cantitativ), sau, în intervalul de timp dintre două digestii, se produce o reconstrucție a proteinelor organismului. Unele dintre ele, de ex, acelea ale musculaturii, sînt degradate pînă la amino-acizi, care sînt folosiți pentru sinteza altor proteine. Degradarea, probabil și reconstrucția, au loc sub influența enzimelor și sînt reacții normale și permanente ale organismului. Ele se observă, deosebit de bine, în unele împrejurări excepționale, de ex. în organismul înfometat: acesta nu încetează de a secreta lapte.

2. Organismul animal nu poate sintetiza decît anumiți amino-acizi; alții provin din proteinele hranei, după cum s-a arătat înainte (pag. 391). De aceea nu este suficient ca hrana animalelor să conțină o anumită cantitate de proteine (un anumit procent de azot), ci acestea trebuie să cuprindă o cantitate suficientă din fiecare amino-acid esențial. Proteinele din lapte, carne, pește, ouă, creier, serum, fibrina, soia și din embrionul de grîu conțin amino-acizii esențiali, în proporție adecvată; aceste proteine pot fi înlocuite unele prin altele fără niciun inconvenient. În schimb hemoglobina, gelatina și multe proteine din vegetale (v. zeina pag. 447) sînt deficiente în unul sau altul dintre amino-acizii esențiali (v. tabela pag. 391). Folosirea exclusivă, în alimentație, a acestor proteine duce la tulburări grave (de ex. tulburări nervoase la șobolani cînd lipsește valina). Lipsa amino-acizilor esențiali din proteinele hranei se manifestă spectaculos la animalele tinere a căror creștere încetează sau este încetinită. Simptomele de deficiență dispar dacă se completează dieta cu lapte.

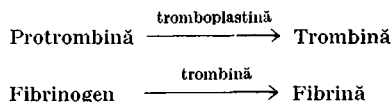
Proteine mai importante. S-a schițat mai sus (pag. 418) o clasificare a proteinelor, în *proteine solubile* și *proteine insolubile* sau *scleroproteine*. O a treia clasă vastă este aceea a *proteidelor* (proteine conjugate) care sînt combinații între o proteină și o componentă neproteică, așa-numita *grupă prostetică*. Acestea sînt mai apropiate, prin proprietățile lor, de proteinele solubile.

Proteine solubile. 1. *Albumine și globuline animale.* Proteinele din aceste două clase, mult răspîndite în natură, apar adesea împreună și se diferențiază greu unele de altele. *Albuminele* se definesc de obicei ca proteine solubile în apă curată și în soluții diluate de acizi, baze sau săruri, iar *globulinele* ca proteine solubile numai în asemenea soluții de electroliți. La rîndul lor globulinele se divid în *euglobuline*, mai greu solubile, și *pseudoglobuline*, mai ușor solubile. S-a arătat înainte (pag. 419) că variind metoda de separare se obțin fracțiuni diferite.

Proteinele din sînge. Sîngele este o suspensie a unor corpuscule mari, vizibile la microscop, globulele albe și roșii, într-un lichid omogen numit *plasmă*. Globulele roșii conțin toată proteina colorantă roșie, hemoglobina (v. pag. 620). Plasma conține în soluție *fibrinogenul*, *globuline* și *albumine*. Lichidul rămas după îndepărtarea globulelor și a fibrinogenului se numește *serul sanguin*.

Coagularea singelui se datorește transformării fibrinogenului într-un gel ireversibil, *fibrina*. Procesul acesta, deși mult studiat, nu este cunoscut încă în toate amănunțele. Transformarea fibrinogenului în fibrină este catalizată de o enzimă, *trombina*. Aceasta ia naștere dintr-un

precursor, *protrombina*, sub influența unui promotor, *tromboplastina* (nume vechi *trombokinază*). Coagularea singelui are deci loc în două stadii :



Tromboplastina este conținută în globule de un tip special, trombocitele, din care se liberează numai când sînt vătămate vasele sanguine. Tromboplastina își produce efectul numai în prezența ionilor de calciu. Prin precipitarea acestora cu ioni de oxalat sau de fluorură, coagularea singelui nu mai are loc.

Fibrinogenul este dizolvat în plasma sanguină, în concentrație de numai 0,2–0,4%. Fenomenul coagulării este mult asemănător unei denaturări, prin care fibrinogenul, o proteină corpusculară, trece în fibrină, o proteină fibroasă. Fotografiiile cheagului de singe, cu microscopul electronic, arată că el este compus din fibre formînd o rețea rară, ce ocupă tot volumul inițial al singelui și include tot lichidul. Prin agitare cu o vergea de sticlă, cheagul poate fi redus la cca. o sutime din volumul singelui coagulat. Anumite indicii sugerează că macromoleculele sînt unite în fibrină prin electrovalențe în trei grupe acide și bazice. Atît fibrinogenul cît și fibrina dau spectre de raze X de tipul elicelor α .

Globulinele din ser pot fi separate prin electroforeză, după cum s-a arătat la pag. 420. Nu se poate afirma cu certitudine că fracțiunile obținute prin această metodă sînt proteine unitare, căci prin metoda ultracentrifugării se obțin fracțiuni puțin diferite și, în general, s-a observat că pe măsură ce se perfecționează metodele de separare ale proteinelor se obțin din ce în ce mai multe fracțiuni. Unele fracțiuni ale albuminei din ser conțin o glicoproteidă. Pe de altă parte compoziția proteinelor din ser nu este constantă. Studiul reacțiilor imunologice a arătat că în serul unui animal se pot forma numeroase proteine noi, ce nu există în serul altor indivizi din aceeași specie. S-a stabilit că proteinele de acest tip, *anticorpii*, alcătuiesc fracțiunea γ -globulinelor (v. pag. 420 și pag. 449). În unele maladii se constată, prin electroforeză, o modificare a compoziției proteinelor din ser. După cum se vede, proteinele din ser sînt un amestec extrem de complex.

Proteinele din mușchi. Mușchii vertebratelor conțin 15–20% proteine. Acestea se împart în proteine insolubile, cu funcțiune structurală, și proteine solubile, dintre care unele au funcțiune contractilă iar altele enzimatică. Cercetările cu microscopul electronic au arătat că fibrila musculară are forma unui tub, cu diametrul de 0,1 μ m, divizat prin pereți transversali în compartimente de 1 μ lungime, care conțin o soluție de proteine (probabil enzime), săruri anorganice și metaboliți. Paralel cu axa fibrilei se observă ștreanguri de profolibrile, compuse din proteine fibrilare, groase de cca. 15 Å, străbătînd mai multe compartimente. Toate aceste proteine pot fi extrase cu soluții saline, în care sînt solubile. Cercetarea mai veche a arătat prezența a patru componente : *miogenul*, *miosina*, *globulina X* și *stroma musculară*. Recent au mai fost descoperite alte două : *tropomiosina* (Bailey) și *actina* (Szent-Györgyi).

Miogenul este un amestec de cel puțin trei proteine, cu caracter de albumine și globuline. Miogenul conține enzimele esențiale ale mușchiului : fosforilaza, fosfoglucomutaza, aldolaza și dehidraza fosfatului de glicerinaldehidă.

Miosina și actina sînt, cu mare probabilitate, proteinele care asigură funcțiunea contractilă a mușchiului. Tropomiosina este o proteină unitară (v. și pag. 441), cu greutatea moleculară 130 000 sau 65 000 (v. și pag. 431). Este probabil că miosina este un polimer al tropomiosinei. Actina formează cu miosina un compus, care joacă probabil un rol esențial în contractia mușchiului.

Dacă se presează o soluție salină de miosină, printr-un orificiu fin, în apă curată, această proteină se precipită sub formă de fibre, care arată un spectru identic, pînă în cele mai mici amănunte, cu al α -keratinei, iar după alungire, cu al β -keratinei. Spectrul α -keratinei a putut fi decelat și în mușchiul nevătămat. Cu ajutorul microscopului electronic se observă, la suspensiile de miosină în soluții saline, prezența unor fibrile de 50–250 Å diametru și lungimi ajungînd pînă la 15 000 Å. Miosina este deci fără îndoială un agregat neunitar (polidispers). Suspensiile acestea arată o puternică birefringență la curgere (pag. 433), dovadă că macromoleculele miosinei au conformație filiformă.

Contractia musculară a fost atribuită unei treceri a miosinei de la forma α la forma supercontractată (Astbury) sau de la forma β la forma α (Pauling și Corey). Dovezile experimentale prezentate pînă astăzi nu sînt concludente, este însă extrem de probabil că fenomenul contractiei

musculare se bazează pe o modificare a configurației macromoleculor. În contractia musculară se petrec schimburi ionice și anume ionii de potasiu, care se găsesc în mușchii în repaus într-o formă nedializabilă, devin dializabili după contractie. Miozina acționează ca o enzimă asupra acidului adenosin-trifosforic, din care detașează un ion de fosfat, transformându-l în acid adenosin-difosforic (N. M. Liubimova și V. A. Engelhardt, 1939). Reacția aceasta este, cu mare probabilitate, o fază a procesului de transformare a energiei chimice în energie mecanică, în mușchi, cunoscută fiind natura „bogată în energie” a legăturii restului de fosfat în acidul adenosin-trifosforic (v. pag. 255 și „Acidul adenosin-trifosforic”).

Alte albumine și globuline animale. Proteinele principale din albușul de ou sînt : o albumină (*ovalbumina*), o globulină, o flavoproteină (*conalbumina*) și o mucoidă (*ovomucoida*; v. pag. 454). Aceasta din urmă este responsabilă pentru însușirea albușului de ou de a „trage fire”. Albumina din ou cristalizează deosebit de ușor (pag. 420), dar este dovedit, prin electroforeză, că ea este un amestec de mai multe proteine.

Principala proteină din lapte este o fosfoproteină, *caseina* (pag. 453). Filtratul rămas după precipitarea acesteia, zerul, conține *lactalbumină* și *lactoglobulină*. Ultima se obține ușor în stare cristalizată (β -*lactoglobulină*) și, de aceea, a fost mult studiată; pare să fie un compus unitar.

Au mai fost izolate și alte proteine de tipul albuminelor și globulinelor, din diverse lichide din organism și prin extracție din organe.

2. *Proteine vegetale.* Globulinele vegetale sînt mult răspîndite în natură, alături de albumine. Vom menționa globulinele din semințele oleaginoase, cum sînt : *edestina* din cîneapă, *excelsina* din nuca braziliană, *amandina* din migdale și *corilina* din alune, apoi globulinele din leguminoase, de ex. : *faseolina* din fasole, *legumina* din mazăre, precum și globulinele din cartofi, tomate, spanac etc. Toate au configurații globulare; soluțiile lor au viscozitate mică și coagulează mai greu decît globulinele animale.

Proteine din cereale. Însușirea grîului de a da o făină panificabilă se datorește caracterului special al proteinelor din endospermul, bogat în amidon, al semințelor acestei cereale. Proprietățile lipicioase, elastice, ale acestor proteine dau aluatului facultatea unică de a reține bioxidul de carbon format în cursul fermentației, ceea ce duce la structura spongioasă, bine cunoscută, a plîinii.

Proteina din grîu, *glutenul* (care mai conține hidrați de carbon și lipoide) se obține prin frămîntarea făinei într-un curent de apă; aceasta antrenează granulele de amidon, lăsînd glutenul sub forma unei mase lipicioase, cu aspectul cauciucului. Spre deosebire de celelalte proteine vegetale, glutenul este insolubil în apă și în soluții saline. Cercetarea clasică a glutenului (Osborne, 1907) a dus la concluzia că el este un amestec de două proteine : *glutenina* și *gliadina*. Cea din urmă este (singura proteină) solubilă în alcool de 70% și poate fi astfel separată de glutenină. Glutenina este solubilă în hidroxizi alcalini foarte diluați și poate fi precipitată din soluție prin acidulare. S-a stabilit mai tirziu că aceste două fracțiuni nu sînt nicidecum proteine unitare, ci amestecuri complexe. Cum separarea completă a acestor proteine nu a fost încă efectuată, este necesar a menține provizoriu vechea clasificare.

Gliadina din grîu se distinge prin conținutul ei mare în acid glutamic (40% la gliadina grîului). Grupele COOH din resturile de acid glutamic sînt amidificate, așa că gliadina, spre deosebire de glutenină, nu este o proteină acidă.

Cel mai bine au fost studiate gliadinele (numite și *prolamine*) din diferite cereale, de ex. *hordeina* din orz (*Hordeum vulgare*) și *zeina* din porumb (*Zea mais*). Aceste proteine sînt incomplete din punct de vedere alimentar. Astfel zeina nu conține lizină și este săracă în triptofan (v. tabela pag. 391). De aceea folosirea porumbului (care nu conține glutenină) ca aliment unic duce la turburări grave (complicate uneori și prin lipsa nicotinamidei; v. acolo). Gluteninele au o valoare alimentară aproape întreagă. În consecință orezul (care nu conține o gliadină) este un aliment mai valoros decît porumbul.

3. *Proteine bazice din nucleoproteide.* Protaminele se găsesc legate de acizii nucleici, ca săruri, în sperma peștilor. După specia zoologică se disting : *salmina* din somon (*Salmo salar*), *clupeina* din hareng (*Clupea harengus*) și *scombrina* din scrumbie (*Scomber scomber*) (Kossel). Protaminele au greutatea moleculare mici și compoziții simple. Astfel, *salmina* are

greutatea moleculară 8000 și conține 40 molecule de arginină, 7 de serină, 4 de prolină, 3 de glicocol, 2 de valină și câte una de izoleucină și alanină. Alte protamine au o compoziție mai complicată, conținând, în afară de arginină, proporții mari dintr-un alt amino-acid bazic, histidina. Din cauza acestui conținut mare de amino-acizi bazici, protaminele sînt puternic bazice, formînd carbonați cu bioxidul de carbon din aer. Sulfatii lor sînt neutri și solubili în apă caldă. Nu sînt denaturabile și nu sînt hidrolizate de pepsină (fiindcă nu conțin tirozină și fenil-alanină, v. pag. 428).

Histonele, de asemenea bazice, au o compoziție mai complicată și o greutate moleculară mai mare decît protaminele, apropiindu-se de proteinele obișnuite. Bazicitatea este determinată, și la aceste proteine, de un procent mare de arginină. În apă sînt solubile și precipitabile cu amoniac; la încălzire coagulează numai în prezența electroliților și numai parțial. Sînt hidrolizate de pepsină. Histonele se găsesc în nucleeele celulelor, combinate, ca și protaminele, cu acizi nucleici sub formă de nucleoproteide (se obțin cel mai ușor din organe bogate în nucleu, cum este glanda timus).

4. *Proteine cu activitate fiziologică specifică.* În organismele vii se găsesc nenumărate proteine cu însușiri specifice, ce joacă un rol însemnat în procesele fiziologice. Multe dintre ele sînt ușor solubile iar soluțiile lor au viscozitate mică. Aceste proteine au conformație corpusculară. Existența lor a fost observată întîi prin activitatea lor; multe dintre ele au fost apoi izolate pure, cristalizate. Solubilitatea lor corespunde globulinelor (pot fi extrase cu soluții saline); ele sînt ușor denaturabile. Altele dimpotrivă au greutatea moleculară mică și sînt relativ rezistente la încălzire. După activitatea lor fiziologică, aceste proteine se împart în mai multe clase.

a. *Enzimele.* Catalizatorii organici produși de celulele vii, enzimele au caracter de globuline (v. și pag. 445). Din cauza marelor importanțe vor fi tratate într-un capitol special.

b. *Hormonii* sînt, după cum se știe, produși de secreție internă ai unor glande sau țesuturi și au, în concentrație foarte mică, rolul de regulatori ai anumitor funcțiuni din organismul animal. Unii hormoni au o structură neproteică, ca de ex. adrenalina (pag. 360) și hormonii sexuali (v. acolo); alții sînt proteine (proteohormoni).

Tireoglobulina (gr. mol. 630 000), proteina conținînd iod (0,6%) din glanda tiroidă, este considerată astăzi mai de grabă ca un purtător sau antrenant al hormonului tiroidian, *tiroxina*, decît ca hormonul însuși. Despre modul de formare al tiroxinei și despre funcțiunea ei în organism s-a vorbit în alt loc (pag. 403).

Insulina, hormonul secretat de anumite părți ale pancreasului numite insulele lui Langerhans, a fost izolată pură (Banting și Best, 1922) și apoi cristalizată (Abel, 1925). Despre greutatea moleculară și despre marea tendință spre asociere a insulinei s-a vorbit în alt loc (pag. 431), de asemenea despre structura ei, astăzi exact cunoscută (pag. 434). Sub influența acizilor, insulina suferă denaturare, dar bazele regenerează forma inițială, fiziologic activă. Agenții care desfac legăturile S—S denaturează însă insulina ireversibil. Insulina formează compuși cu metalele bivalente; compusul cu zinc, care se izolează de obicei din organism, are o mare tendință de a cristaliza. Insulina este digerată de pepsină și de chimotripsină; tripsina cristalizată nu micșorează însă decît puțin activitatea hormonală a insulinei. Insulina nu funcționează ca un antigen

cind este injectată în animale de alte specii. Din acest punct de vedere insulina nu este deci specifică și, grație acestei însușiri, ea poate fi folosită ca medicament injectabil.

Injectată, insulina provoacă o scădere a concentrației glucozei din sânge. În doze prea mari, micșorează concentrația glucozei sub limita normală (pag. 361), provocând o stare de comă, ce dispare imediat prin injectare de glucoză. Aplicată la bolnavi de diabet, insulina reduce la normal concentrația glucozei din sânge, face să dispară glucoza din urină și producerea de acid acetic și de acetonă (acidoză; I, pag. 671). Efectele acestea sînt însă trecătoare, de aceea tratamentul cu insulină trebuie continuat fără întreruperi.

Menținerea concentrației glucozei în sânge la nivelul normal este rezultatul acțiunii antagoniste a mai multor hormoni. Insulina provoacă depunerea de glicogen (pag. 257) în ficat, pe socoteala glucozei din sânge. *Hormonul diabetogen*, produs de lobul anterior al hipofizei, tinde dimpotrivă să solubilizeze glicogenul, mărind concentrația glucozei în sânge. Maladia numită diabet, care se caracterizează tocmai prin mărirea concentrației glucozei în sânge (glicemie), eliminare de glucoză prin urină (glucozurie) și depunere redusă de glicogen în ficat, poate fi datorită fie unei producții insuficiente de insulină, fie unei producții excesive de hormon diabetogen. S-a mai observat că extractele de hipofiză conțin un factor care inhibează acțiunea hexokinazei, activitatea acestui factor fiind suprimată de insulină. Hexokinaza fiind enzima care catalizează fosforilarea glucozei (pag. 257), inhibarea hexokinazei oprește atât formarea glicogenului cit și degradarea normală oxidativă a glucozei. Formarea acidului acetic și a acetonei, în organismul diabetic, se explică astfel prin această turburare a metabolismului normal al hidraților de carbon. Nu este încă stabilit dacă acest factor anti-hexokinază și hormonul diabetogen sînt una și aceeași substanță. Sînt și alți hormoni care influențează concentrația glucozei în sânge. Astfel adrenalina și ACTH provoacă o mărire a concentrației glucozei, dar efectul acestor hormoni este trecător. De asemenea hormonii corticali acționează ca antagoniști ai insulinei.

Hormonii hipofizei. Printre hormonii de natură proteică joacă un rol deosebit hormonii produși de hipofiză, o glandă în greutate de cca. 0,7 g, situată la baza creierului. Mulți dintre hormonii hipofizei au rolul de a dirija funcțiunea altor glande cu secreție internă din organism. *Hormonii produși de lobul posterior* al hipofizei au o triplă acțiune hormonală: excitarea contractililor uterului, mărirea presiunii arteriale și mărirea diurezei, adică a cantității de urină secretată de rinichi. Primul dintre aceste efecte este produs de *oxitocină*, o octapeptidă a cărei formulă exactă a fost stabilită și a cărei sinteză a fost realizată recent (pag. 415). *Vasopresina*, hormonul ce reglează presiunea arterială are o structură mult asemănătoare oxitocinei.

Hormonii lobului anterior al hipofizei, izolați și exact caracterizați pînă astăzi, sînt: *hormonul creșterii*, *hormonul tireotrop* (stimulant al glandei tiroide), *hormonul adrenocorticotrop* (ACTH) (stimulant al producției hormonilor scoarței glandei suprarenale), *hormonul lactogen* (prolactina) (care stimulează producția laptelui în glanda mamară) și cei doi *hormoni gonadotropi*. Unul dintre aceștia stimulează formarea foliculului în ovar, celălalt formarea carotinoizidelor în ovar (luteinizarea); acest hormon din urmă acționează și asupra celulelor interstițiale din glanda sexuală masculină. Un alt hormon gonadotrop, *gonadotropina corionică*, este produs de placentă, în cursul sarcinii, și se găsește în urină (nume vechi: prolan) (testul Aschheim-Zondek pentru recunoașterea sarcinii). Toți acești hormoni se separă prin precipitare fracționată cu sulfat de amoniu (pag. 419).

Hormonii lobului posterior al hipofizei sînt peptide cu molecule relativ mici; hormonii lobului anterior par dimpotrivă să aibă greutatea moleculelor mari. Hormonii gonadotropi conțin hidrați de carbon și sînt deci glicoproteide.

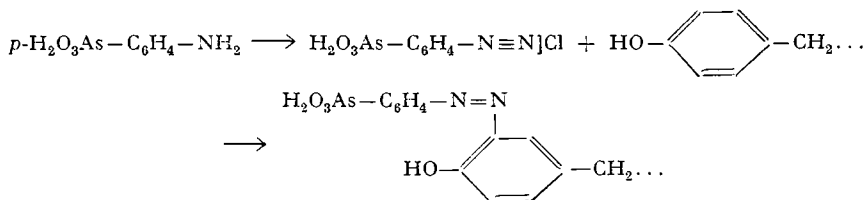
c. Proteine responsabile de reacțiile imunologice. Se știe de mult că pacienții vindecați după infecții cu bacterii sau virusuri sînt imuni, un timp mai lung sau mai scurt față de noi infecții prin aceiași germeni. Imunitatea se datorește apariției, în serul sanguin, a unor substanțe care au facultatea de a precipita, a dizolva sau a facilita atacarea prin fagocite a germenilor respectivi. Aceste substanțe se numesc după Paul Ehrlich, *anticorpi*; substanțele care cauzează formarea anticorpilor se numesc *antigeni*. Nu numai bacteriile și virusurile ci orice proteină poate funcționa ca antigen. Bacteriile sînt antigeni complexi, dînd naștere de obicei mai multor anticorpi.

Antigenii produc imunitate, în serul unui animal, numai cînd sînt introduși parenteral (adică prin injecție), evitîndu-se calea tubului digestiv, în care ei sînt hidrolizați de enzime. Chiar unele substanțe simple, ca iodul și clorura de picroil, funcționează ca antigeni cînd sînt introduse parenteral. Cum aceste substanțe reacționează ușor cu proteinele *in vitro*, este probabil că ele reacționează astfel și *in vivo*, dînd naștere unor proteine modificate, cu acțiune de antigeni

specifici. Hidrații de carbon și lipoidele nu sînt antigeni ca atare, ci numai în măsura în care ei se leagă de proteine (v. pag. 33i).

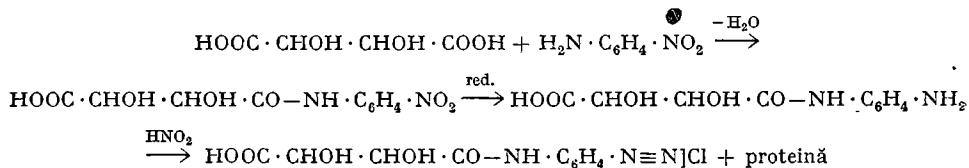
Proteinele sînt antigeni *specifci*: anticorpii ce iau naștere la injectarea unei proteine streine nu dau precipitate decît cu acea proteină. Așa de ex., hemoglobina de om produce în serul de iepure un anticorp, care precipită cu hemoglobina de om, dar nu precipită cu hemoglobina de bou. Numai în cazul cînd speciile animale sînt înrudite, anticorpii nu se mai diferențiază: proteinele din serul de cal produc în serul de iepure un anticorp care precipită și cu proteinele din serul de măgar. Pe de altă parte mioglobina de bou determină formarea unui anticorp care nu precipită cu hemoglobina aceluiași animal; cum ambele substanțe conțin hem, este evident că specificitatea nu este determinată de acesta, ci de porțiunea proteică a moleculei. Proteinele pierd calitățile lor antigenice prin denaturare sau prin hidroliză parțială cu enzime proteolitice. Gelatina nu are însușiri antigenice fiindcă moleculele ei sînt mult degradate, iar insulina probabil pentru că moleculele ei sînt prea mici.

Specificitatea antigenică nu este determinată de molecula de proteină întreagă, ci numai de o anumită grupă de atomi a ei, numită *haptena*. S-a ajuns la această concluzie provocînd unele modificări în molecula proteinei folosind ca antigen, de ex. combinînd această proteină cu diazo-derivați aromatici care cuplează cu resturile de tirozină. Ca exemplu se menționează antigenul sintetic obținut prin cuplarea acidului arsanic diazotat cu resturile fenolice de tirozină dintr-o proteină (K. Landsteiner):



În cazul acesta haptena este grupa arsanică. Dacă se cuplează acid arsanic diazotat cu proteină din serul de cal și se injectează proteina obținută unui iepure, se formează în serul iepurelui un anticorp care precipită nu numai cu serul de cal cuplat cu acid arsanic diazotat, ci și cu serul de gîină cuplat în același mod, deși serul de gîină necuplat nu precipită cu acest anticorp.

Dacă se prepară, pe calea următoare ușor de înțeles, pornind de la acidul D-tartric, o sare de diazoniu, care se cuplează cu o proteină:



se obține o proteină substituită cu proprietăți de antigen specific. Proteina modificată prin cuplare cu derivatul similar al acidului L-tartric, dă un antigen diferit de cel dintîi. Antigenii prezintă deci și specificitate stereochemică. Nu se știe exact care sînt grupele cu caracter de haptena din moleculele proteinelor native servind ca antigeni, dar este probabil că aceste grupe sînt cele cu sarcini ionice. Remarcabil este faptul că serul unui animal poate conține un număr întreg de mare de anticorpi și că organismul își sintetizează anticorpi specifici noi atunci cînd este atacat de antigeni ce nu apar în mod obișnuit în natură.

Anticorpii sînt proteine cu proprietăți de globuline și s-a dovedit că ei se depun, la separarea proteinelor din ser prin precipitare cu sulfat de amoniu, în fracțiunea de γ -globuline (pag. 419). Greutatea moleculară a anticorpilor de maimuță și iepure de casă este 157 000, a celor de cal, bou și oaie, 920 000. Compoziția în amino-acizi este mult asemănătoare cu cea întîlnită în alte globuline (pag. 42).

În reacția dintre antigen și anticorp se formează un precipitat insolubil. În unele cazuri acești compuși antigen-anticorp au putut fi separați în componentele lor, prin tratare cu acizi sau cu baze, în soluție diluată (M. Heidelberger). Raportul dintre moleculele de antigen și anticorp variază cu mărimea moleculelor celui dintîi și este în unele cazuri 1 : 50—60.

Anticorpii fiind proteine tipice, formarea lor este un fenomen în directă legătură cu sinteza proteinelor în organism, un proces despre care nu posedăm încă decât cunoștințe foarte reduse.

În afară de anticorpii descriși mai sus (*precipitine*), organismul animal mai folosește, pentru anihilarea antigenilor, și *fermenții* sau *enzimele de apărare*. Acestea sînt proteaze care hidrolizează specific numai proteina antigenului (E. Abderhalden).

d. Toxine. Multe substanțe toxice produse de plante și animale sînt proteine. Cîteva dintre ele au fost obținute pure și unele chiar cristalizate.

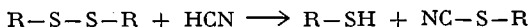
O deosebită importanță practică au toxinele produse de germenii bolilor infecțioase. *Toxina difteriei* este o proteină de tipul globulinelor, cu greutatea moleculară 74 000. *Toxina tetanosului* a fost obținută cristalizată, la fel și aceea produsă de *Clostridium botulinum*. Aceste toxine sînt antigeni tipici, care provoacă formarea de anticorpi (antitoxine) în organismele animalelor superioare.

Veninurile șerpilor, albinelor și viespilor au de asemenea compoziția unor proteine.

Proteine insolubile (scleroproteine). Însușirile esențiale ale proteinelor insolubile din scheletul și din tegumentele exterioare ale animalelor au fost expuse în alt loc (pag. 418). După cum s-a arătat, scleroproteinele în stare nativă nu sînt hidrolizate de enzimele proteolitice (și deci nu au valoare alimentară) și nu au acțiune antigenică. Spectrele de raze X, ale acestor proteine, indică structură fibrilară (pag. 437). Vom descrie aici cîteva reprezentanți mai importanți ai clasei.

Keratinele, proteinele din epidermă, păr, pene, unghii, copite și coarne, se disting printr-un conținut mare de sulf (3% în păr și lînă), ceea ce corespunde cu 11—12% cistină (v. și pag. 424). Keratinele sînt insolubile în apă atît rece cît și caldă, precum și în soluții saline. Din cauza aceasta keratinele prezintă o mare inerție față de agenții chimici, precum și față de enzime.

După cum s-a arătat mai sus (pag. 437), keratina din păr etc. poate exista în trei forme: α , β și o formă amorfă supercontractată. Asemenea forme au fost găsite la multe alte proteine. În special s-a constatat o mare asemănare a α - și β -keratinei, cu formele α și β ale miosinei din mușchi. Cum miosina are proprietăți fizice și în special o solubilitate mult deosebită de a keratinei (pag. 44), este probabil că deosebirile dintre aceste două proteine se datoresc resturilor de cistină (miosina fiind mai săracă în cistină decît keratina; v. și pag. 424). Se admite că insolubilitatea keratinei se datorește unor legături transversale S—S între catene polipeptidice diferite sau între porțiuni diferite ale aceleiași catene polipeptidice. În momentul de față nu este încă posibil să se precizeze poziția acestor legături, dar ele sînt de așa natură încît nu influențează spectrul de raze X. Prezența grupelor S—S în keratină se poate recunoaște prin diferite reacții. Astfel, părul și lîna se dizolvă ușor în soluții apoase de sulfuri alcaline, care reduc grupele S—S la 2 S—H. Acidul tioglicolic și cianurile alcaline au o acțiune similară:



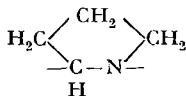
Legătura S—S poate fi ruptă și oxidativ, cu apă de brom sau cu apă oxigenată. Keratina solubilizată prin agenți reducători sau oxidanți este hidrolizabilă prin enzime proteolitice.

Se știe că lîna suferă o contractare ireversibilă sub influența apei calde (și a alcaliilor). O „supercontractare” similară, permanentă (cu aplicații în coafură) suferă și părul (v. pag. 437). Este probabil că în acest proces se desfac numai electrovalențe, nu și legăturile S—S dintre catene; o parte din aceste legături se desfac însă în procedeul care folosește acid tioglicolic ca agent de încrețire pentru păr.

Fibroina, componenta fibroasă din mătasea naturală, se găsește în acest material înconjurată cu o componentă amorfă, cleioasă, *sericina*, care reprezintă cca. 30% din greutatea totală. Aceasta se îndepărtează prin fierbere cu apă și săpun. În cele două glande ale viermei de mătase (*Bombix mori*), proteinele sînt conținute sub formă de soluție concentrată, viscoasă. În această soluție macromoleculele fibroinei sînt neorientate. Ele suferă o primă orientare în orificiul îngust al glandei și o alta în operația de întindere a firului, pe care viermele o efectuează cu lăbușele sale (comparați cu fabricarea mătăsii artificiale, pag. 308). În această stare întinsă se stabilesc legăturile de hidrogen transversale între macromolecule și totodată apare și spectrul de raze X.

Conformația cea mai probabilă a fibroinei (după Pauling, 1953) este aceea a unor „straturi încrețite” (v. pag. 439) diferite de acelea ale β -keratinei prin orientarea alternativ în sens opus (antiparalele) a catenelor polipeptidice. O astfel de conformație prevede o perioadă de identitate de 7,0 Å, în direcția axei fibrei, în bună concordanță cu distanța măsurată experimental. Principalii amino-acizi din fibroină sînt glicocolul și alanina, după care urmează serina și tirozina. Avînd în vedere procentul mare de glicocol (v. pag. 424) este probabil că, în catena polipeptidică apare, alternativ din două în două resturi, cite un rest de glicocol. O asemenea structură a catenelor polipeptidice duce la un „strat încrețit” în care toate catenele laterale, R, ale amino-acizilor sînt orientate într-o singură parte a stratului (și nu în ambele părți ca în β -keratină). Spectrele de raze X indică o asemenea construcție a straturilor din fibra de fibroină.

Colagenul este componenta principală a țesuturilor conjunctive, tendoanelor, ligamentelor, cartilajelor, pielii (corium; pag. 192), oaselor, solzilor de pește etc. Colagenul are o compoziție mult deosebită de a keratinei și fibroinei, căci este bogat în glicocol, prolină și hidroxi-prolină dar nu conține cistină și triptofan, și conține numai puțină metionină și tirozină. Colagenul dă un spectru de raze X de un tip diferit de al celorlalte proteine fibrilare, cu o perioadă de identitate, paralelă cu axa fibrei, de 2,86 Å pentru un rest de amino-acid (Herzog, 1920). Deosebirile acestea se datoresc probabil proporției mari de resturi de prolină (aproape o pătrime, v. tab. pag. 424) care, după cum se poate arăta cu ajutorul modelelor, fiind plane, fac imposibile atît conformația elicei α , cit și conformațiile plane ale formelor β . Pe de altă parte, restul de prolină neposedînd o legătură NH, el nu poate dezvolta legătura de hidrogen



necesară pentru stabilitatea elicei α (pag. 439). Modelele propuse pînă astăzi pentru colagen nu dau socoteală în mod satisfăcător de toate proprietățile spectrelor acestei substanțe.

Încălzite în apă, la cca. 63°, tendoanele se contractă în sensul axei fibrei, pînă la o pătrime din lungimea inițială, căpătînd o elasticitate asemănătoare cauciucului; totodată dispăre spectrul de raze X. Lăsate să se răcească încet, în stare întinsă, aceste fibre revin la starea inițială neelastică și reapare spectrul de raze X. Fenomenul este intru totul analog, „înghețării” cauciucului (v. acolo).

Prin încălzire prelungită cu apă, colagenul se dizolvă transformîndu-se în *gelatină* sau *clei*. Este probabil că în această operație se rup o parte din legăturile peptidice; de aceea gelatina este polidispersă (v. pag. 431). Colagenul poate fi transformat în gelatină și la rece, prin tratare cu alcalii.

Colagenul nu este digerat de pepsină și tripsină; după transformare în gelatină, hidroliza se face ușor. Valoarea alimentară rămîne însă mică, din cauza lipsei unora dintre amino-acizii esențiali (v. pag. 391).

Gelatina se dizolvă în apă la ușoară încălzire, formînd soluții extrem de viscoase. Acestea se transformă, la răcire, în *geluri rigide, elastice (piști)*, în care concentrația de gelatină este surprinzător de mică, numai 2–3%. Conținutul de 97–98% apă, al piștiilor, nu este datorit numai unei hidratări a grupelor COO^- și NH_3^+ , căci acestea nu pot lega decît 30–60% apă (v. pag. 436). Imobilizarea apei în gelurile de gelatină se datorește formării unor rețele neregulate de macromolecule polipeptidice filiforme, ce umplu tot spațiul disponibil. În multe privințe apa aceasta „imobilizată” a gelului se comportă ca apă liberă, avînd același punct de topire și aceeași capacitate de a dizolva săruri ca aceasta. Gelatina nu este precipitată de electroliți.

Elastina constituie țesutul fibros, cu o elasticitate comparabilă cu a cauciucului, a arterelor și a unora dintre tendoane, cum este de ex. tendonul de la ceafa boului (ligamentul nuchae; acesta conține însă și fibre de colagen). Elastina nu se transformă în gelatină la fierbere cu apă și este digerată de tripsină. Ca și colagenul, fibrele de elastină sînt compuse din amino-acizi simpli, mai ales leucină, glicocol și prolină, și nu conțin hidroxi-prolină, alanină, amino-acizi dicarboxilici, triptofan, nici histidină.

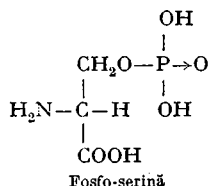
Spongina este scleroproteina din buretele de mare, *conchiolina*, aceea din scoici, iar *gorgonina*, aceea din mărgean. Ultima dă prin hidroliză acid iod-gorgoic (pag. 403).

Proteine conjugate sau proteide. Reprezentanții acestei clase sînt, după cum s-a mai spus, combinații între o proteină și o componentă neproteică, numită *grupă prostetică*. Proteidele sînt substanțe cu mare însemnătate fiziologică. După natura grupei prostetice se disting mai multe clase :

1. *Fosfoproteide.* Cea mai importantă și bine studiată fosfoproteidă este *caseina* din lapte, în care se găsește alături de o globulină și de o albumină, prezente în concentrație mai mică. Caseina este conținută în lapte ca sare de calciu, solubilă ; acizii o precipită imediat. Caseina nu este omogenă. Prin precipitare fracționată cu acizi se obțin mai multe fracțiuni, cu greutatea moleculară variind între 75 000 și 375 000. Fracțiunile principale, α și β , se deosebesc puțin și prin proporția amino-acizilor care le compun. După alte indicații greutatea moleculară a caseinei este 30 000, dar aceste unități se asociază ușor în agregate, ajungînd pînă la gr. mol. de 280 000. Caseina conține toți amino-acizii esențiali din punct de vedere alimentar (v. pag. 391) dar proporțiile lor diferă de la o specie animală la alta.

Caseina, așa cum este conținută în lapte, are probabil conformație globulară, căci viscozitatea laptelui nu este mult mai mare decît a apei. Caseina nu coagulează la încălzire. Caseina precipitată are însă conformație fibroasă (v. mai departe) și are proprietățile unui adeziv (clei) cu foarte bună rezistență mecanică.

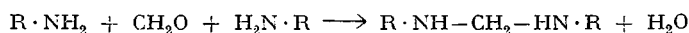
Caseina conține 0,9% fosfor. Acesta poate fi ușor eliminat, sub formă de ioni de fosfat, prin tratare cu hidroxid de sodiu diluat. Acidul fosforic este conținut în caseină sub formă de ester cu grupa CH_2OH a serinei. Prin hidroliza blîndă a caseinei cu acid clorhidric se obține *fosfo-serina* :



Prin hidroliza caseinei cu tripsină se obține o dipeptidă compusă din acest ester și acid glutamic (acidul fosfo-seril-glutamic). Resturile de acid fosforic conferă caseinei un caracter acid (punctul izoelectric este la pH 4,6–4,7).

Sucul stomacal al mamiferelor tinere conține o enzimă, *renina* sau *cheagul*, care coagulează caseina transformînd-o în *paracaseină* insolubilă (uneori caseina este numită caseinogen și paracaseina, caseină). Renina a fost obținută pură cristalizată. O parte renină coagulează 10^7 părți caseină. Paracaseina nu trebuie confundată cu caseina liberă, precipitată cu acizi din sarea ei de calciu, conținută în lapte ; paracaseina ia naștere printr-o reacție ireversibilă și conține întreaga cantitate de calciu. Paracaseina (sarea de calciu) este componenta principală a brînzei, care mai conține și grăsimea din lapte. Renina din stomacul al patrulea al vițelului a fost obținută în stare cristalizată. Renina funcționează ca o enzimă proteolitică și se aseamănă întru cîtva cu pepsina, dar acționează la pH -ul optim 3,7, în timp ce pepsina cere un mediu mult mai acid. O dată cu precipitarea paracaseinei ia naștere, în cantitate mică, și o peptidă solubilă, așa-numita albumoză din zer. Coagularea constă deci, probabil, în ruperea hidrolitică a moleculei caseinei, unul din fragmente devenind prin aceasta solubil, iar celălalt insolubil.

Caseina fiind accesibilă în mari cantități, are diverse întrebuințări industriale. O rășină sintetică, *galalita*, se obține din caseină prin condensare cu formaldehidă, sub forma unei mase dure, asemănătoare cornului. În această condensare, formaldehida se combină cu grupele NH_2 libere ale diamino-acizilor, formînd legături între macromoleculele filiforme și dînd naștere unei macromolecule tridimensionale uriașe :



Ltna artificială se fabrică după un principiu asemănător. Soluția alcalică de caseină (sau de proteină din soia) se presează, prin orificii fine, într-o baie de acid sulfuric, unde se precipită, iar firele se întăresc prin tratare îndelungată cu formaldehidă. Legăturile CH_2 dintre

grupele NH_2 ale lanțurilor polipeptidice trebuie să îndeplinească același rol ca grupele S—S în lina naturală. Rezistența mecanică a lîinii de caseină este însă mai mică, decît a acesteia.

Fosfoproteidele din ouă, *vitelinele*, sînt mult asemănătoare caseinelor și ele au aceeași funcțiune fiziologică, anume aceea de a furniza embrionului sau animalului tînăr, amino-acizii și fosforul necesar dezvoltării.

2. *Lipoproteide*. Serul sanguin conține o serie de combinații ale proteinelor cu fosfatide (I, pag. 672), precum și cu sîngomielină (pag. 353). Se găsesc de asemenea lipoproteide în membranele celulelor și în elementele structurale ale celulelor, cum sînt granulele și mitocondriile. *Carotinoidele* formează cu proteinele lipoproteide colorate. Printre acestea este deosebit de importantă *purpura vizuală* din retină, necesară vederii în timpul nopții (v. „Carotinoidele”).

3. *Glicoproteide și mucoproteide*. Din clasa aceasta fac parte numeroase substanțe de origine animală, compuse dintr-un hidrat de carbon și o proteină. Hidrații de carbon (grupele prostetice) din aceste substanțe sînt polizaharide care conțin întotdeauna resturi de N-acetil-hexozamină (pag. 277), alături de resturile altor monozaharide sau acizi uronici. asemenea polizaharide conținînd acetyl-hexozamine au fost numite *mucopolizaharide*; cîteva dintre ele au fost descrise înainte (pag. 331).

Se numesc glicoproteide, proteidele ce conțin mai puțin decît 4% și mucoproteide sau *mucoide* cele ce conțin mai mult decît 4% polizaharidă. (Termenul vechi de mucine are numai o semnificație fiziologică, nu chimică).

Printre glicoproteide se numără albuminele din ou și din ser, precum și unele globuline din ser, care conțin hidrați de carbon.

Mucoidele se împart în solubile, insolubile și acide. Din prima categorie fac parte: mucoida grupei sanguine A (pag. 331), mucoida din salivă, din ou (ovomucoida, pag. 331), din bacilul antrax și hormonul gonadotrop din urină (pag. 4-9). Printre cele insolubile vom menționa: ovomucoida β , proteida reziduală din umoarea sticloasă și capsula cristalinelui. O mucoidă acidă (a cărei componentă polizaharidică conține N-acetyl-glucozamină și acid gluconic) este mucoida secretată de glanda submaxilară.

Mucopolizaharidele de tipul acidului hialuronic din umoarea sticloasă a ochiului și din cordonul ombilical apar, în celule, sub formă de combinații slabe cu proteine, care au caracter de mucoproteide. O combinație similară a acidului condroitin-sulfuric (pag. 332) cu colagenul formează componenta principală a cartilajelor.

Mucoidele nu au putut fi obținute cristalizate și multe materiale descrise ca mucoide sînt probabil neunitare sau impure. Soluțiile mucoidelor sînt extrem de viscoase, ceea ce indică o formă alungită a moleculelor. Mucoidele sînt rezistente la denaturare prin încălzire; această însușire servește la separarea lor de alte proteine. Mucoidele au adesea, în organismul animal, rolul de membrane sau bariere viscoase, precum și acela de cimenturi.

4. *Cromoproteide și metaloproteide*. *Hemoglobinele* sau pigmentii respiratori din singele vertebratelor și al citorva animale inferioare au toate aceeași grupă prostetică *hemul* și se deosebesc numai prin componenta proteică, *globina*. Aceasta variază de la o specie la alta, ceea ce se recunoaște nu numai prin reacțiile serologice ale diferitelor hemoglobine, dar și prin forma cristalină, solubilitatea și conținutul în amino-acizi.

Hemoglobinele vertebratelor au greutatea moleculară cca. 68 000 (v. și pag. 432) și conțin patru molecule de hem în un mol de globină (cca. 4% hem și 96% globină în greutate). Hemoglobina din clasa inferioară a ciclostatelor are greutate moleculară de 17 500.

Hemul poate fi separat de globină, cu acizi diluați sau cu piridină și chiar cu apă curată, la diluție mare. Separarea aceasta întîmpină dificultăți experimentale fiindcă globina se denaturează ușor, iar hemul se oxidează extrem de ușor la aer. Globina are caracter bazic, din cauza conținutului ei mare în histidină și lizină. Legătura dintre globină și hem se stabilește prin intermediul ferului din molecula acestuia din urmă, după cum se arată mai jos. Hemul se recombina, cu globina, regenerînd o hemoglobină cu însușiri identice, în multe privințe, cu cele inițiale.

Hemul este o combinație complexă a ferului bivalent cu un colorant, *protoporfirina*. Se numesc *hemine*, combinațiile analoge cu fer trivalent (hemina obișnuită mai conține și un ion de clor; *hematina* conține un ion hidroxil, pentru satisfacerea celei de a treia valențe a ferului) (v. cap. „Grupa pirolului. Colorantul singelui”).

Combinația dintre hem și globină denaturată poartă numele de *hemocromogen* (aceiași nume se folosește și pentru combinațiile hemului cu alte baze, de ex. cu hidrazină sau cu piridină). Prin oxidarea ferului din hemoglobină la starea trivalentă (cu permanganat, clorați,

nitrobenzen) se formează *methemoglobina*. Methemoglobina apare în sânge și în urină în intoxicațiile cu nitro-derivați și cu amine aromatice.

Hemoglobina are funcțiunea fiziologică importantă de a transporta oxigenul în organismul animal. Hemoglobina formează cu oxigenul molecular o combinație slabă, ușor disociabilă, *oxi-hemoglobina*, de culoare roșie mai deschisă. Aceasta ia naștere atunci când presiunea parțială a oxigenului este mare, de ex. în plămîni, și se disociază la presiune parțială mică (în capilarele sanguine), punînd oxigenul în libertate :

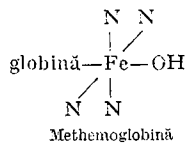
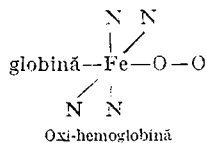
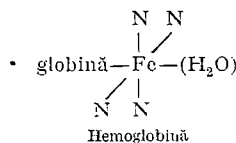


Oxigenul liberat în capilarele sanguine difuzează în țesuturi, unde servește în reacțiile de oxidare. În oxi-hemoglobină fierul este tot bivalent, ca în hemoglobină. Numai hemoglobina nativă poate lega, în acest mod, oxigenul; nici methemoglobina, nici hemocromogenii nu au această însușire.

La fel ca o moleculă O_2 , dar mult mai strîns, se poate combina cu fierul din hemoglobină și o moleculă de CO. Acțiunea toxică a oxidului de carbon asupra organismului animal se datorește acestei blocări a grupei prostetice a hemoglobinei, care nu își mai poate îndeplini funcțiunea normală. *Carboxi-hemoglobina* este, ca și oxi-hemoglobina, o combinație reversibilă și trece în oxi-hemoglobină, cînd concentrația parțială a oxigenului este mare.

Hemoglobina, oxi-hemoglobina și carboxi-hemoglobina, au spectre de absorbție caracteristice, care servesc curenț pentru identificarea acestor combinații.

Molecula porfirinei este plană, iar fierul este situat în mijlocul moleculei, legat de patru atomi de azot. De o parte a planului acestei molecule se află globina (legată de fier, probabil printr-un rest de histidină), de partea cealaltă o moleculă de apă, molecula de oxigen sau un anion (în așa fel încît fierul are o înconjurare octaedrică) :



Mușchii conțin o cromoproteidă, *mioglobina*, mult asemănătoare hemoglobinei, dar avînd greutatea moleculară cca. 17 200 și un singur atom de fier în moleculă. Rolul mioglobinei este fără îndoială acela de a conținea o rezervă de oxigen, disponibil pentru oxidările celulare. Afinitatea mioglobinei pentru oxigen este mai mare decît a hemoglobinei, dar mai mică decît a oxidazelor ce catalizează aceste oxidări. Se găsește mioglobina multă mai ales în mușchii ce au de efectuat mișcări ritmice, cum sînt mușchii inimii și mușchii pectorali, ce servesc la sbor, ai păsărilor.

Un număr de *oxidaze*, mult răspîndite în organismele vii, sînt cromoproteide înrudite cu hemoglobina, dar deosebite de aceasta prin funcțiunile lor fiziologice. Toate conțin, drept grupă prostetică, un complex al fierului cu protoporfirină. Din categoria aceasta fac parte *catalaza* și *peroxidaza*, două enzime care catalizează reacțiile apei oxigenate; *citocromul c* joacă un rol deosebit de important în oxidările din celule, la fel și *fermentul respirator* al lui Warburg (*citocromoxidaza*). Toate aceste enzime au fost izolate în stare cristalizată (altele două, citocromii a și b, au fost identificate prin spectrul lor). (Despre acțiunea lor enzimatică, v. cap. „Enzime”.)

Metaloproteide. Pigmenții respiratori din singele moluștelor și al artropodelor (melci, crabii, homarii, caracatițe, scorpionii etc.), numiți *hemocianine*, sînt proteide conținînd cupru. Acest metal pare să fie legat direct de proteină și nu prin intermediul unei grupe prostetice organice. Cuprul poate fi eliminat cu acid cianhidric și reintrodus cu clorură cuproasă. Hemocianinele se caracterizează prin greutatea moleculară imense, variînd între 500 000 și 10 000 000 (v. și pag. 432). Ele nu sînt conținute în corpuscule, ca hemoglobinele, ci sînt dizolvate în plasma sanguină. Cuprul este legat de proteină probabil ca ion monovalent. În stare neoxigenată, hemocianinele sînt incolore sau gălbui, în stare oxigenată ele sînt albastre. La micșorarea presiunii parțiale de oxigen, oxi-hemocianinele elimină oxigenul absorbit.

Pigmentul respirator al ascidiilor conține *vanadiu*.

Alte cupru-proteide importante sînt enzimele din clasa *fenol-oxidazelor* (v. cap. „Enzime”).

Multe alte enzime conțin metale (în afară de fer și cupru), de ex. *zinc*, *magneziu*, *vanadiu* și *mangan* (despre funcțiunea probabilă a metalului v. cap. „Enzime”).

Feritina, o *fero-proteidă* izolată din ficat și splină conține peste 20 % fer feric (aproape un atom Fe la o legătură peptidică).

5. *Nucleoproteide*. Nucleoproteidele ocupă un loc special și deosebit de important printre proteide; ele se găsesc în toate celulele vii, inclusiv bacteriile, și în virusuri. Ele sînt componente esențiale ale nucleelor celulelor, dar apar, în cantități mici, și în afara nucleelor, în plasma celulară, precum și în multe sucrici și secreții ale organismului animal: lapte, fiere etc. Deosebit de bogate în nucleoproteide sînt organele în construcția cărora nucleele ocupă un loc mare, anume glandele cum sînt timusul, pancreasul, splina, ficatul, apoi leucocitele și spermatozoizii (substanța uscată a acestora conține 50—80 % nucleoproteide). În nucleele celulelor se disting anumite filamente, numite *chromosomi*, care se colorează deosebit de intens cu coloranți organici și sînt compuse aproape exclusiv din nucleoproteide.

Spre deosebire de alte clase de proteide, grupele protetice ale nucleoproteidelor, *acizii nucleici* sau *polinucleotidele*, sînt compuși macromoleculari. Aceștia au o structură complexă și dau prin hidroliză acid fosforic, o pentoză și o bază pirimidinică sau purinică. Structura acizilor nucleici va fi descrisă în alt loc (v. „Acizii nucleici”).

Componentele proteice ale nucleoproteidelor sînt protamine sau histone, care, după cum s-a arătat mai sus, au caracter bazic (v. pag. 447). Acestea sînt legate de acizii nucleici ca săruri. Legătura aceasta se desface ușor prin tratare cu baze sau cu acizi. Acizii nucleici dau precipitate cu proteinele solubile. Din cauza aceasta este de multe ori greu de stabilit dacă nucleoproteidele, izolate din celule prin extracție cu soluții saline, sînt proteine native sau compuși artificiali formați în cursul operației de izolare.

Soluțiile nucleoproteidelor sînt extrem de viscoase, ceea ce indică o conformație alungită a particulelor, o concluzie ce se confirmă și prin alte metode. Au fost găsite greutate moleculare de 1,6—2,3 milioane. Analiza cu raze X arată o perioadă de identitate de 3,3 Å, la fel ca în proteinele fibrilare extinse (pag. 436). Cromosomii au ca și virusurile, compuse tot din nucleoproteide, proprietatea de a se reproduce sau înmulți, atunci cînd se află în interiorul unei celule vii adecvate. Ei joacă de asemenea un rol important în sinteza proteinelor în celulele vii, un proces complex despre care cunoștințele noastre sînt încă reduse.

Virusuri. Încă de mult se știe că germenii anumitor boli infecțioase nu sînt oprii de filtrele dese care rețin complet bacteriile. Lichidul conținînd un asemenea *virus* poate transmite boala după filtrare, deși nu se observă în el, la microscop, nici o ființă organizată. Printre maladiile produse de virusuri, unele sînt foarte răspîndite, de ex. turbarea, pojarul, scarlatina, vîrsatul, paraliza infantilă, guturaiul, febra galbenă, febra aftoasă a bovinelor etc. Și unele îmbolnăvirii ale plantelor, de ex. mozaicul tutunului, al fasolei și al tomatei se datoresc unor virusuri. Din clasa virusurilor fac parte și *bacteriofagi* sau virusurile bacteriilor.

Cercetarea virusurilor a înregistrat un mare progres, în 1935, cînd W. M. Stanley a reușit să izoleze în stare pură și să cristalizeze, prin metodele obișnuite folosite în chimia proteinelor (pag. 419), virusul mozaicului tutunului. Au putut fi cristalizate apoi și alte virusuri ale bolilor plantelor; nu s-a putut cristaliza pînă astăzi niciun virus animal, dar multe dintre ele au fost obținute în stare pură.

Virusurile se comportă în unele privințe ca niște proteine pure, în altele ca niște ființe vii, ceea ce firește prezintă un mare interes biologic.

Greutățile moleculare ale virusurilor variază în limite largi: 400 000 la virusul febrei aftoase, 4,3 milioane la al febrei galbene, 49 milioane la al mozaicului tutunului și 300 milioane la un bacteriofag izolat din st. filococi. Fotografiile cu microscopul electronic arată că particulele virusului mozaicului tutunului au formă de bastoane, de 3000 Å lungime și 150 Å diametru, iar virusul influenței este compus din particule cu diametrul de 1000—2000 Å. Virusul mozaicului tutunului disociază, în soluție de uree, în particule cu greutate moleculară de aprox. 100 000 (totodată dispăre și activitatea infecțioasă). Dimensiunile celor mai mari particule ale virusurilor întrec pe ale bacteriilor mici.

Virusurile cu particule mici sînt compuse exclusiv din nucleoproteide; cele cu particule mari conțin cantități mici de hidrați de carbon și de lipide și au probabil o construcție organizată.

După purificare, respectiv cristalizare, virusurile păstrează, în mare parte, capacitatea lor de a transmite boala. Pentru aceasta este suficient un număr mic de molecule de virus. În cazul virusului vîrsatului și al unor bacteriofagi, infecția se transmite probabil printr-o singură

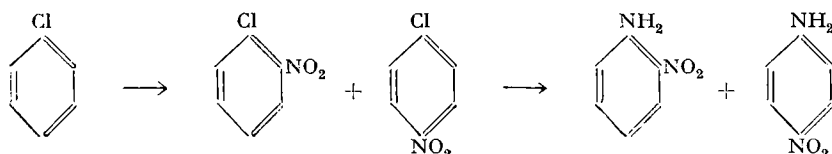
moleculă de virus. Virusurile se înmulțesc numai în interiorul celulelor vii ale gazdei și nu se dezvoltă în medii de cultură de felul celor folosite pentru bacterii și nici în țesuturi moarte. După ce particula de virus pătrunde în celula gazdei, proteina acestei celule dispare progresiv, iar în schimb virusul se înmulțește. La mozaicul tutunului s-a găsit, după patru zile de la inoculare, o cantitate de virus de cca. un milion de ori mai mare decât cea introdusă. Este evident că virusul se folosește nu numai de proteina gazdei, ci și de energia produsă de anumite procese din celula gazdei, pentru a-și construi propria sa substanță. Virusurile se comportă deci ca niște paraziți foarte rudimentari, cu mare putere de reproducere, dar incapabili să declanșeze procesele metabolice producătoare de energie necesare sintezelor endergonice legate de această reproducere. Virusurile fiind constituite în esență din nucleoproteide, procesul acesta de înmulțire scoate în evidență rolul important, dar încă neclarificat, jucat de nucleoproteide în sinteza proteinelor.

5. NITRO-DERIVAȚI ȘI ACIZI SULFONICI AI AMINELOR AROMATICE

Nitro-aniline. Anilina nu se poate nitra, în condiții obișnuite, din cauza oxidabilității sale. Acetanilida, în schimb, dă prin nitrare un amestec de multă *p*-nitro-acetanilidă și puțină *o*-nitro-acetanilidă. Din aceste nitro-acetanilide, ușor de separat, se obțin, prin hidroliză, nitro-anilinele respective (v. I, pag. 458).

Anilina liberă se poate nitra numai în prezența unui mare exces de acid sulfuric concentrat, folosit ca dizolvant. În aceste condiții se obține și *m*-nitro-anilină și anume în proporție cu atât mai mare cu cât este mai mare proporția de acid sulfuric (v. și pag. 33).

O metodă, cu numeroase aplicații, pentru obținerea *o*-nitro-anilinei și *p*-nitro-anilinei pornește de la *o*- respectiv *p*-clor-nitro-benzeni (preparați la rândul lor prin nitrarea clor-benzenului) și constă în încălzirea acestor compuși, cu o soluție apoasă concentrată de amoniac, la 160—180° (despre activarea clorului în asemenea reacții nucleofile v. pag. 41):



m-Nitro-anilina se prepară prin reducerea parțială a *m*-dinitro-benzenului.

Metodele de mai sus pot fi extinse pentru prepararea dinitro- și trinitro-anilinelor. Astfel, 2,4-dinitro-anilina se prepară din 2,4-dinitro-clorbenzen și amoniac; despre 2,4,6-trinitro-anilină sau *picramidă*, v. pag. 16.

Însușiri. *o*-Nitro-anilina formează cristale galbene-portocalii, cu p.t. 71°. Cristalele *m*-nitro-anilinei (p.t. 114°) și ale *p*-nitro-anilinei (p.t. 147°) sînt galbene.

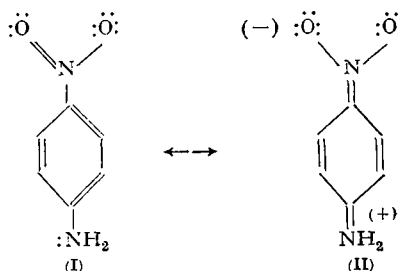
Grupa nitro exercită, în nitro-aniline, un efect acidifiant asemănător celui din nitro-fenoli. De aceea, nitro-anilinele sînt *baze mai slabe* decât anilina și anume *o*-nitro-anilina este baza cea mai slabă, iar *m*-nitro-anilina este baza cea mai tare, din această serie (v. constantele de bazicitate, pag. 25).

Sărurile nitro-anilinelor sînt incolore.

Bazicitatea inegală a nitro-anilinelor permite separarea unui amestec al acestor amine, prin neutralizare parțială. Experiența următoare pune în evidență diferențele de bazicitate

dintre nitro-aniline : cîte o soluție de 0,5 g din fiecare nitro-anilină, în 3 cm³ de acid sulfuric conc. se toarnă în 200 cm³ apă. *o*-Nitro-anilina se precipită aproape complet, cristalizată, din soluție galbenă (hidroliză aproape totală); *p*-nitro-anilina rămîne dizolvată, dar soluția devine galbenă (hidroliză parțială, ducînd la o cantitate de amină liberă suficientă pentru a colora soluția, dar neatingînd limita solubilității); *m*-nitro-anilina rămîne dizolvată în soluție incoloră (nu se produce hidroliză).

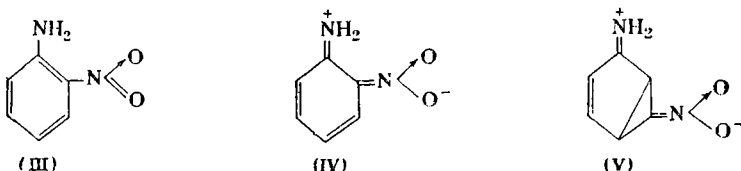
Efectele electronice produse de grupa NO₂ în nitro-aniline. Grupa NO₂ exercită, în nucleul aromatic, un efect $-I$ și un efect $-E$ (pag. 162). Acest efect din urmă se amplifică mult cînd grupa NO₂ se află în poziția *orto* sau *para* față de o grupă NH₂, cu efect $+E$, de ex. :



În molecula reală, sistemul de electroni π nu corespunde celui reprezentat prin formula (I), ci el este, într-o mare măsură, deplasat în sensul formulei (II). Densitatea electronilor neparticipanți ai grupei NH₂, din *o*- și din *p*-nitro-aniline, fiind astfel micșorată, bazicitatea acestor amine este redusă în comparație cu a anilinei. În *m*-nitro-anilină, grupa NO₂ nu poate dezvolta un efect $-E$, ci numai un efect $-I$ asupra grupeii NH₂; de aceea *m*-nitro-anilina este o bază mai tare decît cei doi izomeri ai ei.

Efectele de conjugare, amplificate prin pozițiile *orto* sau *para* ale grupelor NO₂ și NH₂, în nitro-aniline, se manifestă și prin alte proprietăți fizice. Astfel, la majoritatea compușilor aromatici *para*-disubstituiți, momentul electric este egal cu suma momentelor electrice ale compușilor corespunzători monosubstituiți (I, pag. 87). În cazul *p*-nitro-anilinei momentul electric ar trebui deci să fie egal cu suma momentului electric al nitro-benzenui (3,96 D) și al anilinei (1,52 D), adică 5,48 D. Experimental s-a găsit valoarea mai mare : 6,45 D, ceea ce dovedește o deplasare considerabilă a sistemului de electroni π , în sensul reprezentat prin formula (II) (v. și pag. 3.).

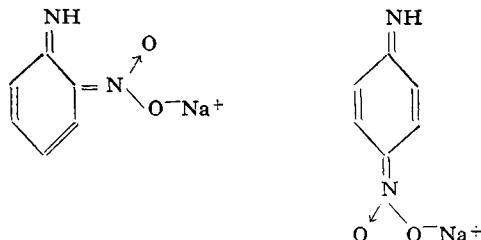
În mod similar trebuie să admitem că repartitia electronilor π în *o*-nitro-anilină nu este corect reprezentată prin formula (III), ci are loc o deplasare considerabilă în sensul reprezentat prin formula (IV) :



La *m*-nitro-anilină nu este posibilă o deplasare similară, în sensul formulei (V), pentru motivul că nu pot exista *meta*-chinone.

Interpretarea aceasta este puternic sprijinită de faptul că *o*-nitro-anilina formează o sare, intens colorată roșu, iar *p*-nitro-anilina o sare galben-brună, la tratare cu etoxid de sodiu

sau potasiu în soluție alcoolică; *m*-nitro-anilina nu formează o sare similară. Aceste săruri au fără îndoială structură chinoidă:



Tendința de formare a unor asemenea săruri este mai accentuată la dinitro- și la trinitro-aminele aromatice. Ca exemplu vom menționa 2,4,6,2',4',6'-hexanitro-difenil-amina (obținută prin nitrarea difenil-aminei), a cărei sare de amoniu, stabilă în soluție apoasă, a fost folosită înainte drept colorant, sub numele de *aurantia*.

Reacții. Grupa amino din nitro-aniline poate fi alchilată și acilată, dar cu atât mai greu cu cât molecula conține mai multe grupe nitro (cu cât bazicitatea este mai mică). Nitro-anilinele pot fi diazotate (cu atât mai greu cu cât sînt mai puțin bazice), diazotarea necesitînd, la unele nitro-amine aromatice, prezența acidului mineral în concentrație mare. Diazo-derivații obținuți din nitro-aniline au o mare putere de cuplare (I, pag. 495). Asemenea diazo-derivați servesc la fabricarea de coloranți azoici (pag. 475). Prin fierbere cu alcalii, grupa NH_2 din *orto* și *para*-nitro-aniline se elimină ca amoniac, obținîndu-se nitro-fenolii corespunzători.

o-Nitro-anilina și *p*-nitro-anilina servesc la prepararea celor două fenilen-diamine (I, pag. 448), iar 2,4-dinitro-anilina (p.t. 180°) servește la fabricarea unor coloranți de sulf (pag. 521).

N-Nitro-2,4,6-trinitro-*N*-metil-anilina (cristale gălbui, p.t. 127°) este un exploziv întrebuințat sub numele de *tetril*. Se obține din dimetil-anilină prin nitrare; în timpul acestuia se elimină oxidativ o grupă metil de la azot.

Tot ca exploziv, sub numele de *hexil*, se utilizează și 2,4,6,2',4',6'-hexanitro-difenilamina, care a mai fost menționată mai sus.

Acizi sulfonici ai anilinei. Metode de preparare. 1. Prin sulfonarea anilinei, cu acid sulfuric în exces la 180° , se obține *acidul p-anilin-sulfonic* sau *acidul sulfanilic*; o altă metodă de preparare constă în încălzirea sulfatului acid de anilină, în stare solidă, la aceeași temperatură (procedeul „coacerii”; v. I, pag. 458).

În cel dintîi din aceste procedee ia naștere într-o anumită proporție, și *acid m-anilin-sulfonic* sau *acid metanilic*. Acest acid se formează la sulfonarea anilinei cu un exces de acid din cauză că, în aceste condiții, grupa NH_2 este în parte transformată în NH_3^+ , și această grupă din urmă orientează substituția în *meta* (v. pag. 33). Prin procedeul coacerii se formează însă acid sulfanilic liber de izomeri. Despre presupusele transpoziții intramoleculare, avînd loc la sulfonarea anilinei, s-a vorbit în alt loc (I, pag. 462).

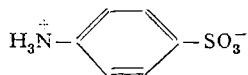
Acidul metanilic se obține cel mai bine din nitro-benzen prin sulfonare, urmată de reducerea grupei nitro.

Acidul o-anilin-sulfonic sau *acidul ortanilic* se obține prin sulfonarea *p*-brom-acetanilidei și eliminarea hidrolitică a grupeii acetyl și reductivă a atomului de brom. O altă metodă pornește de la *o*-nitro-clor-benzen care trece prin tratare cu disulfură de sodiu în *o,o'*-dinitro-difenil-disulfură; aceasta, oxidată cu clor, într-un amestec de HCl cu HNO₃, dă clorura acidului *o*-nitro-benzen-sulfonic; prin hidroliză și reducere se formează apoi acid ortanilic.

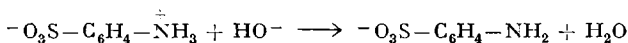
Neformarea acidului ortanilic, în reacțiile de sulfonare directă ale anilinei, se datorește reversibilității acestei reacții și faptului că acidul sulfanilic este termodinamic mai stabil decât izomerul său *orto*.

Insușiri. Acidul sulfanilic, un reprezentant caracteristic al acizilor amino-sulfonici aromatici, este greu solubil în apă rece, solubil în apă caldă și insolubil în alcool, eter și în ceilalți dizolvanți organici. Din apă, acidul sulfanilic cristalizează cu două molecule de apă de cristalizare, pe care le pierde prin expunere la aer. Acidul sulfanilic nu are un punct de topire propriu-zis, ci se descompune pe la 280—300°, înnegrindu-se.

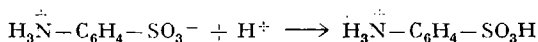
Comportarea, mult deosebită de a anilinei și de a acidului benzen-sulfonic, care ambii sînt ușor solubili în apă și se topesc la temperaturi joase, se datorește structurii de sare internă sau *amfion*, a acestui compus :



Spre deosebire de amino-acizii carboxilici (pag. 378), aciditatea grupeii sulfonice întrece mult, la acizii amino-sulfonici, bazicitatea grupeii aminice. De aceea, acizii amino-sulfonici aromatici, ca de ex. acidul sulfanilic, se comportă ca acizi tari și pot fi titrați în mod obișnuit, cu hidroxizi alcalini, în soluție apoasă. În soluție bazică, amfionul se transformă într-un anion :

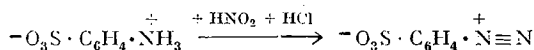


Dimpotrivă, în soluție acidă *nu* se formează un cation, conform ecuației :



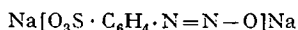
Grupa sulfonică, SO₃H, este puternic acidă (pag. 96) și în consecință ea este ionizată complet în soluție apoasă și există deci în astfel de soluții numai sub forma ionizată, SO₃⁻, iar grupa aminică apare în forma NH₃⁺. Din cauza aceasta, acidul sulfanilic nu formează săruri cu acizii și nu poate fi acetat cu anhidridă acetică (nu conține grupa NH₂); sarea de sodiu a acidului sulfanilic (ușor solubilă în apă) poate fi însă ușor acetalată (și deci conține grupa NH₂).

Prin diazotare, acidul sulfanilic trece în *acidul diazo-benzen-sulfonic* :



Substanța aceasta are, ca și acidul sulfanilic, structură de amfion ; ea se precipită, în reacția de mai sus, sub formă de cristale incolore, greu solubile în apă rece. Aceste cristale sînt mai stabile decît sărurile de diazoniu obișnuite și pot fi conservate cîtva timp fără descompunere ; în stare uscată explodează însă slab, la frecare sau lovire.

Acidul diazo-benzen-sulfonic dă reacțiile normale de înlocuire și de cuplare ale diazo-derivaților aromatici (I, pag. 486). Prin tratare cu hidroxid de sodiu sau de potasiu, se obține diazotatul corespunzător, care apare într-o formă normală și o formă izo, la fel ca diazotații aminelor aromatice simple :

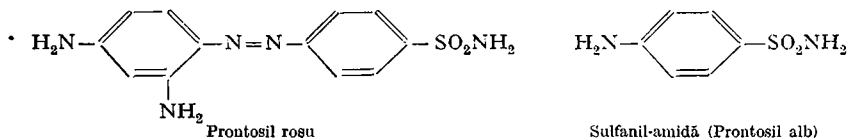


Prin reducerea acidului diazo-benzen-sulfonic (v. I, pag. 476) se obține acidul fenil-hidrazin-*p*-sulfonic (v. pag. 672).

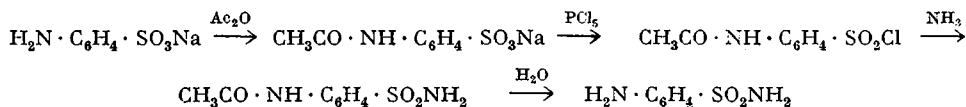
Acizii sulfanilic și metanilic sînt produși intermediari importanți în fabricarea coloranților azoici. Aceeași întrebuintare o au și acizii sulfonici ai naftil-aminelor (v. pag. 465).

Sulfanil-amide („sulfamide“) cu acțiune antimicrobiană.

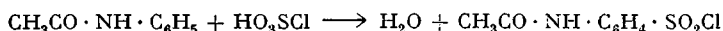
În 1934, chimiștii F. Mietzsch și J. Klarer, în colaborare cu medicul G. Domagk, au făcut descoperirea epocală că un colorant azoic, roșu, *prontosil roșu*, înrudit cu crisoidina (pag. 466), are un efect curativ însemnat în îmbolnăvirile produse de bacterii. Un efect asemănător produce și amida acidului sulfanilic, *prontosil alb* :



Pentru prepararea sulfanil-amidei nu se poate porni direct de la acidul sulfanilic, fiindcă acest acid nu poate fi transformat direct în clorură acidă. Se prepară, de aceea, clorura acidului acetil-sulfanilic, care se transformă în amidă și apoi se deacetilează :



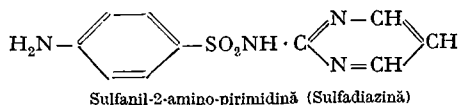
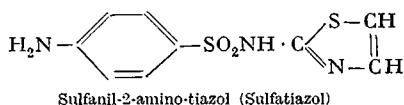
Mai ușor se obține clorura acidului acetil-sulfanilic, din acetanilidă și acid clor-sulfonic (I, pag. 426) :



Prontosilul roșu se obține din sulfanil-amidă, prin diazotare și cuplare cu *m*-fenilen-diamină.

Prontosilul roșu este redus, în organism, la grupa $\text{N}=\text{N}$, cu formare de sulfanil-amidă, care este deci componenta activă. S-a găsit că unii derivați ai sulfanil-amidei, substituiți la azotul amidic, au o acțiune mai energetică asupra bacteriilor decît substanța de bază. S-au experimentat cca.

4000 de substanțe diferite, dintre care cca. 10 servesc astăzi în medicină. Vom menționa aici două dintre sulfamidele cele mai întrebuintate :



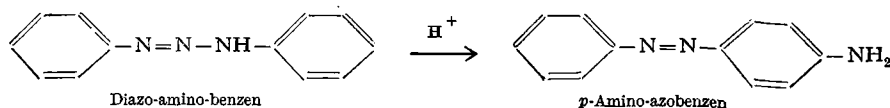
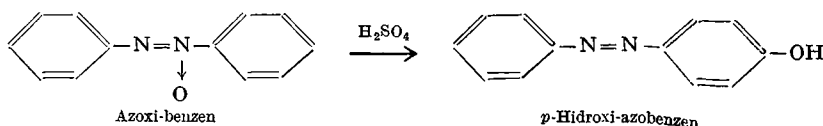
Prin descoperirea activității terapeutice a sulfamidelor, *chimioterapia* (v. I, pag. 511) a făcut un mare progres. Spre deosebire de unele substanțe numite *bactericide* sau *antiseptice*, care omoară microorganismele de obicei prin denaturarea proteinelor lor, sulfamidele au o acțiune *bacteriostatică*. Acțiunea aceasta constă în inhibarea anumitor reacții indispensabile ale vieții bacteriilor, ceea ce are ca rezultat oprirea înmulțirii acestora. S-a observat că sulfanil-amida și celelalte sulfamide împiedică acțiunea acidului *p*-amino-benzoic, o substanță indispensabilă pentru viața microorganismelor (vitamină H'; v. pag. 41) (D. D. Woods, 1940). Sulfanil-amida ia locul acidului *p*-amino-benzoic, în sinteza biochimică a unui compus mai complicat, cu funcțiune de coenzimă (*acidul folic*; v. pag. 774). Sulfamidele sînt deci *antagoniști* ai acidului *p*-amino-benzoic¹⁾.

Pentru a putea servi ca medicamente, substanțele cu acțiune bacteriostatică trebuie firește să nu fie toxice pentru om. Sulfamidele îndeplinesc într-o mare măsură această condiție a oricărui medicament chimioterapic. Sulfamidele acționînd prin înlocuirea unei componente naturale într-o sinteză, înlocuire ce are loc în concordanță cu legea maselor, se înțelege pentru ce aceste medicamente nu produc un efect curativ decît aplicate în condiții în care se realizează concentrații inițiale mari în sînge. Sulfamidele sînt deosebit de eficiente împotriva streptococilor, meningococilor, pneumococilor și gonococilor; sînt mai puțin eficiente împotriva stafilococilor și ineficace împotriva celorlalte bacterii și a virusurilor. Amida acidului *p*-benzilamino-sulfonic sau *marfanilul*, $\text{H}_2\text{NCH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$, se utilizează cu bune rezultate în tratamentul extern al plăgilor infectate cu bacterii patogene anaerobe (cangrenă).

Descoperirea antibioticelor reprezintă un nou progres important în terapia maladiilor microbiene. Se numesc *antibiotice*, substanțe produse de microorganisme, care au în concentrație mică o acțiune mai mult sau mai puțin selectivă asupra germenilor patogeni (v. „Penicilina”, pag. 659; „Streptomicina”, pag. 279).

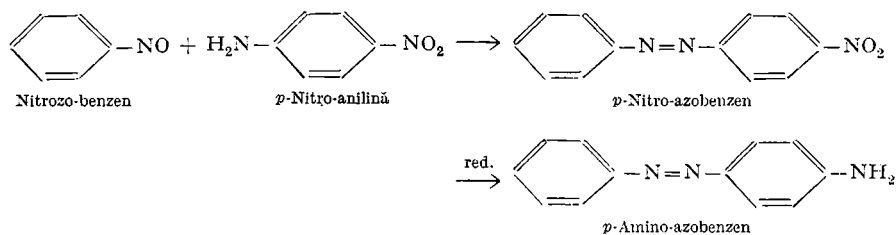
6. HIDROXI-AZO- ȘI AMINO-AZO-DERIVAȚI AROMATICI (COLORANȚI AZOICI)

Cei mai simpli reprezentanți ai acestei clase, *p*-hidroxi-azobenzenu și *p*-amino-azobenzenu se obțin fie prin cunoscutele transpoziții intramoleculare (v. I, pag. 472 și pag. 503) :

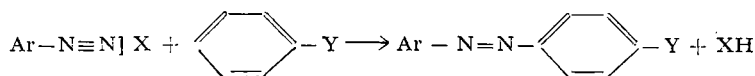


¹⁾ v. E. Ciorănescu, Medicamente de sinteză, Editura Tehnică, București, 1957.

fie prin condensarea unor nitrozo-derivați cu amine primare aromatice, de ex. :

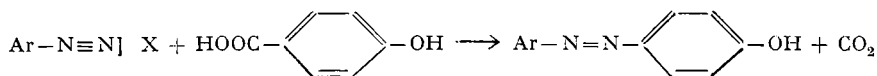


Cea mai importantă metodă de preparare a azo-derivaților este însă *reacția de cuplare* a compușilor diazoici aromatici, cu fenoli sau cu amine aromatice ($Y = \text{NH}_2$, NHR sau NR_2) :



Principalele fapte în legătură cu reacția de cuplare și cu mecanismul ei au fost discutate înainte (I, pag. 492). Aici urmează unele completări.

Fenolii și aminele din seria benzenului cuplează cu predilecție în poziția *para*, față de hidroxilul fenolic sau de grupa aminică. Atunci când această poziție este ocupată prin grupe cum sînt CH_3 sau CH_3O , cuplarea poate avea loc și în *orto*. Unii substituenți cum sînt grupele COOH și SO_3H , situați în *para* față de grupa orientantă, sînt eliminați în reacția de cuplare :

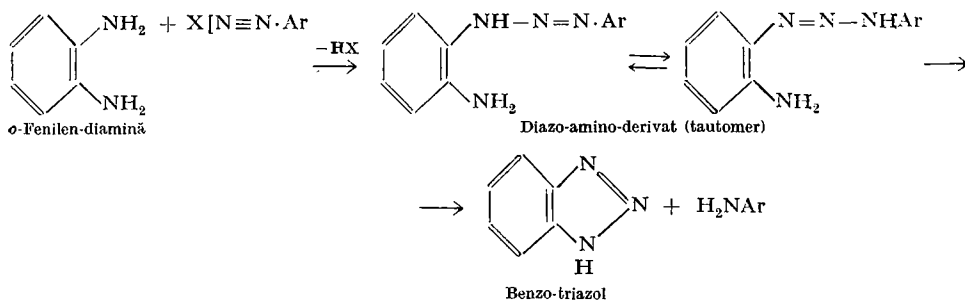


În seria naftalinei, cuplarea are loc preferențial în poziția α . Așa, de ex., α -naftolul cuplează în poziția 4; când aceasta este ocupată, cuplează însă în poziția 2. β -Naftolul cuplează în poziția 1 (sau α). α -Naftil-amina cuplează în poziția 4, dar uneori și în poziția 2 mai ales cu diazo-derivați înzestrați cu mare putere de cuplare. β -Naftil-amina cuplează numai în poziția 1. Când această poziție este ocupată cu grupe ca COOH , SO_3H , CH_3NH sau halogen, aceste grupe sînt eliminate. Amino-naftolii dau produși de cuplare diferiți în mediu acid și în mediu alcalic : în primul caz cuplarea este orientată de grupa NH_2 , în cel de-al doilea, de grupa OH (v. I, pag. 495 și mai departe, pag. 468).

Prin acilarea grupei NH_2 a aminelor, acestea pierd facultatea de a cupla (excepție fac însă unele amine acilate din seria naftalinei, cum sînt *N*-acetil- și *N*-benzoil- α -naftil-amina, care cuplează încet).

Resorcina și *m*-fenilen-diamina cuplează cu diazo-derivați dînd mono-, bis- și chiar tris-azo-derivați, după cantitatea de diazo-derivat utilizată; cuplarea are loc în pozițiile 4, 6 și 2.

p-Fenilen-diamina (la fel ca și hidrochinona) cuplează greu cu diazo-derivați. *o*-Fenilen-diamina formează un diazo-amino-derivat, care se transformă în benzo-triazol cu eliminarea unei molecule de amină primară aromatică :



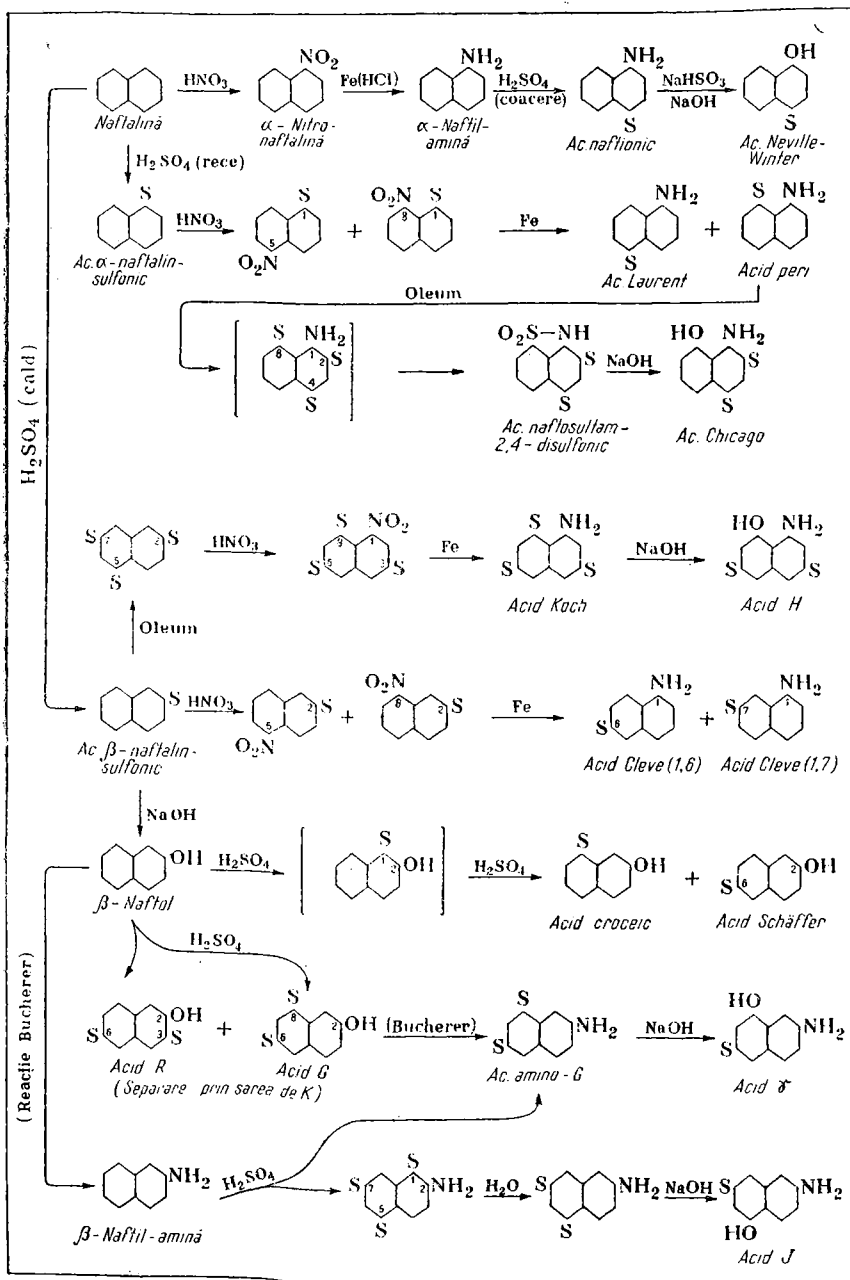
În orice reacție de cuplare se pornește de la o amină aromatică diazotabilă (*componentă diazotabilă*) și de la o moleculă capabilă de a cupla (*componentă de cuplare*). Cum aceste componente pot fi variate în mod aproape nelimitat, numărul combinațiilor obținute pe această cale este foarte mare.

Intermediari în industria de coloranți azoici. Fabricarea coloranților azoici comportă două mari operații: *a.* sinteza unor compuși aromatici putând servi drept componente diazotabile, respectiv drept componente de cuplare; *b.* combinarea acestor compuși, cu ajutorul reacțiilor de diazotare și cuplare, pentru a obține coloranții azoici propriu-ziși. Este evident că aceiași intermediari pot da naștere, prin diverse combinații reciproce, la coloranții diferiți.

Drept componente diazotabile pot servi cele mai variate monoamine și diamine primare aromatice din seria benzenului și a naftalinei, precum și derivați ai lor, în special acizi sulfonici, nitro-derivați etc. Multe dintre aceste substanțe au fost descrise în capitolele precedente ale acestei cărți. Drept componente de cuplare se utilizează pe scară mare acizi sulfonici ai naftolilor și naftil-aminelor. Cțiva dintre acești intermediari snt formulați în schema de la pag. 435, unde se pot vedea și reacțiile prin care se obțin. Unul dintre intermediarii cei mai importanți este acidul 1-amino-8-naftol-3,6-disulfonic, numit în industrie *acidul H*, care servește în sinteza a numeroși coloranți azoici albaștri, verzi și negri. În al doilea rând trebuie menționat acidul 2-amino-8-naftol-6-sulfonic sau *acidul γ*, de la care derivă de asemenea numeroși coloranți cu nuanțe foarte variate, în special coloranți negri direcți pentru bumbac. În schema de la pag. 465 se indică două căi de preparare pentru acidul *γ*, una pornind de la *β*-naftil-amină, alta de la acidul *G*, care la rândul său se obține din *β*-naftol, prin sulfonare. Prima metodă este mai simplă și a fost aplicată multă vreme; astăzi se preferă însă metoda a doua, fiindcă aceasta evită lucrul cu *β*-naftil-amina toxică (producătoare de cancer al veziculei urinare). Despre alți intermediari ai coloranților azoici, necuprinși în schema de la pag. 465, se va vorbi cu ocazia descrierii coloranților respectivi.

Coloranți azoici. Prođușii reacțiilor de cuplare, între aminele aromatice diazotate și diferitele componente de cuplare, snt *derivați ai azo-benzenului* și, în consecință, snt colorați. Culoarea acestor compuși variază cu natura, numărul și poziția substituenților din moleculă, în special cu a grupelor hidroxil și amino (grupe auxochrome, v. „Relații între culoarea și structura combinațiilor organice”, pag. 553). Se cunosc coloranți azoici cu toate culorile și nuanțele posibile, de la galben și roșu pînă la albastru și negru.

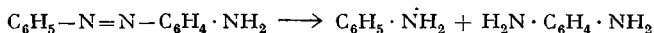
Cîțiva intermediari din industria coloranților azoici

S=SO₃H

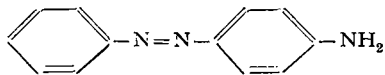
Din cauza frumuseții culorilor și a ușurinței cu care se obțin, coloranții azoici sînt fabricați și utilizați pe scară mare (producția de coloranți azoici atîngînd cca. 50% din întreaga producție de coloranți). În cele ce urmează nu vor putea fi menționați decît puțini reprezentanți din principalele clase de coloranți azoici fabricați industrial.

Pentru recunoașterea și identificarea coloranților azoici este de mare folos determinarea spectrului de absorbție în regiunea vizibilă, folosindu-se pentru aceasta spectroscopie de mică putere dispersantă.

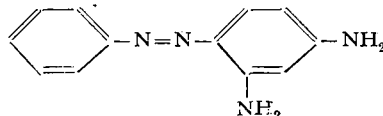
O metodă chimică mult aplicată constă în ruperea reductivă a legăturii azo, cu agenți reductori puternici, cum sînt ditionitul de sodiu, acidul iodhidric, staniul și acidul clorhidric sau hidrogenul activat catalitic. Se obțin astfel amine primare, mai ușor de identificat decît colorantul inițial. Astfel, din *p*-amino-azobenzen se obțin anilină și *p*-fenilen-diamină :



1. **Coloranți monoazoici bazici** (v. și pag. 477). *p*-Amino-azo-benzenul, galbenul de anilină, cristale galbene cu p.t. 127° (prepararea v. I, pag. 503). Clorhidratul apare în două forme, una galbenă, alta albastră ca oțelul (v. pag. 498); în soluție apoasă, este albastru-roșietic. Combinația aceasta este cel mai vechi colorant azoic (Peter Griess, 1859); nu se mai întrebuintează în vopsitoria textilă, fiind prea puțin rezistent. Baza liberă servește la colorarea grăsimilor și la fabricarea unor coloranți disazoici, a unor induline și a *p*-fenilen-diaminei (v. reacția mai sus).



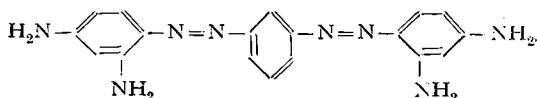
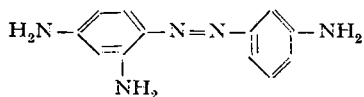
Galben de anilină



Crisoidină

Crisoidina se obține prin cuplarea anilinei diazotate cu *m*-fenilen-diamină. În soluție este galben-portocalie; clorhidratul formează cristale negre. Este puțin rezistentă la lumină.

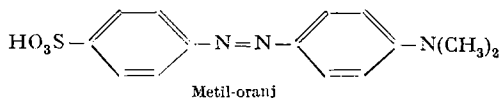
Vesuvina (Brun-Bismark) este amestecul clorhidraților celor două combinații din formulele de mai jos. Se obține din *m*-fenilen-diamină, prin diazotare cu o cantitate insuficientă de acid azotos și cuplare cu ea însăși. Servește în mari cantități la fabricarea cernelei de tipar cafeniei și pentru colorarea pielii.



Vesuvină

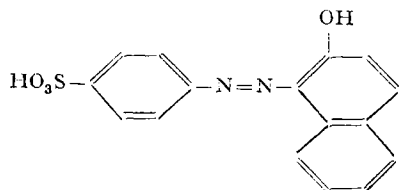
2. **Coloranți monoazoici acizi** (v. pag. 477). *Metil-oranjul*, *heliantina* sau *oranj III*, obținut prin cuplarea acidului diazo-benzen-sulfonic (acid sulfanilic diazotat, v. pag. 466) cu dimetil-anilină, este galben-portocaliu în soluție neutră și alcalică, și roșu în soluție acidă (privitor la aceste variații

de culoare, v. pag. 498). Din cauza sensibilității culorii față de acizi, nu servește drept colorant textil, este însă mult întrebuințat ca indicator. Domeniul de viraj al culorii este situat între pH 3,1–4,5.

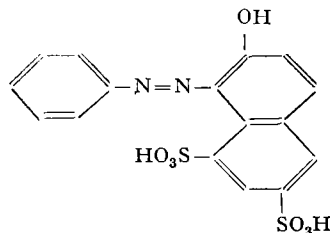


Oranj II, β -naftol-oranj, se obține prin cuplarea acidului sulfanilic diazotat cu β -naftol. Este cel mai întrebuințat colorant portocaliu, fiind relativ rezistent la lumină. Sarea de bariu, insolubilă, servește pentru colorarea hîrtiei și ca pigment pentru cerneluri de tipar. Colorantul numit *oranj I* se fabrică în mod similar din acid sulfanilic și α -naftol.

Oranj G, obținut din anilină diazotată și acidul G (pag. 465) vopsește lina în nuanțe galben-portocalii, relativ rezistente la lumină și călcat.

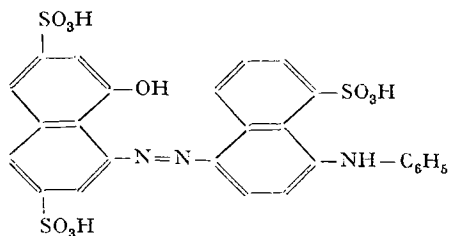


Oranj II

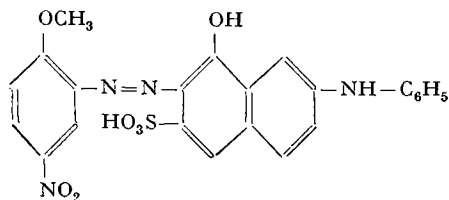


Oranj G

Asemănător acestui colorant din urmă este *ponceau 2 G*, care se fabrică prin cuplarea anilinei diazotate cu acid R. Mai menționăm *albastrul acid R*, rezultat din acid H diazotat și cuplat cu acid fenil-peri și *brunul supranin R*, obținut prin cuplarea alicalică a 4-nitro-2-anisidinei diazotate cu acid fenil- γ :



Albastru acid R



Brun supranin R

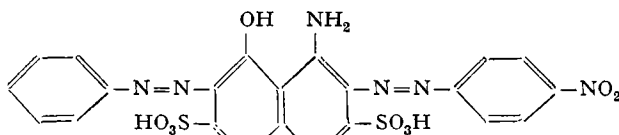
Ambii acești coloranți vopsesc din baie neutră și pot servi deci și pentru stoffe mixte, de lînă și bumbac; sînt rezistenți la lumină și spălat.

3. **Coloranți disazoici și polikisazoici.** Se pot obține coloranți cu două sau mai multe grupe $N=N$ în moleculă, prin diferite variante ale reacției de cuplare. Majoritatea coloranților din această clasă sînt coloranți direcți

(substantivi) pentru bumbac (v. pag. 477), totuși mulți dintre ei sînt coloranți acizi pentru lînă sau coloranți de mordanți.

a. *Coloranți de tipul* : $D \rightarrow C \leftarrow D$ (în această formulă D reprezintă componenta diazotabilă, iar C componenta de cuplare). Formarea acestor coloranți este posibilă atunci cînd componenta de cuplare are două poziții reactive. În seria benzenului se cunosc numai două componente de cuplare ce îndeplinesc această condiție : resorcina și *m*-fenilen-diamina (v. și pag. 466); coloranții de acest fel utilizați practic au componente de cuplare din seria naftalinei.

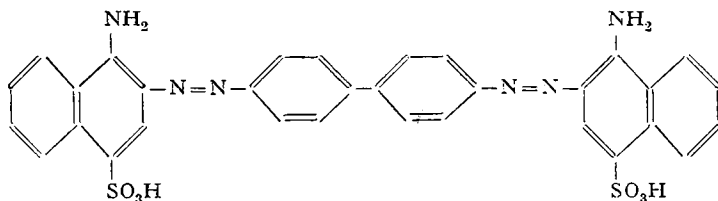
Un colorant reprezentativ al acestei clase este *naftol-albastru-negrul B* (negru acid ATT) obținut prin cuplarea acidului H (pag. 465), întîi cu *p*-nitro-anilină diazotată, în soluție acidă, apoi cu anilină diazotată, în soluție bazică :



Naftol-albastru-negrul B

Colorantul acesta este mult utilizat pentru vopsirea în negru a lînei. Pentru corectarea nuanței se întrebuițează în amestec cu coloranți acizi galbeni, portocalii și roșii. Prin reducerea grupei nitro se obține un produs verde, care se transformă prin diazotare și cuplare în alți coloranți valoroși.

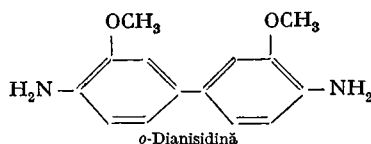
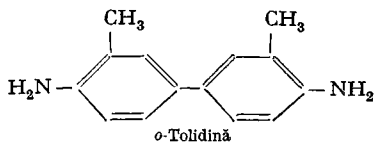
b. *Coloranți de tipul* : $C \leftarrow D \rightarrow C$ se obțin prin dublă diazotare („tetrazotare”) a unei diamine și cuplare. Drept componentă diazotabilă se utilizează, pe scară mare, benzidina (I, pag. 476) și unii derivați ai ei. Primul colorant din această clasă și totodată primul colorant substantiv obținut (Böttiger, 1884) este *roșul Congo*, ce ia naștere prin cuplarea benzidinei diazotate cu acid naftionic :



Roșul Congo

Culoarea roșului Congo virează cu acizi tari în albastru, de aceea acest colorant este utilizat ca indicator pentru acizii minerali, în prezența acizilor organici. Cu toată sensibilitatea sa față de acizi, roșul Congo este încă mult folosit pentru vopsirea pînzelor de bumbac ieftine.

În locul benzidinei se utilizează, în sinteze de coloranți direcți, și unii derivați substituiți ai ei, ca :

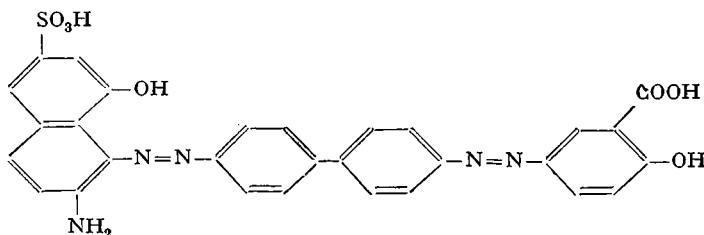


Exemple de coloranți direcți benzidinici :

Benzopurpurină 4 B : acid naftionic ← *o*-tolidină → acid naftionic (roșu al-băstrui),

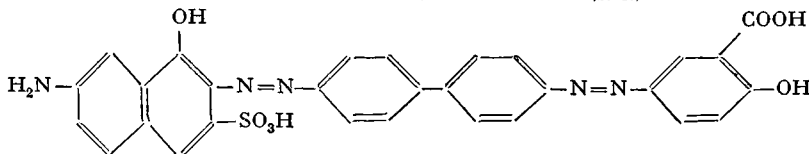
Benzopurpurină 10 B : acid naftionic ← *o*-dianisidină → acid naftionic (roșu carmin)

Roșu-diamin-rezistent F : acid γ $\xleftarrow[(\text{acid})]{(2)}$ benzidină $\xrightarrow[(\text{bazic})]{(1)}$ acid salilic.
(Roșu direct M)



Rezistența acestui colorant, vopsit pe bumbac, crește mult prin cromare ulterioară (v. pag. 474). Poate fi vopsit și pe lână mordantată cu săruri de crom, precum și pe semi-lână (lână-bumbac) și piele.

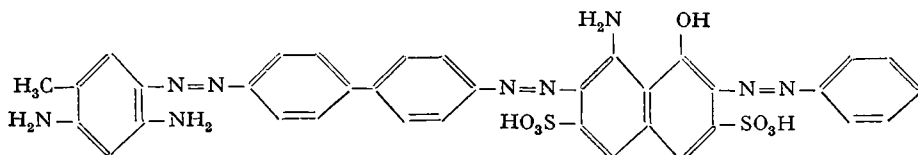
Maron-diamin M : acid γ $\xleftarrow[(\text{bazic})]{(2)}$ benzidină $\xrightarrow[(\text{bazic})]{(1)}$ acid salilic



Acest colorant vopsește direct bumbacul, lina și pielea. Rezistența sa se îmbunătățește mult prin dezvoltare (v. pag. 475).

Negru direct RW :

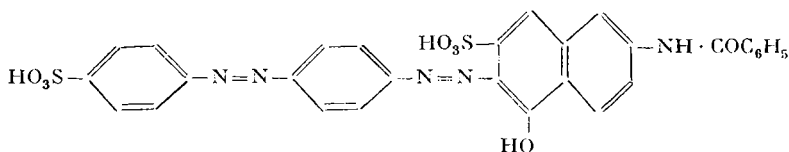
m-toluilen-diamină $\xleftarrow[(\text{acid})]{(3)}$ benzidină $\xrightarrow[(\text{acid})]{(1)}$ acid H $\xleftarrow[(\text{bazic})]{(2)}$ anilină



Negrul direct se utilizează, în mari cantități, pentru vopsirea bumbacului, semi-lînei și pielei.

c. *Coloranți de tipul* : **D**→**C**→**C** se obțin prin cuplarea unei sări de diazoniu cu o amină primară, obținîndu-se un amino-azo-derivat, care la rîndul său poate fi diazotat și cuplat cu o nouă componentă de cuplare, de ex. :

Roșu-sirius 4B : acid sulfanilic → anilină → acid J N-benzoilat

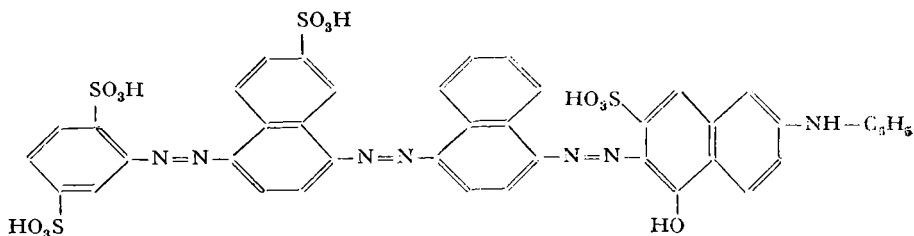


Acest colorant, foarte rezistent la lumină, vopsește bumbacul, lîna și pielea.

Prin metoda aceasta se obțin și coloranți trisazoici, cum este :

Albastru-sirius G :

acid 2,5-anilin-disulfonic → acid Cleve(1,7) → *z*-naftil-amină → acid fenil-J



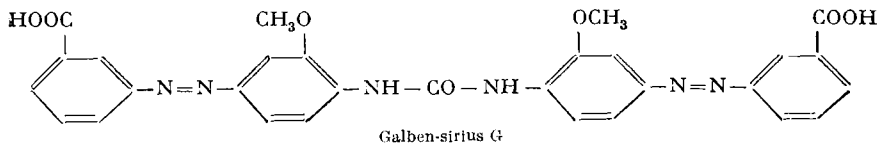
Albastrul-sirius este un colorant rezistent la lumină, utilizat pentru bumbac.

Prezența a două grupe $N=N$, și mai mult încă a trei asemenea grupe, în pozițiile 1,4, conjugate prin intermediul unui nucleu aromatic, produce o închidere a culorii, după cum reiese din compararea coloranților : metil-oranj, roșu-sirius și albastru-sirius, formulați mai sus. Introducerea a două grupe $N=N$, în pozițiile 2,7 ale naftalinei, provoacă în mod asemănător o închidere considerabilă a culorii. Astfel acidul H cuplat (alcalic) cu anilină diazotată (în poziția 2 față de grupa HO) dă un colorant roșu închis, în timp ce introducerea unei a doua grupe azo, în poziția 7 (prin cuplare acidă, ca în colorantul negru direct RW) duce la un compus albastru închis sau negru. Acest efect de închidere a culorii este rezultatul lungirii sistemului conjugat în care are loc absorbția luminii (sistemul cromofor ; v. pag. 562).

d. *Coloranți disazoici cu sistem cromofor întrerupt*. Dacă într-un colorant conținînd mai multe grupe $N=N$ sistemul conjugat este întrerupt

printr-o grupă ce nu ia parte la conjugare („grupă izolatoare”), fiecare porțiune a moleculei se comportă ca un sistem cromofor izolat. Spectrele de absorbție ale celor două grupe cromofore din moleculă se suprapun, obținându-se astfel efecte favorabile asupra nuanței colorantului (efecte ce nu se pot realiza prin amestecarea mai multor coloranți); totodată nu se produce o închidere a culorii. Coloranții de acest tip posedă toate avantajele care rezultă dintr-o greutate moleculară mare și o formă alungită a moleculei, anume o bună aderență la fibra textilă, comparabilă cu aceea care se observă la coloranții substantivi obișnuiți. Ca grupe izolatoare pot funcționa grupe cum sînt: $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{SO}_2-$, *m*-fenilen, dar importanța practică au mai ales grupa de uree, $-\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}-$, și inelul triazinic.

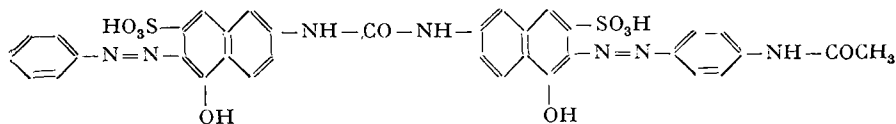
Un exemplu este *galbenul-sirius G* obținut prin condensarea cu fosgen a două molecule dintr-un colorant monoazoic (preparat la rîndul lui din acid *m*-amino-benzoic diazotat și cuplat cu *o*-anisidină):



O altă cale pentru obținerea coloranților de acest tip pornește de la acidul J (pag. 465), care se condensează cu fosgen, iar derivatul ureic astfel obținut se cuplează cu doi moli de diazo-derivați identici sau diferiți, de ex.:

Benzo-ecarlat rezistent 4BS:

anilină \rightarrow deriv. ureic al acid. J \leftarrow N-acetil-*p*-fenilen-diamină



Coloranții de acest tip sînt deosebit de rezistenți și servesc la vopsitul bumbacului, mătăsii, pielii, iar unii și a semi-lînei.

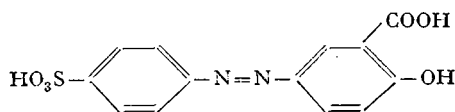
4. **Coloranți azoici de mordanți.** Unii coloranți azoici au proprietatea de a forma complexi metalici deosebit de stabili și greu solubili. Prin formarea acestor complexi, numită în industrie mordantare, rezistența colorantului la spălare și la lumină se mărește mult și deci calitatea colorației se îmbunătățește considerabil. De aceea mordantarea se practică pe scară mare.

Dintre toate metalele care formează complexi de coordinație, numai cromul și cuprul au aplicații practice în clasa coloranților azoici, și anume, pentru coloranții lînii numai cromul, pentru coloranții de bumbac ambele metale, dar mai mult cuprul.

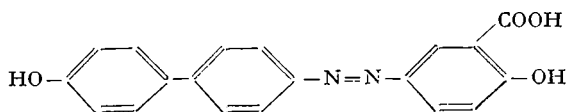
Sînt două clase mai importante de coloranți azoici de mordanți :
a. coloranți cu o grupă de acid salicilic în moleculă și **b.** coloranți cu grupe HO, NH₂ sau COOH în poziția *orto* față de grupa N=N. Din această clasă din urmă au importanță practică mai ales compușii *o,o'*-dihidroxi-azoici (în care însă una din grupele OH poate fi înlocuită cu NH₂ sau COOH).

Coloranții azo-salicilici se obțin folosind acid salicilic drept componentă de cuplare, după cum se poate vedea din următoarele exemple, alese dintr-un foarte mare număr de coloranți :

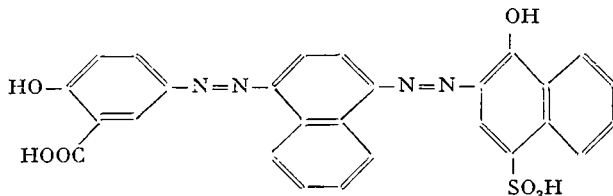
Galben-acid cromabil : acid sulfanilic → acid salicilic



Diamant-flavin. G : 4-hidroxi-4'-amino-bifenil → acid salicilic

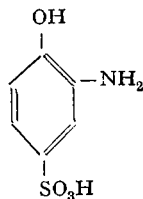


Negru-diamant F : acid 5-amino-salicilic → α-naftil-amină → acid Neville-Winther

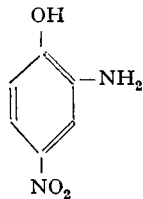


Acest colorant disazoic colorează lîna, după cromare ulterioară, într-un negru deosebit de frumos.

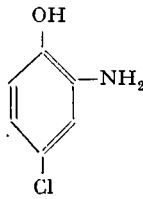
Coloranții *o, o'*-dihidroxi-azoici se obțin din *o*-amino-fenoli prin diazotare (pag. 358) și cuplare cu componente astfel alese încît grupa N=N să ocupe poziția *orto* față de o grupă HO. Printre amino-fenolii folosiți drept componente diazotabile în aceste sinteze se numără :



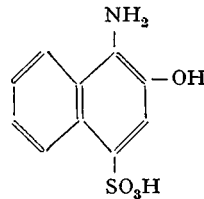
Acid 2-amino-fenol-4-sulfonic



4-Nitro-2-amino-fenol



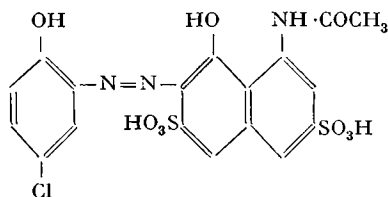
4-Clor-2-amino-fenol



Acid 1-amino-2-naftol-4-sulfonic

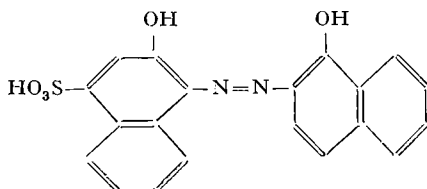
Vom menționa doi coloranți acizi cromabili (pentru lână) :

Albastru acid de crom 2K : 4-clor-2-amino-fenol → acid H acelilat



Vopsește lina portocaliu, iar după cromare albastru.

Albastru-negru-eriocrom B : acid 1-amino-2-naftol-4-sulfonic → α-naftol



Remarcabilă în această reacție este cuplarea în poziția *orto*, a α-naftolului. Un colorant înrudit este *negrul-eriocrom A* (cu o grupă NO_2 în poziția 6 a componentei diazotabile și β-naftol drept componentă de cuplare).

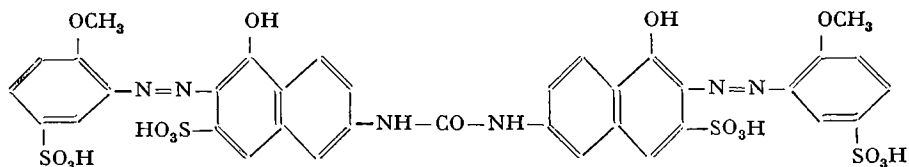
Procedeul obișnuit de „cromare” constă în tratarea lînei, după vopsire, cu bicromat de sodiu. Acesta se reduce pe socoteala unei părți din colorant (șt desigur și a fibrei) trecînd în crom trivalent, care se combină complex. Unii din coloranții de crom permit mordantarea concomitentă cu vopsirea, prin adăugare de bicromat de sodiu și sulfat de amoniu în baia de vopsire, (procedeul metacrom). De asemenea se răspîndesc din ce în ce mai mult coloranți solubili, conținînd crom legat complex (mărcile Neolan și Palatinecht). Vopsirea se face, în acest caz, în soluție mai puternic acidă, rolul acidului fiind de a transforma complexul solubil al colorantului cu cromul într-un complex insolubil colorant-crom-fibră.

Printre coloranții din această categorie din urmă se numără produșii de cuplare ai acidului 1-amino-2-naftol-4-sulfonic cu diferiți naftoli și unii coloranți în care componenta de cuplare este fenil-metil-pirazolona (pag. 671) sau anilida acidului acetyl-acetic.

Procedeul „cuprării” (cu o soluție de sulfat de cupru) după vopsire se aplică la bumbac colorat cu mulți din coloranții substantivi menționați înainte, posedînd grupe HO în poziția *orto* față de grupa azo.

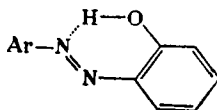
Vom mai menționa aici un colorant caracteristic modern :

Sirius-rubin-rezistent BBL :



În fabricarea acestui colorant se pornește de la colorantul monoazoic obținut prin diazotarea acidului 2-amino-anisol-4-sulfonic și cuplare cu acid J. Acest produs se transformă în complexul cupric și apoi se condensează cu fosgen spre a obține colorantul final, care se bucură de o excepțională rezistență la lumină.

Structura complexilor metalici ai coloranților azoici. Azo-derivații simpli nu formează complexi cu metalele. Această proprietate apare numai atunci când molecula conține o grupă HO în poziția *orto* față de grupa N=N. Derivații *o*-hidroxi-azoici arată toate semnele unei legături de hidrogen interne:



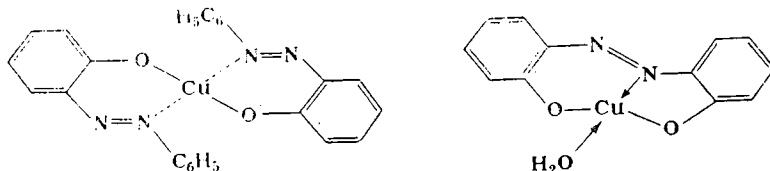
Ca și alți compuși de acest tip mulți dintre ei sînt insolubili în alcalii, nu se metilează cu diazo-metan, se alchilează numai cu greu la grupa HO și reacționează foarte încet cu izocianatul de fenil.

Compușii metalici ai coloranților (numiți în industrie și „lacuri colorante”) sînt complexi interni ciclici sau *complexi chelatici* (v. și pag. 69). Aceasta explică marea lor stabilitate (L. Ciugaev, 1907; A. Werner, 1908; P. Pfeiffer, 1911).

Cromul trivalent are, în complexii săi, numărul de coordinație 6. Din cei 33 de electroni ai săi, 12 provin din cele șase legături coordinative. Acestea au o orientare octaedrică în jurul atomului de crom central (fiindcă provin prin hibridizarea orbitalilor $3d^2$, $4s$ și $4p^3$). Cuprul bivalent are numărul de coordinație 4 și grupează 35 de electroni în jurul atomului central. Configurația complexului este, cu mare probabilitate, plană (hibridizare $3d$, $4s$ și $4p^2$).

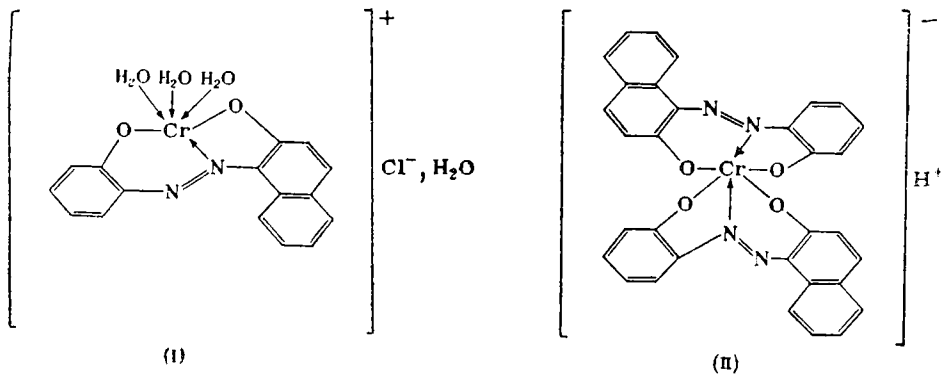
Complexii metalici ai coloranților *o*-hidroxi-azoici iau naștere prin înlocuirea hidrogenului fenolic cu un atom de metal și prin contribuția unei perechi de electroni neparticipanți ai unuia din atomii de azot.

La formarea complexului cu cuprul participă două molecule de colorant monohidroxi-azoic, dar o singură moleculă de colorant dihidroxi-azoic:



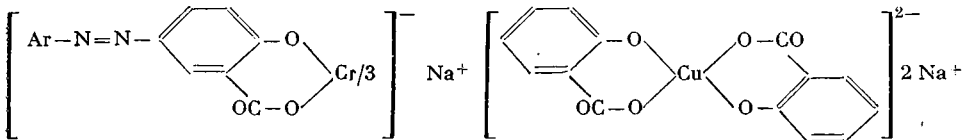
În cazul acesta din urmă cuprul este legat covalent de ambele grupe hidroxil (complex „bidentat”) și mai contribuie și o moleculă de apă (sau eventual de anilină sau piridină) la completarea numărului de electroni din jurul atomului de cupru. Complexul acesta, care cuprinde un inel de șase și unul de cinci atomi, este lipsit de tensiune și aproape plan.

O singură grupă hidroxil în poziția *orto*, nu este suficientă pentru a forma un complex chelatic stabil al cromului. Acest metal (sub formă de CrCl_3) formează cu coloranții *o,o'*-dihidroxi-azoici două tipuri de complexi reprezentați prin formulele de mai jos:



o-Hidroxi-benzen-azo-naftolul, care a fost exact studiat (Drew, 1939), formează cu clorură cromică un complex cristalin, albastru închis, solubil în apă, ca sare cu ionul de clor (I). Prin adăugarea unei a doua molecule de colorant se formează un complex (II) insolubil în apă dar solubil în alcalii și avînd deci caracter acid. În acest anion complex planurile celor două molecule de colorant sînt orientate la unghi drept, avînd atomul de crom la intersecție. Înconjurarea atomului de crom este octaedrică, ca în toți complexii acestui metal.

Coloranții azo-salicilici formează complexi chelatici la grupa salicilică :

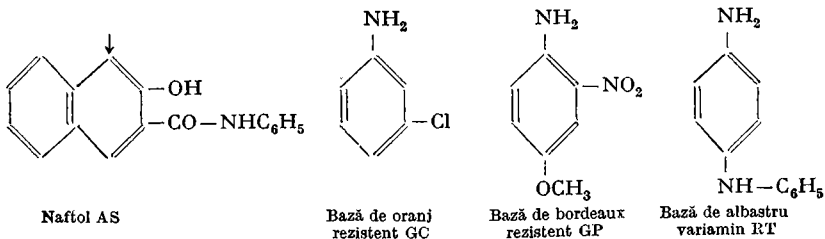


După cum se vede, la formarea acestor complexi nu participă grupa cromoforă $\text{N}=\text{N}$ ca în cazul coloranților *o*-hidroxi-azoici. De aceea, mordantarea coloranților azo-salicilici nu este însoțită de o modificare a culorii, în timp ce mordantarea coloranților hidroxi-azoici este însoțită de o închidere a culorii.

5. Coloranți azoici de dezvoltare. Se numesc coloranți de dezvoltare, o clasă de coloranți insolubili, sintetizați direct pe fibră în cursul operației de vopsire. Un astfel de colorant este *roșul para*, rezultat din cuplarea *p*-nitro-anilinei diazotate cu β -naftol, și care este folosit încă de mult ca pigment. Pentru vopsirea țesăturilor de bumbac, ele se imbibă întâi cu o soluție alcalică de β -naftol, se usucă și apoi se cuplează cu o soluție de *p*-nitro-diazo-benzen („se dezvoltază”). Cum operația aceasta se face în soluție rece, în prezența gheții, și nu în soluții calde ca în vopsirea obișnuită, coloranții de acest tip au fost numiți și „coloranți de gheață”. Un nume mai nou este acela de *azotoli*. Procedeu acesta este mult utilizat în imprimăria textilă.

Folosirea β -naftolului drept componentă de cuplare prezintă dificultăți de aplicare, din cauza substantivității reduse a acestei substanțe. Colorațiile obținute, deși frumoase, sînt lipsite de variație și rezistență. Neajunsurile acestea au fost înlăturate prin folosirea, drept componentă de cuplare, a anilidei acidului 2-hidroxi-3-naftoic (pag. 176), numită *naftol AS*. Compusul acesta este substantiv pentru bumbac și dă, prin cuplare cu compuși diazoici (în poziția notată cu o săgeată), coloranți cu nuanțe de o excepțională vioiciune, avînd rezistențe comparabile cu ale coloranților de cadă din seria antrachinonei (pag. 514).

Prin introducere de substituenți în molecula naftolului AS sau prin folosirea altor componente de cuplare (așa-numiți „naftoli”) și prin varierea componentei diazoice (numită „bază”), se obțin coloranți de nuanțe diferite. Se formulează aici cîteva „baze”, mai des utilizate :



Această importantă clasă de coloranți rezistenți cuprinde mai ales coloranți cu nuanțe deschise (galben, portocaliu, roșu, brun); pentru verde și albastru sînt preferați coloranții de cadă și cei ftalocianinici.

Pentru facilitarea procesului de vopsire cu „naftoli” se fabrică diazo-derivați „stabilizați”, care se livrează de către fabricile de coloranți amestecați cu „naftoli”. Acești diazo-derivați „stabilizați” sînt fie antidiazotați (I, pag. 483), fie, în procedeul numit *rapidogen*, diazo-amino-derivați (I, pag. 504). Prin tratarea pinzei vopsite cu vapori de acid formic sau acetic (la antidiazotați chiar numai sub acțiunea bioxidului de carbon din aer) compușii aceștia se transformă în săruri de diazoniu, care cuplează imediat cu „naftolul” prezent. Se utilizează de asemenea săruri duble stabile ale sărurilor de diazoniu cu săruri metalice, de ex. cu $ZnCl_2$.

Alte două clase importante de coloranți azoici sînt *coloranții pirazonici* și *coloranții tiazolici*, ambii cu inele heterociclice în moleculele lor (v. pag. 672 și pag. 661).

Generalități despre coloranți și despre procedeele de colorare. I. Principalele clase de coloranți. După structura lor chimică, coloranții aparțin claselor celor mai diverse de compuși organici. Cîteva clase mai importante de coloranți sintetici sînt :

1. Coloranții nitrici și nitrozo-fenolici
2. Coloranții azoici
3. Coloranții hidroxi- și amino-chinonici (naftochinone, antrachinone etc.)
4. Indofenolii și indaminele
5. Coloranții oxazinici, tiazinici și fenazinici
6. Coloranții di- și trifenil-metanici
7. Coloranții xantenici și acridinici
8. Ftalocianinele
9. Indigoidele
10. Coloranții cianinici

Acestora li se alătură cîteva clase de coloranți naturali : de ex. *coloranții porfinici* din sînge și din frunzele verzi, *coloranții antocianici*, roșii și albaștri, din flori, *coloranții flavonici*, galbeni, din flori și unele *carotinoide*. Diferitele clase de coloranți naturali și sintetici vor fi tratate în capitolele următoare, la locul indicat de structura lor.

O problemă atrăgătoare este găsirea relațiilor dintre structura și culoarea substanțelor colorate (v. pag. 549).

În mod obișnuit, mai ales în industrie, coloranții organici nu se clasifică după structura lor chimică ci pe baza unor considerații impuse de utilizările lor, mai ales de procedeele de vopsire.

II. *Utilizările coloranților.* În afară de colorarea fibrelor textile, coloranții organici servesc încă pentru multe alte scopuri printre care cele mai importante sînt : colorarea pielii tăbăcite, a hîrtiei, a alimentelor (mezeluri, cofetărie), a cernelurilor de tipar, a cauciucului, a benzinei și a uleiurilor minerale (coloranți fluorescenți). Mai sînt apoi utilizați coloranți în fotografie (ca sensibilizatori ai bromurii de argint pentru lumina roșie și infraroșie; v. „Cianinele”), în fotografia și cinematografia în culori, în biologie (pentru colorarea preparatelor microscopice) și în medicină. Unii coloranți insolubili sau complexii metalici insolubili ai unor coloranți, așa-numitele „lacuri metalice”, servesc ca *pigmenți*, în locul coloranților minerali, la fabricarea de vopsele pe bază de ulei de in sau de nitrat de celuloză. Principala aplicație practică a coloranților organici sintetici rămîne însă colorarea fibrelor textile.

III. *Fibrele textile*, folosite în practică, se pot clasifica în patru categorii : *fibre animale* (lînă, mătase, blănuri), *fibre vegetale* (bumbac, in, mătase viscoză sau cupru), *esteri ai celulozei* (acetat de celuloză) și *fibre sintetice* (nylon, capron, politereftalat de glicol, polietenă, policlorură de vinil etc.).

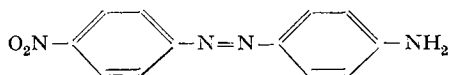
Modul de fixare al colorantului pe fibră diferă cu natura fibrei. Fibrele animale, compuse din proteine, conțin grupe acide și bazice, în catenele laterale R ale lanțului polipeptidic (v. pag. 425). Vopsirea acestor fibre se face de aceea cu coloranți bazici sau acizi, care se fixează pe fibră prin formare de săruri. În practică se utilizează, pentru vopsirea lînii, numai coloranți acizi (conținînd grupe SO_3H); vopsirea se face din soluție acidă, conținînd și sulfat de sodiu, care ajută la egalizarea repartiției colorantului pe fibră.

O cantitate de 1200 g lână conține 1 echivalent-gram de grupe bazice și fixează un echivalent-gram de acid sau de colorant acid.

Fibrele vegetale, compuse din celuloză, fixează coloranții prin legături de hidrogen, după cum se va arăta în detaliu mai departe (pag. 479).

Fibrele de acetat de celuloză, în care grupele OH capabile să formeze legături de hidrogen cu colorantul sint blocate cu grupe acetil, fixează colorantul printr-un proces pur fizic, anume prin dizolvarea colorantului în fibră. Fenomenul se aseamănă cu extragerea unei substanțe, din soluție apoasă, cu un dizolvant insolubil în apă, de ex. cu un eter sau un ester. Se produce o repartitie a colorantului între fibră (un ester) și apă, după legea Henry-Nernst, pînă la echilibru. De aceea, la vopsirea acetatului de celuloză, o mare parte din colorant rămîne neabsorbit de fibră, dar prezența sa este necesară spre a obține în fibră concentrația (adică nuanța) voită; la vopsirea lînii, dimpotrivă, colorantul se fixează integral pe fibră, iar soluția după vopsire rămîne incoloră.

Coloranții folosiți pentru vopsirea acetatului de celuloză sint substanțe insolubile în apă, ca de ex. *p*-nitro-*p*'-amino-azobenzenul :



sau 1,4-diamino-antrachinona (violet). Acești coloranți se utilizează sub forma unor dispersii stabile în apă, obținute cu ajutorul unor detergenți, ca de ex. uleiul de ricin sulfonat (I, pag. 679) („coloranți dispersați”).

Pentru a mări solubilitatea coloranților de acest tip, ei se condensează la grupele de amine primare cu oxid de etilenă, obținindu-se derivați conținînd grupele, $\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ (coloranți „dispersol”). De asemenea se utilizează esterii sulfurici ai acestor compuși, conținînd grupe $\text{NH}\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2\cdot\text{O}\cdot\text{SO}_3\text{Na}$ (coloranți „solacet”). Pe același principiu se bazează și colorarea fibrelor sintetice, cum sint fibrele nylon, orlon și terilen (la nylon s-a observat însă și colorare cu coloranți acizi, care formează săruri cu grupele NH_2 marginale, iar fibra orlon se poate vopsi cu anumiți coloranți de cadă).

În colorarea textilelor este necesar să se țină seamă de faptul că lina este relativ stabilă față de acizi, dar este repede alterată de baze. De aceea se utilizează, pentru lînă, coloranți acizi. Dimpotrivă, celuloza este sensibilă la acizi și rezistentă la baze. Pentru vopsirea bumbacului sint deci indicați coloranții de cadă și de sulf. Fibrele sintetice, de felul nylonului, capronului etc. nu suportă încălzirea pînă la fierbere cu soluții de coloranți, așa cum se obișnuiește la vopsirea fibrelor naturale, de aceea vopsirea acestor fibre necesită tehnici speciale, diferite de cele obișnuite.

IV. *Principalele grupe de coloranți*, clasificați după calitățile lor coloristice. 1. *Coloranți bazici* se numesc coloranții care conțin un cation colorat, de ex. coloranții azoici bazici (pag. 406), coloranții trifenil-metanici bazici (pag. 529), coloranții oxazinici, tiazinici și fenazinici (pag. 516), cianinele (pag. 726) etc. Coloranții bazici vopsesc fibrele animale direct (din baie slab acidulată cu acid acetic); ei nu se fixează însă pe bumbac, decît numai dacă acesta este în prealabil tratat cu tanin (care se fixează direct pe fibrele celulozice) și apoi cu tartrat de potasiu și antimonil (emetic; pag. 118). Din cauza acestei tehnici complicate coloranții bazici sint astăzi din ce în ce mai puțin utilizați în vopsirea textilă.

2. *Coloranții acizi* conțin un anion colorat. Cei mai mulți sint sărurile de sodiu ale unor acizi sulfonici, conținînd grupa SO_3^- . Din clasa aceasta fac parte, coloranții azoici acizi (pag. 406), coloranții antrachinonici acizi (pag. 543), indigo-carminul (pag. 651) etc. Coloranții acizi servesc la vopsirea lînii, din baie acidă, după cum s-a arătat mai sus. Aciditatea băii este necesară pentru a neutraliza grupa COO^- , din fibra lînii, la grupa COOH . Acizii sulfonici fiind acizi tari, grupele SO_3^- din moleculele colorantului rămîn neschimbate chiar în soluții (apoase) puternic acide.

Pintre coloranții acizi se numără și coloranții fenolici, cum sint aurina și ftaleinele (pag. 533).

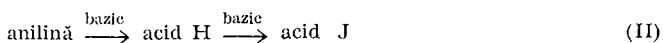
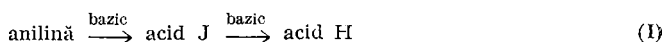
3. *Coloranții direcți sau substantivi* sint coloranți care au proprietatea de a se fixa direct pe bumbac, fără să mai fie necesară o tratare prealabilă a acestuia cu tanin sau cu alte substanțe.

Descoperirea coloranților substantivi (roșul Congo; Böttiger, 1884) a rezolvat, la timpul său, una din problemele grele ale vopsitoriei textile. Cum cca. 75% din materialele textile supuse vopsirii sînt fibre de bumbac, se înțelege că acești coloranți au o mare însemnătate practică.

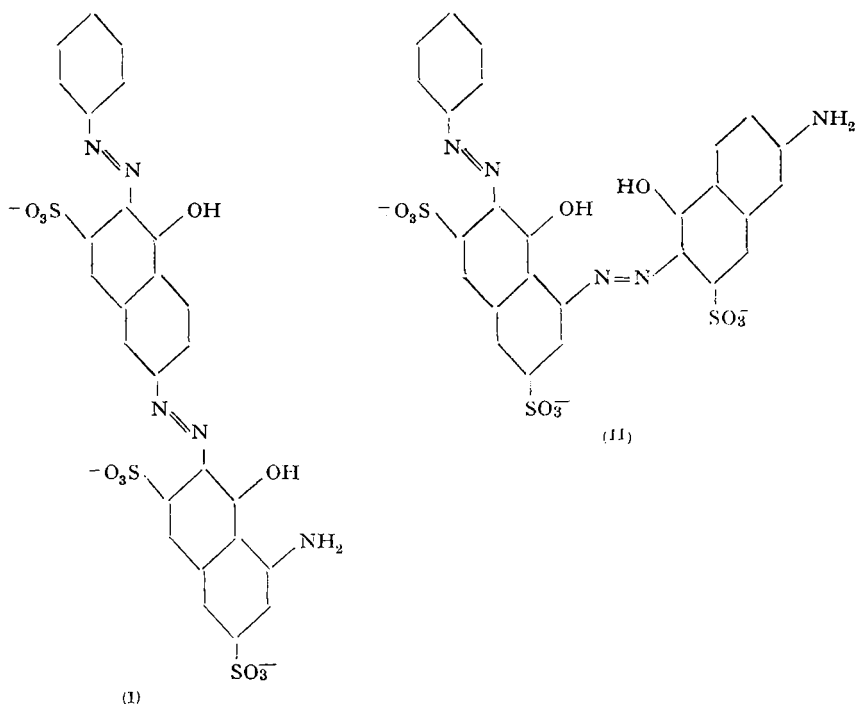
Vopsirea cu coloranți direcți se face la 80–90° în soluție neutră, conținînd un electrolit (NaCl sau Na₂SO₄). Cei mai mulți coloranți direcți sînt coloranți azoici sulfonați și, prin urmare, ei conțin grupe SO₃⁻ complet ionizate.

Cum nu toți coloranții azoici acizi au proprietatea de a se fixa direct pe fibra de celuloză, s-a încercat de mult să se stabilească ce condiții structurale trebuie să îndeplinească moleculele unui colorant spre a avea proprietăți substantive. O primă observație este că moleculele coloranților substantivi au forme alungite într-o direcție (K. H. Meyer, 1928), după cum se poate vedea din exemplele menționate mai sus (pag. 468). Marea importanță a acidului J și a benzidinei, în fabricația coloranților azoici, se explică prin aceea că acești intermediari dau naștere unor coloranți cu molecule alungite.

Au fost sintetizați doi coloranți izomeri cu formulele :

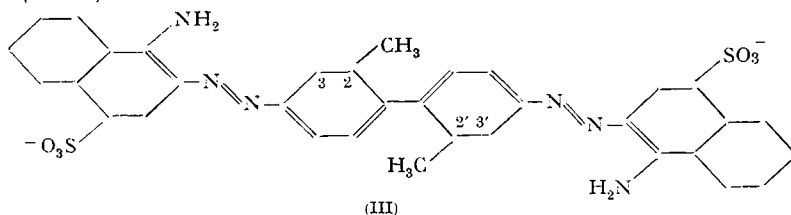


Dintre aceștia numai colorantul cu moleculă liniară (I) este substantiv. (Se va observa că, în ambii coloranți, grupa azo are configurația *trans*) :



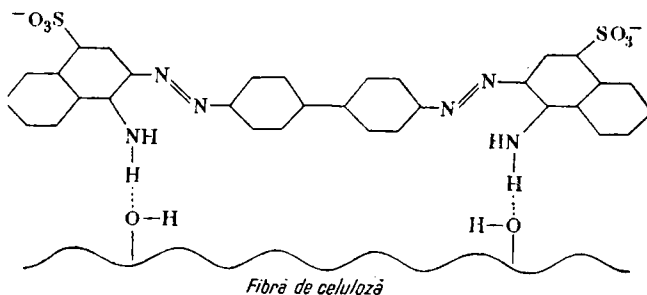
Pe de altă parte, există indicații că nu este suficient ca molecula să aibă o formă alungită, ci ea trebuie să fie și plană. Coplanaritatea celor două inele ale bifenilului este împiedicată prin substituenți în pozițiile 2,2' (I, pag. 26 ; II, pag. 5(7)). În consecință, colorantul benzidinic (III)

este lipsit de proprietăți substantive, în timp ce izomerul său cu grupele metil în pozițiile 3,3' este unul dintre coloranții cu cea mai pronunțată substantivitate (Benzopurpurina 4B; pag. 49) (Robinson și Mills).



În colorantul (III) devierea de la coplanaritate provoacă o întrerupere a conjugării în sistemul de opt duble legături cuprins între cele două grupe auxochrome NH₂. O asemenea conjugare neîntreruptă pare să fie necesară pentru substantivitatea substanței respective (Schirm) (așa cum este necesară pentru apariția culorii).

În afară de aceste două însușiri, liniaritate și coplanaritate, moleculele coloranților substantivi trebuie să mai posede și grupe capabile de a forma legături de hidrogen (HO sau NH₂). Este extrem de probabil că fixarea coloranților substantivi, pe macromolecula de celuloză, și anume la grupele HO ale acesteia, se face prin două legături de hidrogen, așa cum se indică schematic, pentru roșul Congo, în următoarea figură (Valkó, Rose, Eistert):



Se știe că, în fibrele de celuloză macromoleculele au o așezare paralelă (pag. 295). Dacă teoria de mai sus este adevărată, atunci moleculele de colorant fixate de fibrele de celuloză trebuie să fie și ele orientate paralel și prin urmare ele trebuie să prezinte dicroism. Într-adevăr, culoarea, adică absorbția luminii într-un sistem conjugat extins, se datorește excitării electronilor π ai acestui sistem. Acești electroni sînt excitați de lumina plan polarizată numai atunci cînd oscilația electrică a acesteia este paralelă cu axa principală a moleculei și nu sînt excitați atunci cînd oscilația electrică are loc în direcția perpendiculară pe aceasta. Cum vectorul electric al luminii polarizate este la unghi drept cu planul de polarizație, este de așteptat ca fibrele de celuloză, vopsite cu un colorant substantiv, să absoarbă mai puternic lumina polarizată dirijată perpendicular pe axa fibrei, decît lumina dirijată paralel cu axa. Acest efect dicroitic a fost observat experimental. S-a stabilit astfel că orientarea moleculelor de colorant și deci și a fibrelor este de 73% la fibrele de ramie, dar numai de 12—43% la fibrele de viscoză (Preston).

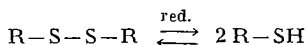
S-a observat încă de mult că moleculele coloranților substantivi sînt asociate în soluție. Este foarte probabil că această asociație se produce prin legături de hidrogen, emanînd de la aceleași grupe care asigură fixarea colorantului de fibră.

4. *Coloranți de mordanți.* Despre mărirea rezistenței la spălare și lumină, prin formarea de complexi chelatici cu metale polivalente s-a vorbit mai sus, cu ocazia descrierii coloranților azoici de cromare care sînt și cei mai importanți (pag. 472). O altă clasă de coloranți care formează complexi chelatici insolubili și rezistenți, cu aplicații în vopsitoria textilă („lacuri”), sînt coloranții *o*-hidroxi-cetonici și *o*-hidroxi-chinonici (v. de ex. „Alizarina”, pag. 540).

5. *Coloranții de dezvoltare* sint compuși colorați insolubili, care iau naștere printr-o reacție chimică avînd loc chiar pe sau în fibra textilă (v. mai sus : „Coloranții azoici de dezvoltare”). Alți coloranți de dezvoltare se formează în fibra textilă prin reacții de oxidare (de ex. : negrul de anilină și ursolii, pag. 511) sau prin reacții de condensare (v. „Ftalocianine”).

6. *Coloranții de cadă* sint substanțe insolubile în apă, cu caracter neutru și care, prin urmare, nu formează nici săruri solubile. Metoda de vopsire, specifică acestor coloranți, se bazează pe reducerea lor în mediu alcalic (de obicei cu ditionit de sodiu). Această operație duce la hidro-derivați (leuco-derivați), prin transformarea unor grupe CO, cetonice sau chinonice, în grupe OH fenolice, sau mai exact în fenoxizii respectivi (cu grupe $-O^- Na^+$) solubili. Aceștia au proprietatea de a se fixa pe fibră (caracter substantiv). După scoaterea din baie („cadă”) a fibrei astfel imbibată, hidro-derivatul se oxidează, sub acțiunea aerului, regenerînd colorantul insolubil, care astfel rămîne fixat pe fibră. Cei mai importanți coloranți de cadă sint coloranții antrachinonici (indantrenici) (pag. 515) și coloranții din clasa indigoului (pag. 647; v. acolo și despre *coloranții de cadă solubilizați*).

7. *Coloranții de sulf* (pag. 521) se aseamănă în ce privește modul de vopsire cu coloranții de cadă, solubilizarea se face însă cu sulfură de sodiu și se bazează pe reducerea grupelor disulfurice, caracteristice, ale acestor coloranți, în grupe tiofenolice, solubile sub formă de săruri (tiofenolați) de sodiu :

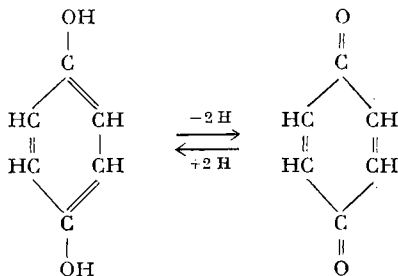


Acestea posedă substantivitate pentru fibra de bumbac. Prin acțiunea aerului se regenerează apoi colorantul insolubil, pe fibră. Din cauza alcalinității soluției de vopsire, coloranții de sulf, la fel ca și coloranții de cadă, servesc numai pentru vopsirea fibrelor celulozice.

VI. CHINONE ȘI COLORANȚI CHINONICI

1. CHINONE

Hydrochinona pierde ușor, prin oxidare, doi atomi de hidrogen și trece în *para-benzochinonă*, numită scurt și *chinonă* :



Reacția este reversibilă : prin reducere se regenerează fenolul dihidroxilic inițial.

Se atribuie chinonei structura unei dicetone α, β -nesaturate (Fittig, 1875). Comportarea chimică a chinonei corespunde în totul acestei formule, după cum se va vedea mai departe. Chinona nu are deci un caracter aromatic, ca fenolul din care provine. Se vorbește de o *stare chinoidă*, în opoziție cu *starea benzoidă* a compușilor aromatici înrudiți.]

Din cauza trecerii ușoare și reversibile în compuși aromatici, chinonele au un caracter chimic particular, care le diferențiază de celelalte cetone nesaturate descrise mai înainte (I, pag. 588). De aceea, și din cauza faptului că mulți derivați chinonici au funcțiuni mixte, este justificată o tratare a lor într-un capitol deosebit de acela al cetonelelor nesaturate simple.

Formularea clasică a chinonei a fost confirmată prin metode fizice moderne, în special prin analiza Fourier a cristalele acestei combinații și prin metoda difracției electronilor. După cum se vede din fig. 35, în care sînt redată distanțele interatomice măsurate prin această metodă din urmă, distanțele C=C, C=O și C—C sînt apropiate de ale legăturilor similare din combinațiile alifatiche (v. tabela în vol. I, pag. 65). În consecință, inelul chinonici nu este un hexagon regulat ca al benzenului, este însă plan, ca și cel aromatic, fiindcă toți atomii care-l compun sînt uniți prin legături duble conjugate (v. I, pag. 55).

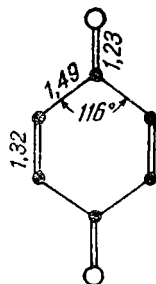
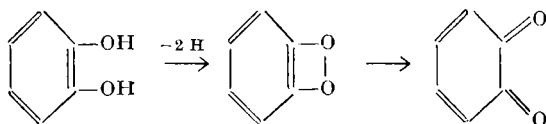


Fig. 35. Dimensiunile moleculei *p*-benzochinonei.

Cele două duble legături C=C și cele două legături C=O, care compun molecula chinonei, se pot grupa și în alt mod, în cadrul unui ciclu de șase atomi. Cu alte cuvinte poate exista și o *orto-benzochinonă*. O asemenea *orto-chinonă* se obține prin dehidrogenarea pirocatechinei:



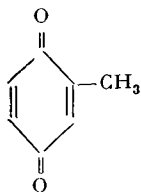
Nu este însă posibil să se scrie formula unei *meta*-chinone, compusă din aceleași elemente de structură. În realitate, prin oxidarea resorcinului nu se obține o chinonă, și nici alte *meta*-chinone nu au fost observate vreodată (v. pag. 524).

Chinone mai importante. *p*-Benzochinona a fost obținută prima oară (de A. N. Voskresenski, 1838) prin oxidarea acidului chinic (pag. 113). Cea mai bună metodă de preparare constă în dehidrogenarea hidrochinonei cu clorură ferică, bioxid de mangan sau cu bicromat de potasiu și acid sulfuric, în soluție apoasă. Anilina și multe alte combinații aromatice trec în chinone, prin oxidare energetică cu bicromat de potasiu și cu alți agenți oxidanți. În cazul anilinei apare ca produs intermediar negrul de anilină (v. pag. 509). Și benzenul se transformă în chinonă, prin oxidare electrolitică, folosindu-se anode de plumb (v. și I, pag. 644).

Chinona formează cristale *galbene* ca lămâia, cu p.t. 116°. Remarcabilă este marea volatilitate a acestei combinații; ea sublimază chiar la temperatura camerei, depunându-se în părțile superioare ale vaselor în care se conservă. Chinona poate fi distilată cu vapori de apă din soluțiile ei apoase, descompunându-se puțin. Datorită volatilității ei, are un miros înțepător, iritant.

Chinona este o combinație reactivă, capabilă să dea naștere unui mare număr de derivați.

Omologii *p*-chinonei au o importanță redusă. *Toluchinona*, cu alăturata formulă, se obține din *o*-toluidină sau din *m*-toluidină, prin oxidare cu bicromat de potasiu și acid sulfuric. Despre obținerea dimetil-chinonei sau *xilochinona*, prin condensarea 2,3-butandionei cu ea însăși, v. I, pag. 578.

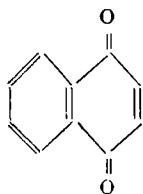


Toluchinonă

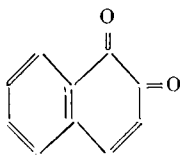
o-Benzochinona este o combinație nestabilă, care nu se conservă, chiar pură, decît scurtă vreme. Se prepară, prin oxidarea pirocatechinei cu oxid de argint. Cum apa accelerează descompunerea, se lucrează în soluție eterică uscată (Willstaetter, 1904). Proaspăt preparată, *o*-benzochinona formează cristale incolore, cărora li se atribuie o structură peroxidică (v. mai sus). Acestea se transformă, după scurtă vreme, în formă mai stabilă, roșie. Culoarea *o*-benzochinonei (și a altor *o*-chinone) este deci mai închisă decît a *p*-chinonei.

Încălzită, *o*-chinona se descompune pe la 60°. Ea nu este volatilă și, în consecință, nu are miros. (Aceste însușiri sînt comune tuturor *o*-chinonelor). Din cauza nestabilității sale, combinația aceasta a fost puțin studiată.

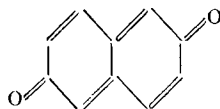
În seria naftalinei se cunosc toate cele trei chinone posibile :



α -Naftochinonă
(1,4-Naftochinonă)



β -Naftochinonă
(1,2-Naftochinonă)



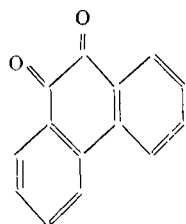
amfi-Naftochinonă
(2,6-Naftochinonă)

Pentru prepararea acestor chinone se folosesc metode asemănătoare celor din seria benzenului. α -Naftochinona se obține prin oxidarea 1,4-dihidroxi-naftalinei, a 1-amino-4-hidroxi-naftalinei sau a unor derivați diazoici ușor accesibili, cum este colorantul oranj I (pag. 467). α -Naftochinona formează cristale galbene, cu p.t. 125°, volatile și avînd un miros asemănător cu al *p*-benzochinonei.

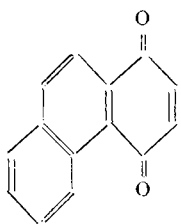
β -Naftochinona se obține prin oxidarea 1-amino-2-hidroxi-naftalinei, cu clorură ferică. Formează cristale roșii, inodore și nevolatile, care se descompun pe la 120°. Combinația aceasta arată reacțiile 1,2-dicetonelor, de ex. se combină cu 1,2-diamine și dă chinoxaline (I, pag. 580).

amfi-Naftochinona este o substanță roșie, nestabilă, inodoră și nevolatilă, descompunîndu-se la încălzire (la 130—135°). Se obține din 2,6-dihidroxi-naftalină, prin oxidare cu bioxid de plumb, în soluție benzenică, în absența apei (Willstaetter, 1907).

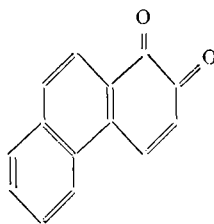
În seria fenantrenului se cunosc patru chinone :



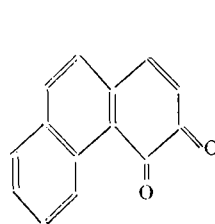
9,10-Fenantren-chinona
(galbenă; p.t. 208°)



1,4-Fenantren-chinona
(galbenă; p.t. 153°)



1,2-Fenantren-chinona
(roșie; p.t. 216°)

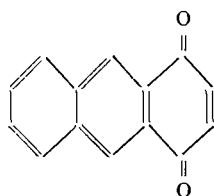


3,4-Fenantren-chinona
(roșie; p.t. 133°)

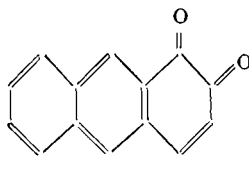
9,10-Fenantren-chinona, chinona obișnuită a fenantrenului, se obține din fenantren prin oxidare cu acid cromic (Fittig; Graebe; 1872) (I, pag. 285). De asemenea se obține prin tratarea benzilului cu clorură de aluminiu, la 120° (Scholl, 1922; v. și I, pag. 294). Este rezistentă la încălzire; distilă fără descompunere, peste 360°. În multe dintre reacțiile ei, fenantren-chinona se comportă ca o 1,2-dicetonă (de ex. dă, prin transpoziție benzilică, acidul 9-hidroxi-9-fluoren-carboxilic, v. formulele I, pag. 580). Formează o monoximă și o dioximă.

Celelalte trei chinone ale fenantrenului, formulate mai sus, au fost obținute din amino-hidroxi-compușii corespunzători, prin oxidare cu acid cromic (L. F. Fieser 1929).

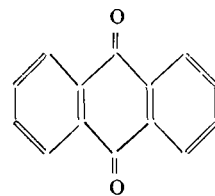
Se cunosc, dintre toate cele posibile, trei chinone ale antracenui :



1,4-Antrachinonă



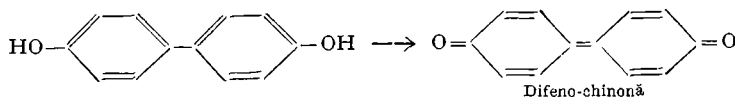
1,2-Antrachinonă



9,10-Antrachinonă

Primele două se aseamănă mult în comportarea lor cu 1,4- și 1,2-naftochinonele; nu prezintă interes practic. 9,10-Antrachinona, o combinație deosebit de importantă, va fi tratată într-un capitol special (pag. 537).

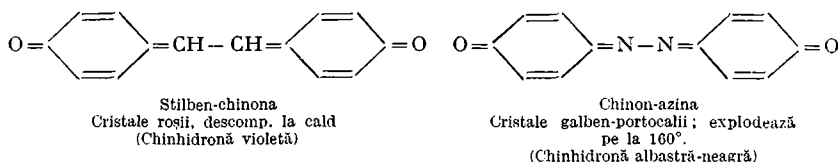
Difeno-chinona se obține din 4,4'-dihidroxi-difenil, prin oxidare cu bioxid de plumb sau cu oxid de argint în soluție eterică uscată (Willstaetter, 1905):



Difeno-chinonă

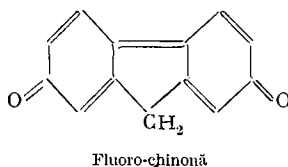
Difeno-chinona formează cristale roșii greu solubile, inodore și nevolatile, descompunându-se pe la 165°. Chihidiona este verde.

Prin oxidarea 4,4'-dihidroxi-stilbenului și a 4,4'-dihidroxi-azobenzenului (cu oxid de argint sau cu bioxid de plumb, în absența apei) se obțin următoarele chinone (Zincke, 1904; Willstaetter, 1906):



După cum se vede, stilben-chinona este un derivat al chino-metanului (pag. 523), iar chinon-azina al chinon-iminei (pag. 506).

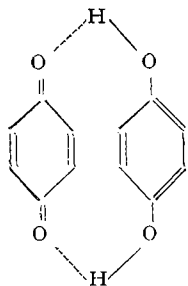
2,7-Fluoro-chinona a fost obținută din acidul fluoren-2,7-disulfonic. Cristalele acestei chinone, cu p.t. 167°, sînt de culoare cărămizie. Chinhidrona este verde (Nenișescu și M. Avram):



Chinhidrone. 1. Chinonele au însușirea caracteristică de a forma, cu hidrichinonele respective, combinații moleculare de adăuție, cristalizate, greu solubile, *intens colorate*, numite *chinhidrone* (F. Wöhler, 1844). Dacă se amestecă o soluție apoasă sau alcoolică (galbenă deschis) a unui mol de *p*-benzoquinonă, cu o soluție (incoloră) a unui mol de hidrichinonă, se precipită chihidrona, sub formă de cristale colorate verde închis, cu luciu metalic verde-violet.

Chinhidrona se formează ca produs intermediar în timpul preparării chinonei prin oxidarea hidrichinonei, sau în timpul reducerii chinonei la hidrichinonă.

Chinhidrona se dizolvă ușor în alcool, greu în eter și în apă rece, ceva mai ușor în apă caldă. În soluție, chihidrona este, într-o mare măsură, disociată în componente. De aceea culoarea soluțiilor chihidronelor este mai deschisă decît a cristalelor. Cele două componente ale chihidronei sînt deci legate slab între ele.

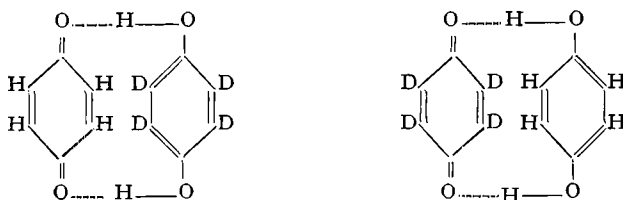


Natura legăturii dintre chinonă și hidrichinonă, în chihidrone, nu este încă bine cunoscută. Între cele două componente există probabil legături de hidrogen, așa cum se indică în formula alăturată (Michaelis, 1938). În afară de acestea are loc probabil și o interacțiune între electronii π ai celor două sisteme ciclice, de același tip cu aceea ce determină formarea compușilor moleculari de adăuție ai nitro-derivaților aromatici

(pag. 17), chinona funcționînd ca acceptor, iar hidrichinona ca donator de electroni.

Chinona și hidrichinona își păstrează individualitatea lor în chihidronă. Cele două chihidrone formulate mai jos, în care una din componente este marcată cu deuteriu, nu sînt

identice; din prima sublimază, prin încălzire sub presiune redusă, chinonă obișnuită, din cea de a doua deutero-chinonă (Gragerov și Micluhin, 1948):



În consecință, nu are loc o transformare reciprocă a componentei chinoide în cea benzoidă, prin oscilarea hidrogenului de la un nucleu la celălalt, cum s-a crezut la o anumită epocă (v. însă pag. 505). Culoarea intensă se datorește polarizării interne a sistemului de electroni π al hidrochinonei, sub influența nucleului chinonic sărac în electroni, aflat la distanță mică. Interacțiunea aceasta este însă slabă, de aceea chinhidronele sînt stabile numai în stare solidă, disociind în soluție (v. și pag. 586).

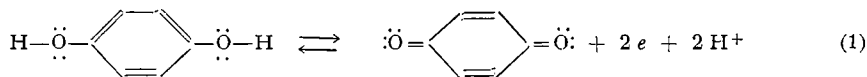
Despre derivații ionizați ai chinhidronelor, v. „Semichinone” (pag. 511).

2. Chinonele nu formează combinații moleculare de adădire numai cu hidrochinonele, ci și cu alți fenoli, cu diamine aromatice și chiar cu unele hidrocarburi aromatice. În unele cazuri, chinona se combină cu două molecule de fenol, de ex. în *fenochinonă*: $O=C_6H_4=O + 2 C_6H_5OH$.

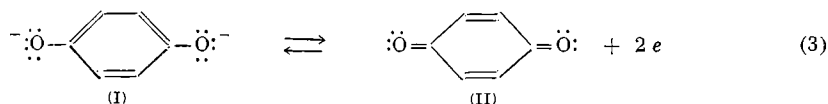
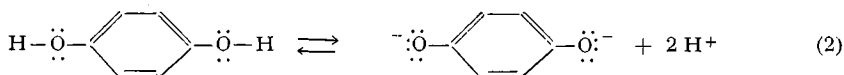
Vom mai enumera cîteva dintre aceste combinații:

- 1 mol chinonă + 1 mol pirocatechină: cristale verzi închis.
- 1 mol chinonă + 2 moli pirocatechină: cristale roșii închis.
- 1 mol chinonă + 1 mol resorcină: cristale negre cu reflex verde.
- 1 mol chinonă + 1 mol dimetil-eter al hidrochinonei: roșu-brun (există numai în stare topită, componentele cristalizînd separat).
- 1 mol cloranil (tetraclor-chinonă) + 1 mol *p*-fenilen-diamină: cristale lucioase albastru-negre.
- 1 mol cloranil + 1 mol hexametil-benzen: cristale violet-brune.

Potențialul redox al chinonelor. 1. Reacția de oxidare a hidrochinonei la chinonă constă în pierderea a doi electroni și a doi protoni. Reacția este reversibilă:

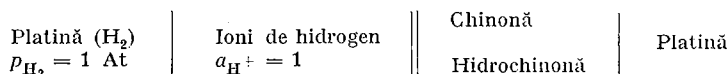


Ne putem imagina această reacție descompusă în două procese parțiale: ionizarea hidrochinonei cu formarea unui anion; cedarea, de către acesta, a doi electroni unui acceptor potrivit (un agent oxidant):



Dacă se introduce un electrod inert, într-o soluție conținând două substanțe care diferă, cum este cazul la (I) și (II), numai prin numărul de electroni din moleculele lor, acest electrod acceptă electroni de la substanța (I), respectiv cedează electroni substanței (II) și capătă deci un anumit potențial electric, *potențialul redox* al sistemului chinonă-hidrochinonă respectiv. Acesta depinde de natura substanțelor considerate, adică de ușurința cu care (I) se desparte de electronii săi și cu care (II) acceptă electroni și de concentrațiile relative ale compușilor (I) și (II). În cazul particular, discutat aici, potențialul electrodului mai depinde și de concentrația ionilor de hidrogen, adică de pH -ul soluției, așa cum se vede din ecuația 1.

Potențialul redox al unui sistem chinonă-hidrochinonă (și a altor sisteme redox similare) se poate deduce pe baza unor considerații electrochimice simple. Să ne imaginăm o pilă electrică cu joncțiune lichidă, compusă dintr-un electrod normal de hidrogen și un electrod compus dintr-o lamă de platină cufundați într-o soluție saturată de chinhidronă :



Potențialul electrodului normal de hidrogen este, prin convenție, egal cu zero. (În practică se utilizează, în locul electrodului de hidrogen, un electrod de calomel, cu potențial cunoscut). Potențialul, E , în volți al electrodului din dreapta, al pilei ipotetice de mai sus, este redat de expresia :

$$E = E^\circ + \frac{RT}{2F} \ln \frac{[\text{chinonă}] [H^+]^2}{[\text{hidrochinonă}]} \quad (4)$$

$$E = E^\circ + \frac{RT}{2F} \ln \frac{[\text{chinonă}]}{[\text{hidrochinonă}]} + \frac{RT}{F} \ln [H] \quad (5)$$

în care R este constanta gazelor = 8,316 volt-coulombi sau jouli ; T este temperatura absolută ; $F = 1$ faraday = 96 500 coulombi ; factorul 2 se referă la numărul electronilor care se transferă în reacția considerată, iar mărimile incluse în paranteze pătrate sînt concentrațiile, sau mai exact activitățile, celor trei specii chimice din soluție, conform echilibrului reprezentat prin ecuația chimică (1). Mărirea E° sau *potențialul redox standard* al sistemului chinonă-hidrochinonă este potențialul pilei în cazul cînd activitățile celor trei specii, chinona, hidrochinona și ionul de hidrogen, sînt egale cu unitatea.

Chinhidrona este o combinație a chinonei cu hidrochinona, în proporția moleculară 1 : 1. Într-o soluție saturată de chinhidronă, concentrațiile chinonei și hidrochinonei fiind egale, ecuația de mai sus se reduce la (trebind totodată la logaritmi zecimali) :

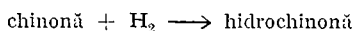
$$E = E^\circ + \frac{2,303}{F} \frac{RT}{F} \log [H^+] \quad (6)$$

Prin introducerea valorilor numerice ale celor două constante (R și F) pentru temperatura de 18°C ($T = 291^\circ\text{K}$) se ajunge la :

$$E = E^\circ + 0,059 \log [H^+] = E^\circ - 0,059 \text{ pH} \quad (7)$$

Ecuația aceasta poate fi verificată prin măsurători potențiometrice. Ea mai servește, după cum se știe, pentru determinarea pH -ului ($= -\log [H^+]$), cu ajutorul electrodului de chinhidronă. După cum se vede, potențialul electrodului de chinhidronă variază, la temperatură constantă, liniar cu logaritmul concentrației ionilor de hidrogen. Potențialul redox standard al chinonei este $E^\circ = +0,7044$ volți la 18°.

Potențialul redox, E° , este o însușire caracteristică a fiecărei chinone (și în general a oricărui agent oxidant). Mărimea aceasta este o măsură pentru energia liberă ce se degajă în reacția :



efectuată în astfel de condiții încît activitățile tuturor reactanților să fie egale cu unitatea (știut fiind că $nFE^\circ = -\Delta G$). Cu cît potențialul redox al unei chinone are o valoare pozitivă mai mare, cu atît chinona respectivă este un agent oxidant mai puternic, cu atît afinitatea ei pentru electroni este mai mare. O anumită chinonă oxidează toate hidrochinonele cu potențial redox mai mic decît al ei.

Tabela 18

Potențiale redox ale unor sisteme chinonă-hidrochinonă
(în volți)

Chinona	E°	Chinona	E°
<i>p</i> -Benzochinonă	+0,712	Difenochinonă	+0,954
Metil- <i>p</i> -benzochinonă	0,656	Clor-benzochinonă	0,736
Dimetil- <i>p</i> -benzochinonă	0,597	2,5-Diclor-benzochinonă	0,736
Tetrametil- <i>p</i> -benzochinonă	0,466	Tetraclor-benzochinonă	0,703
α -Naftochinonă	0,484	Brom-benzochinonă	0,735
Metil- α -naftochinonă	0,422	Hidroxi-benzochinonă	0,599
β -Naftochinonă	0,580	Acid β -naftochinon-2-sulfonic	0,533
Antrachinonă	0,156		

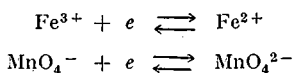
2. În tabela 18 sînt redată potențialele redox (în soluție alcoolică, la 25°) ale cîtorva sisteme chinonă-hidrochinonă. După cum se vede, substituenții respingători de electroni (cu efecte $+I$ și $+E$) micșorează potențialul redox, iar cei atrăgători de electroni (cu efecte $-I$ și $-E$) măresc potențialul redox al chinonelor. Inelul benzenic condensat cu inelul *p*-benzochinonei se comportă ca un substituent respingător de electroni, de ex. 1,4-naftochinona are un potențial redox mai mic decît *p*-benzochinona, iar antrachinona încă și mai mic. *Ortho*-chinonele au potențiale redox mai mari, sînt agenți oxidanți mai puternici decît *para*-chinonele izomere (v. comportarea chinonelor față de diferiți agenți reducători, pag. 488).

Se cunosc puține sisteme redox organice care se comportă ca sistemele chinonă-hidrochinonă descrise mai sus, adică sînt riguros reversibile termodinamic și suficient de „mobile”, pentru a reacționa în prezența unui electrod într-un timp destul de scurt spre a permite o măsurătoare. În afară de chinone și de unii derivați simpli ai lor, cum sînt chinon-iminele și chinon-diiminele, se mai comportă ca oxidanți în sisteme redox reversibile numeroși coloranți indolenolici, indaminici, oxazinici, tiazinici, fenazinici, indigoizi și flavinici, agenții reducători fiind leuco-derivații respectivi. Coloranții azoici și trifenil-metanici nu formează, cu hidro-derivații lor, sisteme redox reversibile.

3. Nu toate chinonele se reduc la fel de ușor, adică nu toate sînt agenți oxidanți la fel de puternici. *p*-Benzochinona oxidează ușor acidul

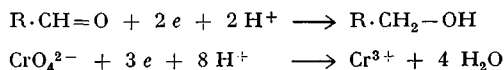
iodhidric diluat și rece, și acidul sulfuros rece. Benzochinona oxidează, de asemenea, ferocianura ferică și dehidrogenează fenil-hidrazina în modul cunoscut (I, pag. 477). α -Naftochinona nu reacționează cu nici unul dintre acești reactivi, în condițiile de mai sus, și nu este redusă decât de acidul iodhidric concentrat și cald, în prezența fosforului, sau de alți agenți reducători puternici, cum sînt clorura stanoasă sau hidrosulfitul de sodiu. Anthrachinona nu este redusă decât de agenții reducători cei mai puternici (v. „Antrachinona și coloranți derivînd de la antrachinonă”, pag. 540).

4. *Generalități despre reacțiile de oxido-reducere.* Din punct de vedere electrochimic, o substanță se oxidează atunci cînd cedează electroni unui acceptor (un agent oxidant sau o anodă) și se reduce atunci cînd acceptă electroni de la un donor (un agent reducător sau o catodă). Se disting două tipuri de reacții de oxido-reducere, reversibile și ireversibile. Din prima categorie fac parte reacții în care se transferă numai electroni, cum sînt reacțiile ionilor (hidratați) ai unor metale cu valență variabilă sau ale unor ioni complexi :



În clasa aceasta se cuprind și reacțiile de oxido-reducere reversibile ale chinonelor și ale multor coloranți chinonici (v. mai sus), analoge reacției reprezentate prin ec. 3 (pag. 485).

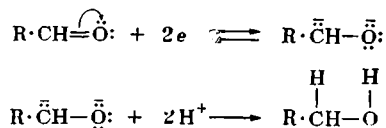
Printre reacțiile ireversibile în condițiile obișnuite (la temperatură joasă, în soluție) se numără reacțiile în care, pe lângă transferul de electroni, au loc și formări sau ruperi de legături covalente :



Un exemplu al unei reacții de acest tip este reacția Cannizzaro, în care un ion de hidrură, H^- , se transferă de la o moleculă de aldehydă (care se oxidează), la altă moleculă (care se reduce) (v. I, pag. 566).

Reacțiile constînd numai dintr-un transfer de electroni și reacțiile în care transferul de electroni este precedat de o ionizare, cum este de ex. oxidarea hidrochinonei, sînt de obicei extrem de rapide, viteza lor nefiînd determinată decît de difuzia reactanților sau de migrarea lor electrolitică în spre sau de la electrod. Energii de activare ale acestor reacții sînt foarte mici. Dimpotrivă, reacțiile însoțite de formarea și mai ales de ruperea unei legături covalente sînt de obicei lente.

Vom menționa ca exemplu de reacție ireversibilă reducerea unei aldehyde cu „hidrogen în stare născîndă”, adică cu ajutorul electronilor cedați de un metal, în prezența unui dizolvant capabil de a ceda protoni (un acid). Reacția poate fi formulată ca avînd loc în două stadii consecutive :



În timp ce primul stadiu este reversibil, cel de-al doilea este practic ireversibil în condițiile reacției, și deci întreaga reacție este ireversibilă. Ireversibilitatea se datorește inerției mari a legăturii C—H.

Pentru efectuarea reacțiilor lente de acest fel sînt necesari agenți oxidanți cu potențial redox mare sau un potențial la electrod mai ridicat.

Asemenea potențiale redox se pot măsura prin determinarea potențialului ce trebuie aplicat extern unui electrod inert, cufundat în soluția compusului studiat, astfel încât acest compus să fie redus sau oxidat cu o viteză abia perceptibilă.

Deosebit de utilă este metoda polarografică, introdusă de Heyrovski. Aparatul este compus dintr-o celulă electrolică, conținând soluția studiată și prevăzută cu un electrod picător de mercur, în timp ce mercurul adunat la fundul vasului constituie cel de-al doilea electrod. La electrozi se aplică o diferență de potențial crescătoare, care este măsurată cu un potențiomtru, în timp ce curentul este măsurat cu un galvanometru, legat în serie cu celula. Se obțin astfel diagrame reprezentând variația potențialului în funcție de curent. Electroful picător are proprietăți perfect reproductibile, prin înnoirea continuă a suprafeței.

Fig. 36 reprezintă o curbă de curent-potențial tipică, înregistrată automat, numită de obicei o „undă”. La f.e.m. slabe trece prin celulă numai un curent foarte slab, numit curent rezidual. În momentul când se atinge un potențial suficient pentru a produce reacția de transfer de electroni (potențialul de descompunere), curentul crește brusc, pînă la o valoare limită. Curentul limită este direct proporțional cu concentrația substanței oxidante în celulă. Potențialul de descompunere este o proprietate caracteristică a substanței oxidante prezente. Mai caracteristic însă este așa-numitul *potențial de semiundă*. Acesta

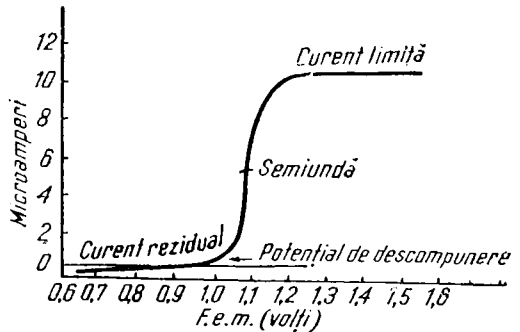


Fig. 36. Polarogramă (curbă curent-f.e.m.) a unui sistem redox.

este potențialul electrodului picător, în raport cu un electrod de referință exterior, la acel punct al curbei curent-potențial, la care curentul atinge jumătate din valoarea limită. Potențialul de semi-undă este independent de concentrația substanței oxidante. (Pentru a măsura potențialul de reducere, a unui agent reducător, se inversează sensul curentului, electrodul picător devenind, în acest caz, anodă).

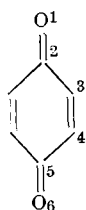
Dacă se aplică metoda polarografică unui sistem redox reversibil mobil, cum este de ex. sistemul chinonă-hidrochinonă, tamponat în mod adecvat, potențialul de semiundă măsurat este identic cu potențialul redox standard, E° , al acestui sistem.

Prin aplicarea metodei polarografice la substanțe oxidante ireversibile se obțin, de asemenea, potențiale de semiundă, caracteristice ale acestor substanțe. Aceste potențiale reprezintă potențiale redox standard ale unui sistem reversibil compus din substanța oxidantă inițială și un produs de reducere intermediar nestabil (dar totuși destul de stabil pentru a nu suferi transformări apreciabile în timpul scurt cit se formează picătura de mercur la virful capilare de la care se desprinde). Acest intermediar trece apoi, printr-o reacție ireversibilă, în produsul final de reducere. Un exemplu este reducerea unei aldehide, decurgând în două stadii, după cum s-a formulat mai sus. Intermediarul este, în acest caz, cu mare probabilitate, dianionul rezultat prin acceptarea a doi electroni. Pe calea aceasta s-au putut determina potențiale de reducere ale multor aldehide și cetone.

O altă metodă pentru determinarea de potențiale redox, mult aplicată în biologie, folosește proprietatea (despre care s-a vorbit și mai sus) anumitor coloranți de a forma sisteme redox reversibile cu produșii lor de hidrogenare incolori (leuco-derivați, v. pag. 509). S-au studiat mulți asemenea *indicatori redox*, determinându-se potențialele lor în diferite regiuni ale scării de pH.

Reacțiile chinonelor. Reactivitatea foarte variată a chinonelor este dominată de tendința de a trece în starea benzoidă, tendința care se manifestă prin felurite *reacții de adiție*. Se observă adiții în pozițiile 1,6 ale sistemului de duble legături conjugate din chinonă, adică la cei doi atomi de

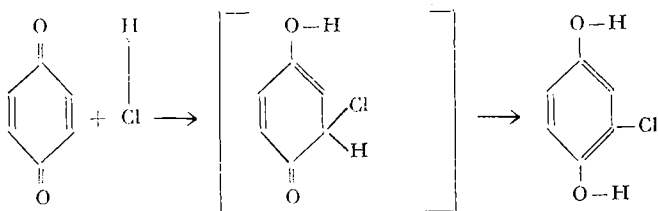
oxigen. O a doua categorie de aditii are loc în pozițiile 1,4. Se pot produce apoi aditii și la legătura C=C din pozițiile 3,4, fără implicarea atomilor de oxigen, întocmai ca la cetonile nesaturate aciclice (v. I, pag. 590). În sfârșit, grupele carbonil din chinone pot și ele da unele reacții caracteristice ale acestor grupe.



1. *Reducerea chinonelor.* Cea mai importantă dintre aditii în poziția 1,6 a chinonelor este reducerea ducând la hidrochinone, descrisă mai sus (pag. 480). O altă reacție de acest fel, aditia radicalului trifenil-metil la chinonă a fost descrisă în alt loc (I, pag. 308). Despre alte aditii în 1,6, ale unor derivați ai chinonelor, v. formarea indofenolilor și indaminelor (pag. 508).

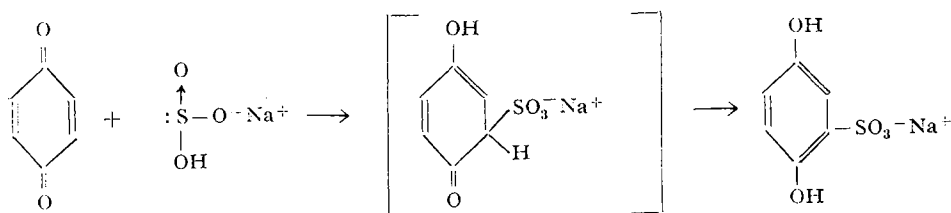
2. *Aditii în pozițiile 1,4.* Potrivit unei teorii clasice a lui Thiele, multe reacții ale chinonelor se pot interpreta ca aditii în pozițiile 1,4. Produsul intermediar care ia naștere în această reacție trece apoi, prin migrarea unui proton, în izomerul cu structură benzoidă (un derivat al hidrochinonei).

a. O reacție de acest tip este *aditia acidului clorhidric* la *p*-benzoquinonă, ducând la clor-hidrochinonă :



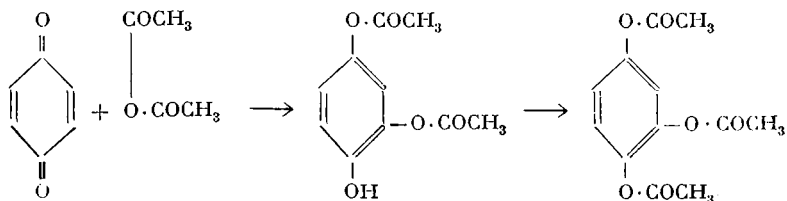
Caracteristice pentru chinone sînt apoi reacțiile cu reactanții nucleofili specifici ai aldehydelor și cetonelor (v. și aditii acestor reactanți la aldehydele și cetonile α,β -nesaturate, I, pag. 591).

b. *Aditia bisulfizilor alcalini* la chinone duce la acizi sulfonici ai fenolilor dihidroxilici respectivi :

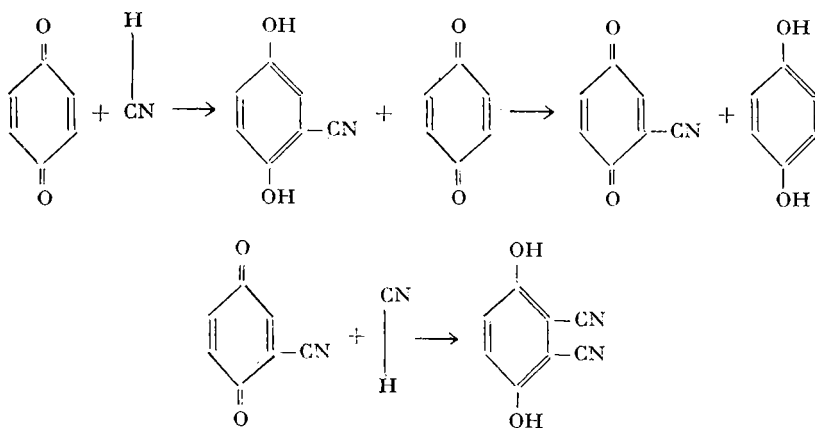


În afară de această reacție de aditie, bioxidul de sulf, în soluție apoasă, reduce chinona la hidrochinonă (v. pag. 488); cu soluție apoasă de SO₂ reducerea are loc în proporție de 80% și aditia în proporție de 20%; cu o soluție de bisulfid de sodiu, acest raport se inversează.

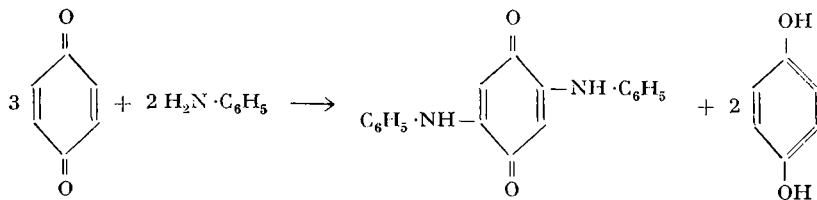
c. *Anhidrida acetică*, în prezență de puțin acid acetic, se adăunează în pozițiile 1,4, acetilind totodată intermediarul format. Se obține triacetilhidroxi-hidrochinona, din care se poate obține hidroxi-hidrochinona (I, pag. 393), prin hidroliză :



d. *Acidul cianhidric* formează cu *p*-benzochinona, 3,6-dihidroxi-ftalo-dinitrilul, alături de multă hidrochinonă. Structura dinitrilului a fost stabilită prin hidroliză, care duce la acidul 3,6-dihidroxi-ftalic și la anhidrida sa (Thiele). În primul stadiu al reacției se produce o adiție 1,4 a acidului cianhidric la chinonă; cian-hidrochinona formată este apoi oxidată de o moleculă de chinonă și dă cian-*p*-benzochinona, care reacționează cu o nouă moleculă de acid cianhidric :

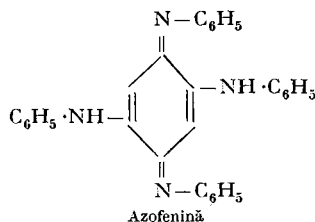


e. *Anilina* se adăunează la *p*-benzochinonă în mod asemănător, însă în alte poziții. Se obține 2,5-dianilino-chinona :



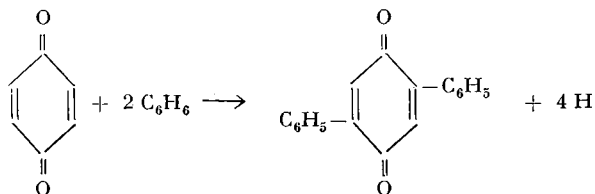
Unii derivați ai dianilino-chinonei au întrebuințări tehnice. Astfel di-*(p*-clor-anilino)-chinona, obținută din chinonă și *p*-clor-anilină, este un colorant de cadă galben, *galbenul helindon*.

Prin încălzirea dianilino-chinonei cu anilină, la 180–200°, se obține dianilino-chinon-dianilul, numit și *azofenină*.



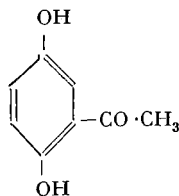
Substanța aceasta, de culoare roșie, apare ca produs intermediar în reacția de formare a indulinelor.

f. Chinona reacționează cu *benzenul*, în prezența clorurii de aluminiu. Difenil-hidrochinona ce se formează probabil inițial suferă dehidrogenare, fie pe socoteala excesului de chinonă fie pe a oxigenului din aer :



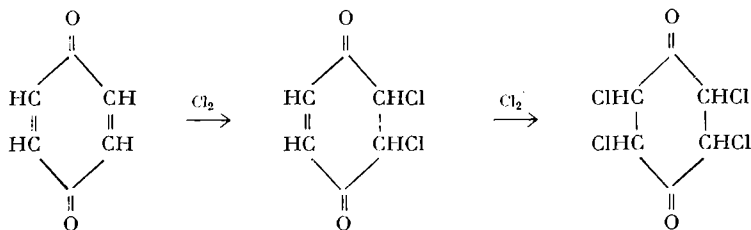
2,5-Difenil-chinona, astfel obținută, conține un schelet de terfenil.

g. *Acetaldehida* se adăunează la chinonă, când se expune amestecul celor două substanțe la soare ; se obține dihidroxi-acetofenonă (chinacetofenonă). Benzaldehida dă în mod asemănător, dihidroxi-benzofenona (Ciamician). Reacțiile acestea au, fără îndoială, un mecanism homolitic, în care apar intermediar radicali liberi $\text{RCO}\cdot$, de același tip cu cei ce apar în reacțiile de autoxidare ale aldehidelor (I, pag. 565). Chinonele adăunează și radicali liberi produși pe alte căi.



Dihidroxi-acetofenonă

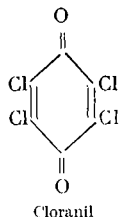
3. *Adiții la legăturile duble C=C.* a. Prin tratarea chinonei cu clor, la rece, se obține o diclorură și o tetraclorură de chinonă :



Amândouă aceste combinații sînt incolore. Prin încălzirea lor, de ex. în soluție alcoolică, ele elimină acid clorhidric; diclorura trece în clor-chinonă, iar tetraclorura dă un amestec de 2,5- și 2,6-diclor-chinonă. Bromul dă naștere unor derivați cu structură asemănătoare.

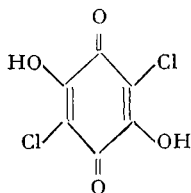
Prin tratarea energică a chinonei cu clor, se formează tetraclor-chinona sau *cloranilul*. Substanța aceasta se obține mai ușor prin clorurarea energică a unor compuși aromatici, cum sînt fenolul, anilina, *p*-fenilen-diamina, acidul salicilic etc., cu clorat de potasiu și acid clorhidric.

Cloranilul formează foițe sau prisme aurii, greu solubile, cu p.t. 290°, și tendință de a sublima. Se întrebuintează ca agent oxidant în fabricarea unor coloranți. De asemenea se utilizează cloranilul ca agent de dehidrogenare, pentru a transforma derivați hidrogenați ai benzenului, naftalinei, fenantrenului etc., în compuși aromatici corespunzători. Reacția se efectuează prin încălzirea compusului hidroaromatic cu cloranil în soluție de xilen. Condițiile acestea de reacție sînt mai blinde decît, de ex. dehidrogenarea cu seleniu (v. I, pag. 262) care cere o temperatură finală de 350°. Cloranilul se transformă în tetraclor-hidrochinonă.

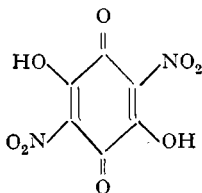


Cloranilul rezistă la agenții oxidanți cei mai puternici, cum este apa regală (molecula cloranilului nu conține H).

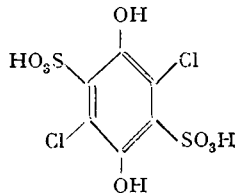
Atomii de clor din clor-chinone sînt reactivi și pot fi substituiți prin diverse grupe. Din cloranil se obține, sub acțiunea alcaliilor, 2,5-diclor-3,6-dihidroxi-chinona sau *acidul cloranilic*, de culoare roșie; compusul acesta se comportă ca un acid bibazic tare. Prin încălzirea cloranilului cu nitrit de sodiu, în soluție apoasă concentrată, se formează *acidul nitranic*, iar cu bisulfid de potasiu se formează, în mod similar, *acidul 2,5-diclor-hidrochinon-3,6-disulfonic*:



Acid cloranilic



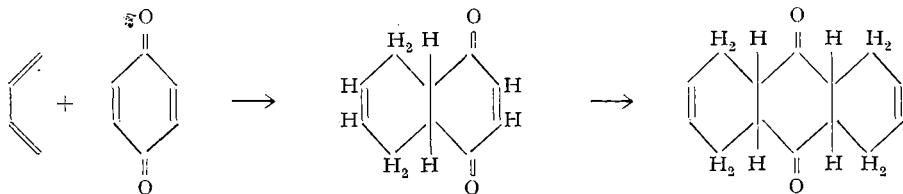
Acid nitranic



Acid 2,5-diclor-hidrochinon-3,6-disulfonic

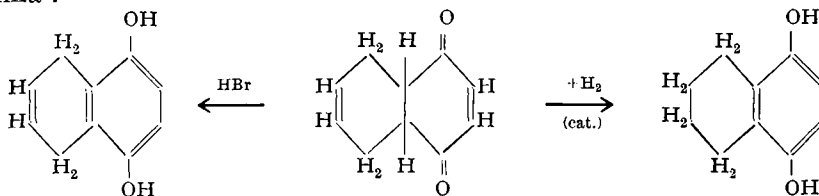
b. Persulfatul de potasiu, în prezența oxidului de argint, oxidează chinona dînd acid maleic și bioxid de carbon. Și în această reacție are loc intermediar o adiție la legătura C=C.

c. O reacție deosebit de interesantă a chinonelor este *sinteza dien* (O. Diels și K. Alder). *p*-Benzochinona adăunează ușor, la temperatura camerei, una sau două molecule de butadienă. Chinona are deci însușiri de „filodienă”:

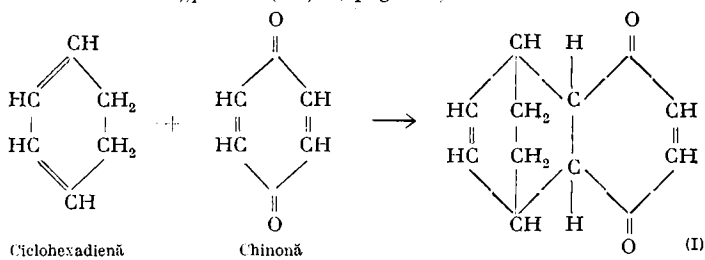


Monobutadien-chinona suferă, sub acțiunea acidului bromhidric, o izomerizare, ducînd la 1,4-dihidroxi-5,8-dihidro-naftalină; prin hidrogenare

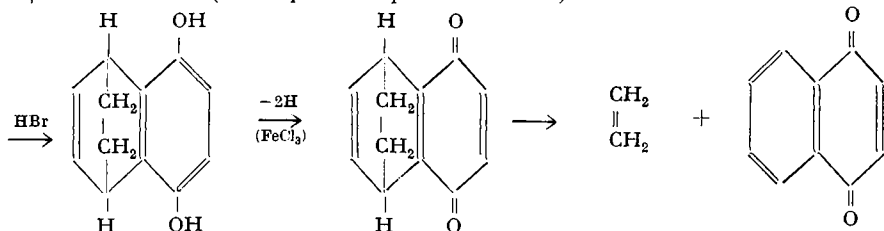
catalitică selectivă, monobutadien-chinona trece în 5,8-dihidroxi-1,2,3,4-tetralină :



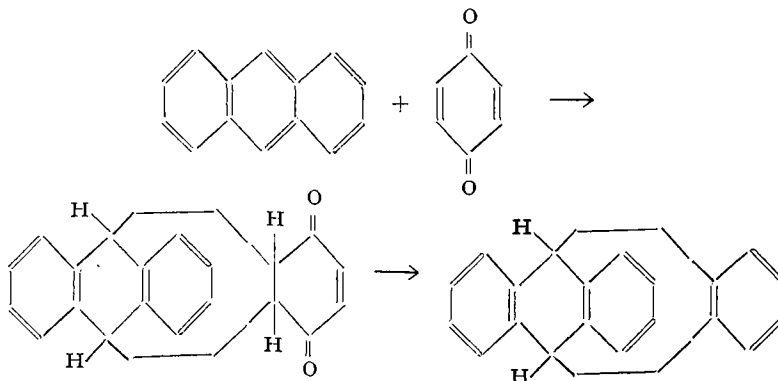
Dienele ciclice, cum sint ciclopentadiena și ciclohexadiena, reacționează cu chinonele formînd sisteme ciclice cu o „punte” (v. și I, pag. 243) :



Prin tratare cu acid bromhidric, această combinație suferă o izomerizare asemănătoare a celei descrise mai sus. Hidrochinona obținută astfel, trece, prin oxidare cu clorură ferică, în *endo*-etilen-naftochinona respectivă. Aceasta suferă, prin încălzire, o descompunere termică dînd etenă și α -naftochinonă (descompunere după Alder-Rickert) :



p-Benzochinona se condensează în mod similar și cu altele „diene”, de ex. cu antracenu (v. un caz similar, I, pag. 291), dînd un aduct care a fost redus, printr-o succesiune de reacții, pînă la hidrocarbura respectivă simetrică, *triplicenul* (v. I, pag. 381 și II, pag. 44) (Bartlett) :



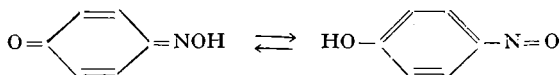
d. Diazo-metanul reacționează cu chinonele, după același principiu ca dienele, adăunându-se la legătura C=C; rezultă combinații heterociclice, conținând nuclee pirazolice condensate cu inelul chinonic.

4. *Reacțiile grupelor carbonil ale chinonelor.* Chinona reacționează cu clorhidratul hidroxilaminei dând o monoximă și o dioximă :



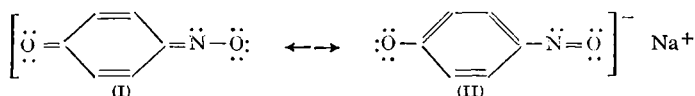
Chinon-monoxima formează cristale slab gălbui care se descompun pe la 120°. Chinon-dioxima este incoloră. Deci, prin oximare, culoarea chinonei se deschide.

Tautomeria benzoido-chinoidă. 1. S-a constatat, încă de mult (H. Goldschmidt, 1884), că monoxima chinonei este în toate privințele identică nitrozo-fenolului, care se obține, precum se știe, prin nitrozarea directă a fenolului (I, pag. 441) sau prin hidroliza alcalică a nitrozo-dimetil-anilinei (I, pag. 450). Se admite, de aceea, tautomerie (v. pag. 83), între chinon-oximă și nitrozo-fenol :



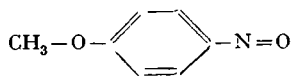
Prin oxidarea chinon-oximei se formează *p*-nitro-fenol, prin reducere se formează *p*-amino-fenol. În aceste reacții, combinația se comportă deci potrivit formulei nitrozo-fenolice. Prin tratare cu hidroxilamină, chinon-oximă trece în chinon-dioximă, reacționând după formula chinoidă. Este împlinită deci condiția tautomeriei, potrivit căreia substanța reacționează fie după una, fie după cealaltă dintre formulele posibile.

Chinon-oxima formează o sare de sodiu galbenă. Ca și la alte combinații tautomere (pag. 68), anionul acestei sări ar putea avea fie formula (I), derivind de la chinon-oximă, fie formula (II), derivind de la nitrozo-fenol. După cum se vede, aceste două formule nu se deosebesc decât prin repartiția electronilor π și nu prin pozițiile atomilor; ele nu reprezintă deci două substanțe diferite, compușii tautomeri formând ioni de un singur fel (mezomeri). În acești anioni, repartiția reală a electronilor π nu este corect reprezentată nici prin formula (I) nici prin (II); electronii π au o repartiție intermediară între stările extreme reprezentate prin aceste formule :

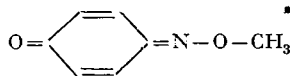


Se pune firește întrebarea, ce structură are chinon-oximă liberă? Culoarea galbenă deschis, a substanței în stare solidă, cristalizată, pledează pentru structura chinoidă; dacă compusul ar avea structura nitrozo-feno-

lului, ar trebui să aibă culoare verde, cum au toți nitrozo-derivații aromatici (I, pag. 442). Deducția aceasta este confirmată din compararea culorii celor doi derivați metilați izomeri, în care atomul de hidrogen caracteristic este blocat :



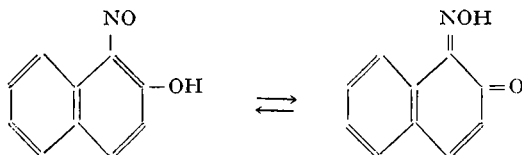
p-Nitrozo-anisol, verde, obținut din *p*-amino-anisol prin oxidare cu H_2SO_5 .



O-Metil-chinon-oximă, galbenă, obținută din chinon-oximă și diazo-metan.

În soluția chinon-oximei se stabilește un echilibru între cele două forme tautomere. S-a ajuns, la această concluzie, comparând spectrele, foarte deosebite, ale celor doi eteri metilici, cu al chinon-oximei libere, dizolvate. S-a găsit astfel că, în soluție eterică, echilibrul se stabilește la aprox. 70 % chinon-oximă și 30 % nitrozo-fenol (H. H. Hodgson). S-a constatat apoi că echilibrul variază cu natura dizolvanțului. Fenomenul se poate urmări chiar cu ochiul liber: soluțiile în dizolvanți disocianți (apă, alcool, eter) sînt verzi; cele în dizolvanți nepolari (benzen, cloroform) sînt galbene. În cele dintii există și forma nitrozo-fenolică, cele din urmă conțin însă numai forma chinon-oximică. În dizolvanții polari predomină deci forma mai polară, în acest caz nitrozo-fenolul.

O tautomerie asemănătoare cu a *p*-nitrozo-fenolului se observă și la *nitrozo-naftoli*. Prin nitrozarea directă a α -naftolului se obțin 2-nitrozo-1-naftolul și 4-nitrozo-1-naftolul, izomeri. Prin nitrozarea β -naftolului se formează 1-nitrozo-2-naftolul. Vom descrie, pe scurt, numai pe acesta din urmă :

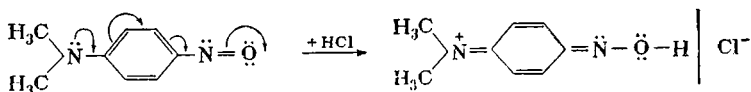


Acastă combinație formează cristale brune (p.t. 112°), ușor solubile în cei mai mulți dizolvanți. Soluțiile diluate apoase sînt verzui, ceea ce denotă existența formei nitrozo.

1-Nitrozo-2-naftolul este un reactiv specific pentru cobalt, cu care formează un precipitat purpuriu, $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}-(\text{NO})]_3\text{Co}$, insolubil în acid clorhidric, care servește la separarea cobaltului de nichel. Formarea acestei combinații complexe interne se explică prin vecinătatea grupelor NOH și O.

1-Nitrozo-2-naftolul este un reactiv și pentru tirozină (atit liberă cit și combinată, în proteine), cu care dă o colorație roșie. Nici un alt amino-acid natural nu dă această reacție, care însă se observă și la alți fenoli.

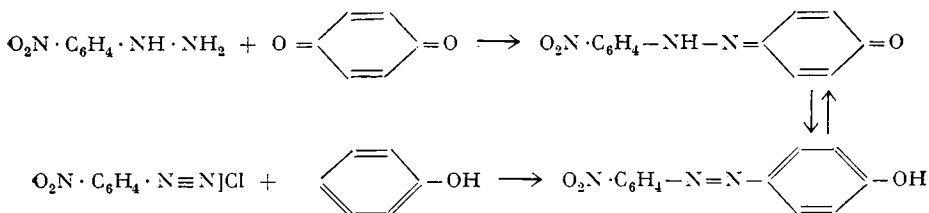
2. În legătură cu tautomeria chinon-oximelor și nitrozo-fenolilor, este interesantă schimbarea structurală pe care o suferă *p*-nitrozo-dimetilanilina (I, pag. 440) la formarea de săruri cu acizii. *p*-Nitrozo-dimetilanilina are culoarea verde a nitrozo-derivaților aromatici; clorhidratul ei este însă galben, iar spectrul acestei sări este mult diferit de al bazei libere. Această schimbare profundă de culoare se explică prin aceea că protonul nu se fixează la grupa $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, ci la grupa NO, ceea ce produce o deplasare de electroni în întreg sistemul :



Reacțiile clorhidratului nitrozo-dimetil-anilinei confirmă această structură chinoidă (v. pag. 509).

3. Tautomeria dintre chinon-hidrazone și hidroxi-azo-derivați.

a. Fenil-hidrazina este oxidată de chinonă, după schema cunoscută, cu formare de benzen și azot (I, pag.477). *p*-Nitro-fenil-hidrazina și 2,4-dinitro-fenil-hidrazina formează însă hidrazone normale. Acestea sînt identice cu *p*-hidroxi-azo-derivații obținuți din nitro-aniline diazotate și cuplate cu fenol :

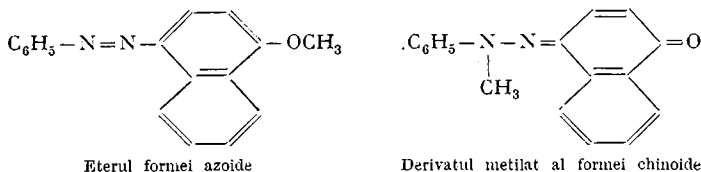


Chinon-hidrazonele sînt deci tautomere cu hidroxi-azo-derivații, într-un mod care se aseamănă cu tautomeria dintre chinon-oxime și nitrozo-fenoli.

Chinonele naftalinei (fiind oxidanți mai slabi) reacționează cu fenil-hidrazina și dau fenil-hidrazone; acestea sînt tautomere cu hidroxi-azo-derivații obținuți prin cuplarea anilinei diazotate, cu naftoli.

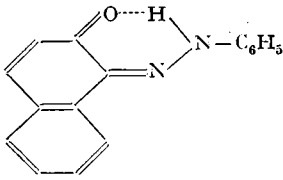
* S-a pus și aici întrebarea, ca și în cazul chinon-oximelor, dacă derivații obținuți în aceste reacții au structură chinoidă sau azoidă (benzoidă). Reacțiile chimice ale substanțelor de acest fel nu pot servi pentru a alege între cele două formule posibile (ca de altfel în nici unul din cazurile de tautomerie). Majoritatea reacțiilor sînt ale formei azoide; așa de ex., prin metilare sau acilare se obțin eteri și esteri ai grupeii fenolice. Se cunosc însă și reacții ale formei chinoidă. Așa de ex., *p*-hidroxi-*p*'-nitro-azo-benzenul (formulat mai sus) adăunează ciclopentadiena după schema dien, o reacție pe care nu o poate da decît izomerul chinoidic. Trebuie să admitem deci că, în soluție și în stare topită, cele două forme sînt în echilibru.

b. S-a căutat să se obțină informații, privitoare la stabilirea echilibrului în soluție, cu ajutorul spectrelor de absorbție. Metoda aceasta se bazează, după cum s-a arătat și mai sus, pe compararea spectrelor unor derivați „înghețați” ai fiecăreia din forme, în care hidrogenul caracteristic este înlocuit printr-o grupă metil. Asemenea derivați ai formei azoide se obțin prin metilarea directă a hidrogenului fenolic; derivați similari ai formei chinoidă se formează prin condensarea chinonei respective cu metil-fenil-hidrazina asim. Așa de ex., în cazul colorantului azoic *oranj I* (pag. 437), se obține, prin metilare, eterul formei azoide; derivatul *N*-metilat al formei chinoidă se prepară din metil-fenil-hidrazină și α -naftochinonă :

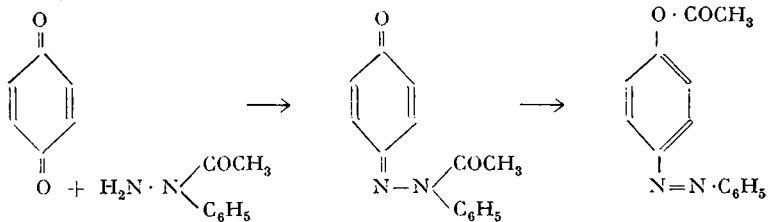


Spectrele acestor doi derivați se deosebesc în mod caracteristic. Prin compararea lor cu spectrul substanței nemetilate, s-a găsit că în soluție se stabilește un echilibru între forma azoidă și forma chinoidă; în soluție de piridină domină cea dintîi; în acid acetic și nitro-benzen, cea de-a doua; în benzen cele două componente se găsesc în proporție aproape egală.

c. La *orto*-hidroxi-azo-derivați, judecând după spectrul de absorbție, echilibrul dintre forma chinoidă și forma azoidă este mult deplasat în spre forma chinoidă. Apoi *orto*-hidroxi-azo-derivații se dizolvă greu în hidroxid de sodiu. Forma chinoidă este probabil stabilizată aici printr-o legătură de hidrogen, în modul indicat în alăturata formulă. Existența legăturii chelatice a fost confirmată și prin spectrul infraroșu, care, după cum se știe, este cel mai sigur diagnostic pentru legătura de hidrogen (v. I, pag. 353). După cum s-a arătat mai înainte (pag. 474), *o*-hidroxi-azo-derivații au și însușirea de a forma combinații complexe interne cu unele metale.

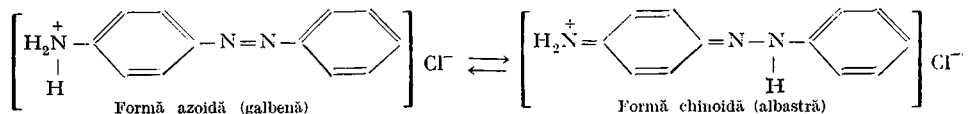


d. Prin condensarea chinonei cu *N*-acetil- sau cu *N*-benzoil-fenilhidrazină se obțin hidrazone normale. Acestea se izomerizează ușor, sub influența acizilor, trecând în azo-derivați acilați :



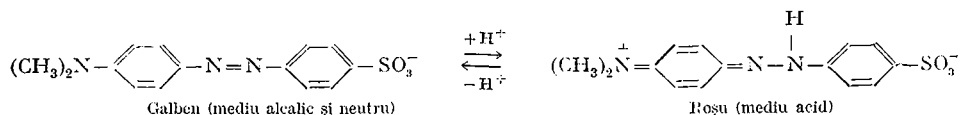
Reacția aceasta neobișnuită arată cât este de mare tendința de a regenera forma benzoidă.

4. *Cromo-izomeria coloranților azoici*. A. Hantzsch a dovedit, prin numeroase observații și măsurători de spectre, că derivații azoici cu grupe bazice, cum este *p*-amino-azo-benzenul (pag. 466), formează două feluri de săruri: unele de culoare deschisă (galbene), altele de culoare închisă (albăstre). Primele au o structură azoidă, din care cauză culoarea este numai puțin deosebită de a colorantului liber; cele din urmă sînt chinoidă :



Una d'n forme se transformă în cealaltă (în general forma stabilă este cea colorată mai închis). În soluție se stabilesc echilibre, ceea ce dovedește caracterul tautomer al acestei „cromo-izomerii”.

După cum se știe, colorantul azoic numit *metil-oranj* (pag. 467) este galben, în mediu neutru sau alcalic, și roșu, în mediu acid. Metil-oranjul are, în mediu alcalic și neutru, o structură azoidă (sare de Na), iar în mediu acid are o structură chinoidă :



Și la metil-oranj s-a arătat că acidul liber există, în afară de forma roșie menționată mai sus, și într-o formă galbenă, foarte nestabilă, cu structură azoidă asemănătoare cu a sării de sodiu.

După cum se vede, însușirile de *indicator* ale metil-oranjului se datoresc unei tautomerii între o formă azoidă (benzoidă) și o formă chinoidă.

Despre indicatori. După cum s-a stabilit mai demult W. Ostwald, indicatorii acid-bază sint acizi slabi sau baze slabe, care au în stare neionizată o culoare diferită de aceea a stării ionizate. După Hantzsch, nu ionizarea propriu-zisă determină schimbarea culorii, ci modificarea structurală care o însoțește. Studiul indicatorilor comportă deci două aspecte deosebite: pe de o parte este necesar să se stabilească modificările structurii ce determină schimbarea culorii, pe de altă parte interesează aspectul termodinamic al ionizării indicatorului, în funcție de concentrația ionilor de hidrogen din soluție.

Prima dintre aceste preocupări este firește o problemă de chimie organică. Numeroșii indicatori acid-bază, folosiți în practică, aparțin diferitelor clase de coloranți sintetici și naturali. S-a arătat mai sus care este structura anumitor coloranți azoici, în mediu acid și în mediu bazic. Cu ocazia descrierii altor coloranți, se vor arăta modificările de structură (și de culoare) ce însoțesc variația concentrației ionilor de hidrogen din soluție.

Celălalt aspect al problemei, condițiile în care se produce „virarea” culorii indicatorului, este deosebit de important pentru utilizarea practică a indicatorilor. Aici nu se pot reda decât unele noțiuni fundamentale (după Kolthoff și alții).

Indicatorii fiind acizi sau baze slabe, orice indicator poate exista, potrivit teoriei lui Brønsted-Lowry (I, pag. 162), într-o formă acidă (simbol HI) și o formă bazică (I⁻). În soluție indicatorul se ionizează, ceea ce se poate formula (fără a reprezenta intervenția dizolvantului), în modul următor:



Aplicând legea maselor se obține:

$$\frac{[\text{H}^+][\text{I}^-]}{[\text{HI}]} = K_i \quad (2)$$

sau

$$\frac{[\text{I}^-]}{[\text{HI}]} = \frac{K_i}{[\text{H}^+]} \quad (3)$$

în care constanta de echilibru, K_i , este numită *constantă indicatorului*, iar mărimile incluse în paranteze pătrate reprezintă, ca de obicei, concentrații. (Pentru considerații riguroase trebuie să se țină seamă, firește, de activitățile speciilor dizolvate).

Din ecuația (3) rezultă că raportul dintre concentrația formei bazice și a formei acide, $[\text{I}^-]/[\text{HI}]$ este o funcție a concentrației ionilor de hidrogen, $[\text{H}^+]$. Atunci cînd $[\text{I}^-] = [\text{HI}]$, adică atunci cînd jumătate din indicatorul prezent se află în forma bazică și jumătate în forma acidă, vom avea $[\text{H}^+] = K_i$. Cînd concentrația $[\text{H}^+]$ se abate puțin de la valoarea K_i , concentrațiile $[\text{I}^-]$ și $[\text{HI}]$ își schimbă de asemenea puțin valorile lor, așa încît să satisfacă relația (3). În consecință, nu se poate vorbi de un *punct de virare*, adică de o anumită concentrație a ionilor de hidrogen $[\text{H}^+]$ la care s-ar produce transformarea indicatorului din forma acidă în forma bazică sau invers, ci această transformare se produce gradual, într-un anumit *interval* sau *domeniu de virare*, care este cuprins între anumite valori ale concentrației ionilor de hidrogen, din jurul valorii K_i . Lărgimea acestui interval variază de la un indicator la altul, după intensitatea culorii celor două forme ale sale. Intervalele de virare ale diferiților indicatori sînt împrăștiate de-a lungul scării *pH*, fiind determinate de valoarea constantei K_i (v. tabela pag. 501). Într-un dizolvant dat, de ex. în apă, această constantă este o proprietate caracteristică a fiecărui indicator; ea este influențată într-o mică măsură de substanțele străine dizolvate în aceeași soluție, în special de săruri.

Pentru o mai bună înțelegere a semnificației intervalului de virare, vom admite că forma bazică a indicatorului poate fi percepută de ochiul nostru, în prezența formei acide, numai atunci cînd concentrația ei este de cel puțin 9% față de 91% formă acidă. Concentrația ionilor de hidrogen la care mai este vizibilă forma bazică decurge din:

$$\frac{[\text{I}^-]}{[\text{HI}]} = \frac{K_i}{[\text{H}^+]} = \frac{1}{10}$$

și va fi deci :

$$[H^+] = 10 K_i$$

sau în formă logaritmică :

$$pH = pK_i - 1 \quad (4)$$

De asemenea vom mai admite că forma acidă nu mai este vizibilă, atunci cînd 91% din indicator a trecut în forma bazică. Concentrația ionilor de hidrogen, la care are loc această transformare, reiese din :

$$\frac{[I^-]}{[HI]} = \frac{K_i}{[H^+]} = 10$$

sau

$$[H^+] = \frac{1}{10} K_i$$

și

$$pH = pK_i + 1 \quad (5)$$

După cum se vede, intervalul de virare, practic observabil, al indicatorului de la forma bazică la forma acidă, se întinde pe cca. două unități de pH , de la $pK_i - 1$ la $pK_i + 1$. Valoarea astfel calculată pentru intervalul de virare a unui indicator ipotetic corespunde aproximativ cu aceea observată experimental (colorimetric) la mulți dintre indicatorii utilizați în practică (v. valorile experimentale din tabela de mai jos). În fig. 37 sînt reprezentate proporțiile de indicator, prezente în formă bazică, în funcție de pH , pentru cîțiva indicatori uzuali. Scara de pH este reprezentată pe abscisă, iar concentrația formei bazice, în procente din cantitatea totală de indicator, pe ordonată. Curbele se apropie asimptotic de axa absciselor și sînt simetrice față

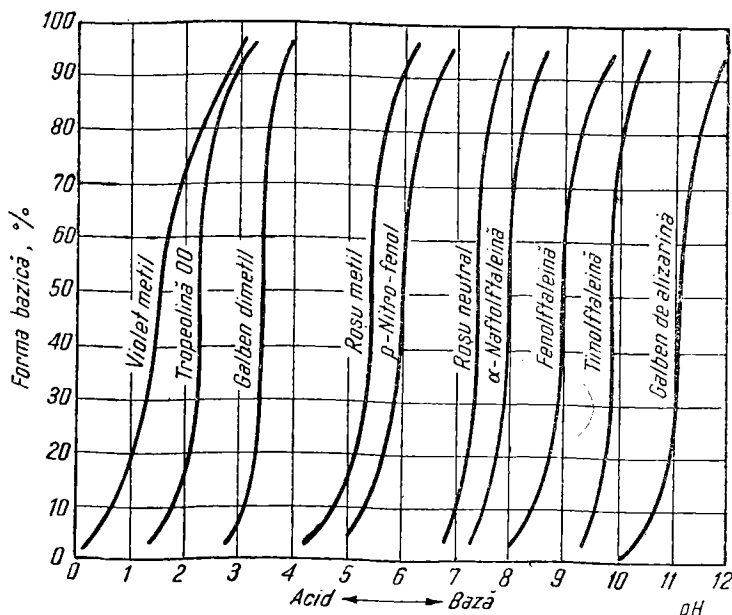


Fig. 37. Curbe de neutralizare ale cîtorva indicatori uzuali.

de punctul de inflexiune, care este situat exact la raportul de transformare de 50% a formei acide în forma bazică. În acest punct $pH = pK_i$. Fiecărei valori pH îi corespunde un raport determinat de formă bazică față de forma acidă.

Cu cât indicatorul este un acid mai slab (cu cât constanta indicatorului, K_i , are o valoare mai mică) cu atât indicatorul virează (cu o bază) la un pH mai mare. Împrăștierea intervalelor de virare, ale diferiților indicatori, de-a lungul scării de pH este deci determinată de tăria lor acidă.

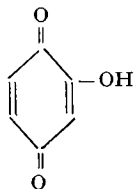
Tabela 19

Intervalul de virare și culoarea câtorva indicatori

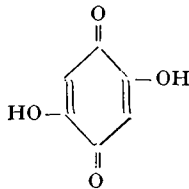
Indicator		Interval de virare pH	Culoare	
Nume	Structură		de aciditate	de bazicitate
Metil-violet	Amestec de pentametil- și hexametil-parafucsină	0,1–3,2	albastru	violet
Tropeolin 00	Difenilamino-azo- <i>p</i> -benzen-sulfonat de Na	1,3–3,2	roșu	galben
Galben-metil	Dimetilamino-azo-benzen	2,9–4,1	roșu	galben
Metil-oranj	Acid <i>p</i> -dimetilamino-azo-benzen- <i>p'</i> -sulfonic	3,1–4,5	roșu	galben
Roșu-metil	Acid <i>p</i> -dimetilamino-azo-benzen- <i>o'</i> -carboxilic	4,2–6,3	roșu	galben
<i>p</i> -Nitro-fenol	<i>p</i> -Nitro-fenol	5,0–7,0	incolor	galben
Turnesol	Structură necunoscută	cca. 6–8	roșu	albastru
Roșu-cresol	<i>o</i> -Cresol-sulfoftaleină	7,2–8,8	galben	roșu
α -Naftol-ftaleină	—	7,8–9,0	roz-brun	albastru-verde
Albastru-timol	Timol-sulfoftaleină	8,0–9,6	galben	albastru
Fenolftaleină	Lactona acidului 4',4''-dihidroxi-trifenil-carbinol-2-carboxilic	8,3–10	incolor	roșu
Timol-ftaleină	—	9,3–10,5	incolor	albastru
Galben de alizarină R	Acid <i>p</i> -nitro-benzen-azo-salicilic	10,1–12,1	galben	portocaliu

2. HIDROXI-CHINONE

Hidroxi-*p*-benzoehinone. 2-Hidroxi-chinona se obține din hidroxi-hidrochinonă (I, pag. 395) prin oxidare cu oxid de argint, în soluție benzenică, în prezență de sulfat de sodiu anhidru, pentru legarea apei (Willstaetter). Se prezintă sub formă de ace galbene, care se descompun la 120°, fără a se topi. Are un caracter slab acid. Cu alcalii se colorează roșu-brun închis, apoi negru. Prin reducere trece în hidroxi-hidrochinonă, cu care formează o chinhidronă. 2-Metoxi-chinona (p.t. 145°) mult mai stabilă, se obține din metoxi-hidrochinonă prin oxidare cu bioxid de plumb.



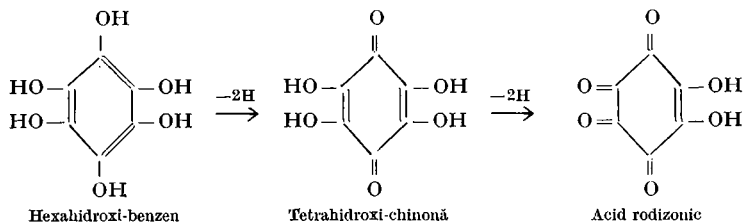
2-Hidroxi-chinonă



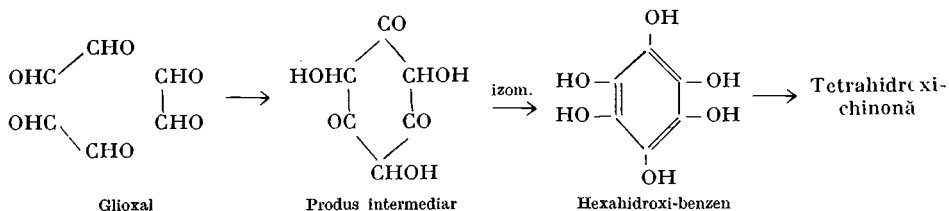
2,5-Dihidroxi-chinonă

2,5-Dihidroxi-chinona se obține pe mai multe căi, de ex. prin hidroliza acidă a 2,5-dianilino-chinonei (pag. 491). De asemenea se formează prin hidroliza eterilor ei. Aceștia au proprietatea remarcabilă de a se hidroliza atât cu acizi cât și cu baze, comportându-se prin urmare ca niște esteri. 2,5-Dihidroxi-chinona formează cristale galbene, care sublimă pe la 215° descompunându-se parțial; are caracterul unui acid bibazic. 2,5-Dimetoxi-chinona și 2,5-dietoxi-chinona se obțin prin încălzirea *p*-benzochinonei, cu alcoolii respectivi și clorură de zinc (adiție 1,4 și dehidrogenare).

Tetrahidroxi-chinona se obține din hexahidroxi-benzen (I, pag. 395) prin oxidare cu aer în soluție alcalică. De asemenea se obține din mezo-inozită (I, pag. 368) prin oxidare cu acid azotic sau din diamino-dihidroxi-chinonă prin hidroliză cu acid clorhidric concentrat la fierbere. Se prezintă sub formă de cristale negre, cu luciu metalic verde, galbene prin transparență; este un acid bibazic tare.



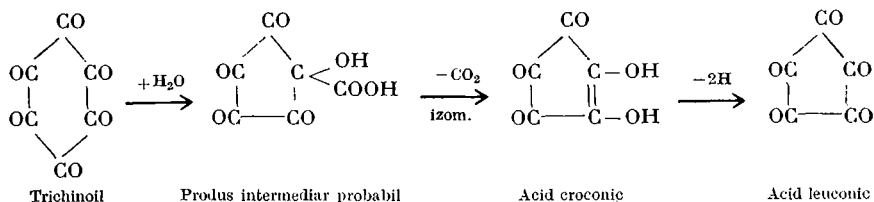
O altă metodă de preparare a tetrahidroxi-chinonei constă în auto-condensarea glioaxilului, în soluție alcalică, în prezența aerului. Reacția are loc după schema condensării benzoînice, și trece prin faza intermediară a hexahidroxi-benzenului:



Acidul rodionic se formează prin reducerea trichinoilului cu bioxid de sulf sau prin oxidarea hexahidroxi-benzenului conform formulării de mai sus (și anume sub forma sării de potasiu, obținută din sarea de potasiu a hexahidroxi-benzenului prin spălare cu etanol, la aer). Formează cristale incolore, ușor solubile în apă, ce se descompun repede. Sarea de potasiu formează cristale cafenii cu luciu superficial albastru, formind soluții galbene. Se utilizează ca indicator, în chimia analitică.

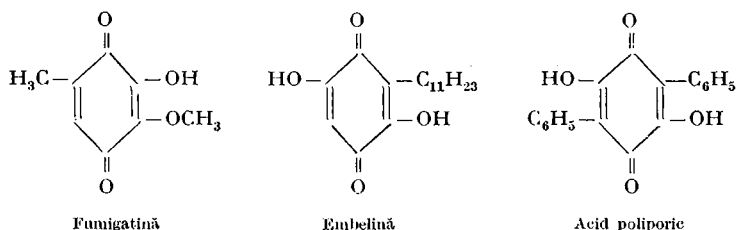
Trichinoilul se obține din acidul rodionic prin oxidare cu acid azotic. Se prezintă ca o pulbere albă, cristalină, cu compoziția $C_6O_6 + 6H_2O$; aceasta se topește la 95° cu degajare de apă și CO_2 . O parte din apă este probabil legată de grupele CO , ca în alte policetone (v. I, pag. 578; II, pag. 76). Prin reducere cu clorură stanoasă, trichinoilul se transformă în hexahidroxi-benzen.

Prin fierbere cu apă, trichinoilul se transformă în acidul croconic, degajând bioxid de carbon. Îngustarea de ciclu, care are loc în această reacție, se explică printr-o transpoziție benzenică (I, pag. 579):



Acidul croconic are o culoare galbenă. Prin oxidare se transformă în *acidul leuconic*, o combinație de fapt neutră, cristalizând cu patru molecule de apă și (din cauza aceasta) incoloră.

În natură se găsesc mulți derivați ai hidroxi-chinonelor. Astfel, din planta ierbacee ruscuța primăvărată sau spînz (*Adonis vernalis*) s-a izolat 2,6-dimetoxi-*p*-benzoquinona.



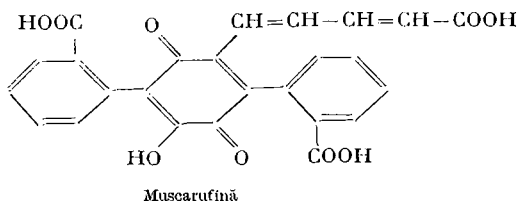
Fumigatina, pigmentul unui mucegai, *Aspergillus fumigatus*, este o hidroxi-metoxi-toluchinonă. Ca și penicilina, fumigatina este foarte toxică pentru bacterii, dar este toxică și pentru animalele superioare.

Embelina, principiul colorant din fructele de *Ribes embelia* (India), este un derivat al 2,5-dihidroxi-chinonei, cu o catenă normală de 11 atomi de carbon. Este folosită în India ca medicament anthelmintic.

În multe ciuperci se găsesc derivați colorați ai 2,5-dihidroxi-chinonei, cu două grupe fenil în pozițiile 3,6, și care trec în terfenil, prin reducere energetică. Una dintre aceste combinații, *acidul poliporic*, a fost izolată dintr-un burete crescând pe stejar, *Polyporus nidulans*. Acidul poliporic a fost sintetizat din difenil-chinonă (pag. 492), prin dibromurare în nucleul chinonic și hidroliză (F. Kögl).

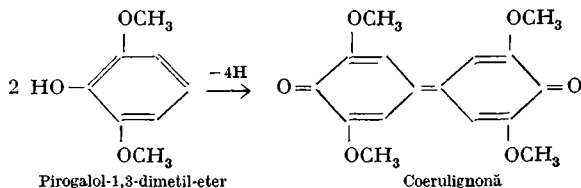
Atromentina, colorantul unei alte ciuperci, *Paxillus atromentosus*, are o formulă analogă acidului poliporic, conținând în poziția *para* a fiecăruia dintre nucleele benzenice, câte o grupă OH.

Muscarufina este colorantul roșu din obișnuții bureți peștriți (*Amanita muscaria*):



Coerulignona (*cedrîret*) este un derivat al difeno-chinonei (pag. 483). Apariția acestei combinații, sub formă de cristale albastre închise, a fost observată mai de mult, în tehnică, la purificarea oțetului de lemn (I, pag. 356) cu bicromat de potasiu. În această oxidare, *coerulignona* se

formează din 1,3-dieterul pirogalolului, o componentă normală a gudroanelor de la distilarea lemnului :

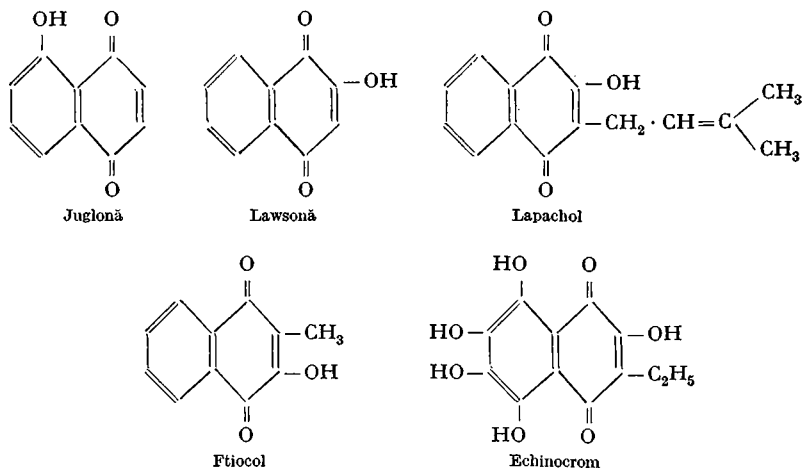


Prin reducere cu staniu și acid clorhidric coerulignona trece într-un dihidro-derivat incolor, din care se regenerează chinona prin oxidare.

Hidroxi-naftochinone. *Juglona*, 5-hidroxi-1,4-naftochinona, cristale brune-roșii, p. t. 155°, se găsește, sub formă de leuco-derivat, în cojile nucilor verzi (*Juglans regia*). Acest leuco-derivat se oxidează la aer, colorându-se brun închis.

Izomeră cu juglona este *lawsona*, 2-hidroxi-1,4-naftochinona, ace galbene cu luciu metalic, care se izolează din planta indiană henna (*Lawsonia alba*). Servește la vopsitul părului.

Dintre ceilalți derivați naturali ai hidroxi-naftochinonei, vom mai menționa numai *lapacholul*, colorantul din lemnul de lapacho, sudamerican. Combinația aceasta diferă de lawsonă, printr-o catenă laterală compusă dintr-un rest de izopren :



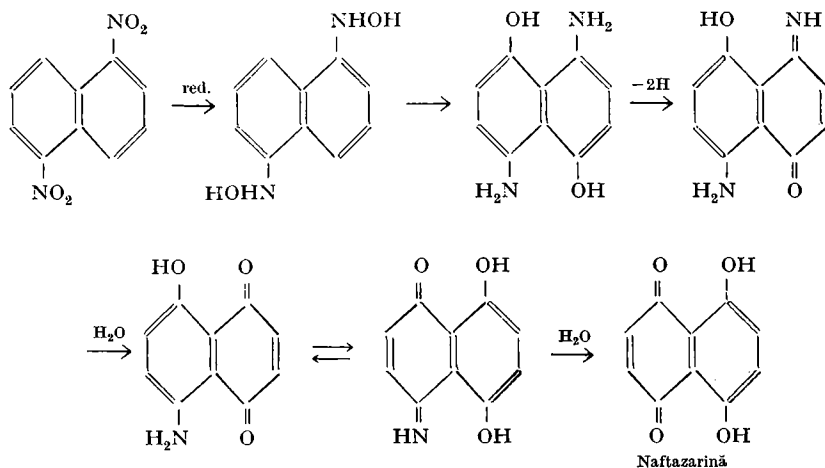
Fticololul, 2-metil-3-hidroxi-1,4-naftochinona, (ace galbene, cu p. t. 173°), a fost izolat din bacciliile tuberculozei. Combinația aceasta se formează, probabil, prin oxidarea vitaminei antihemoragice K (v. acolo), care este tot un derivat al naftochinonei.

Echinocromul este colorantul roșu, cu funcțiune de exohormon, produs de ouăle ariciului de mare (*Arbacia pustulosa*). În concentrație

extrem de mică ($1 : 1,2 \cdot 10^9$), în apă de mare, această substanță provoacă mișcarea spermatozoizilor în spre ou, atrăgându-i de ex., într-o capilară, în care se află oul.

Naftazarina, 5,8-dihidroxi-1,4-naftochinona, un colorant sintetic, se obține prin încălzirea amestecului de 1,5- și 1,8-dinitro-naftalină (I, pag. 430) cu acid sulfuric fum. și cu sulf, după care se diluează cu apă și se fierbe.

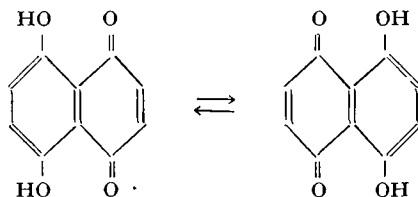
Mecanismul probabil al reacției este, după O. Dimroth, următorul :



Naftazarina formează cristale roșii-brune. Se întrebuințează, sub forma combinației bisulfitece ușor solubile, numită *negru de alizarină S*, pentru vopsirea lînii și imprimarea bumbacului. Cu mordant de crom se obține o colorație neagră, foarte rezistentă.

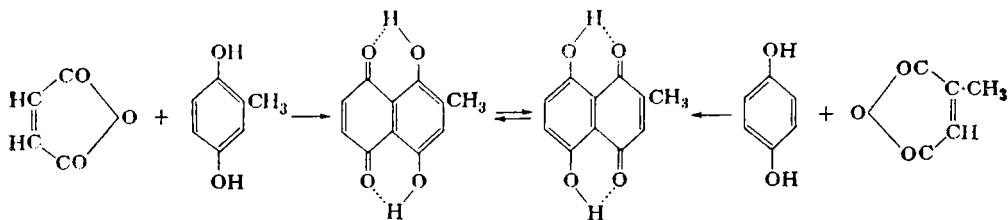
Prin reducere cu clorură stanoasă, naftazarina dă 1,4,5,8-tetrahidroxi-naftalină; prin oxidare cu tetraacetat de plumb, ea trece în 1,4,5,8-nafto-dichinonă, cristalizată, aproape incoloră. Cea dintîi se oxidează foarte ușor, cea de a doua se reduce, regenerînd naftazarina.

Naftazarina și combinațiile înrudite prezintă o tautomerie, datorită căreia rămîne neprecizat, care dintre cele două inele este în formă chinoidă :



Datorită acestei tautomerii nu se pot izola izomerii care ar trebui să se formeze prin introducerea de substituenți în nucleul naftazarinei. Astfel se obține aceeași metil-naftazarină cînd

se condensează, fie anhidridă maleică cu metil-hidrochinonă, fie anhidridă citraconică cu hidrochinonă :



Această tautomerie este favorizată de legăturile de hidrogen interne care ușurează migrarea hidrogenului între cele două poziții posibile. De asemenea, structura aceasta explică formarea combinației chelatice stabile cu cromul.

3. CHINON-IMINE. INDOFENOLI ȘI INDAMINE. SEMICHINONE

Chinon-iminele prezintă interes fiindcă sînt substanțele de bază ale multor coloranți.

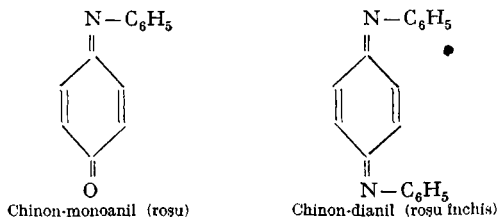


Chinon-monoimina se prepară din *p*-amino-fenol, iar chinon-diimina din *p*-fenilen-diamină, prin oxidare cu oxid de argint, în soluție eterică (R. Willstaetter, 1907).

Chinon-iminele sînt substanțe solide, incolore, extrem de nestabile, sensibile la lumină. În soluție se descompun repede, polymerizîndu-se. O proprietate caracteristică a chinon-iminelor este ușurința cu care se hidrolizează cu acizi diluați, dînd chinonă și amoniac.

N-Metil-chinon-iminele sînt slab galbene și tot atît de nestabile ca substanțele de bază.

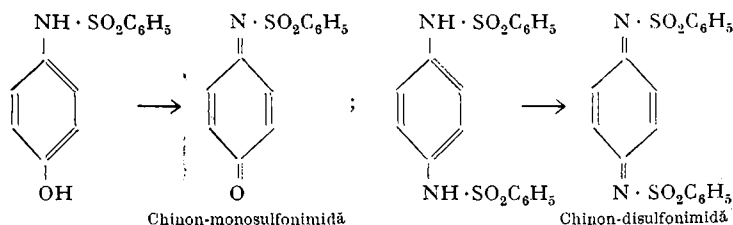
Prin înlocuirea atomilor de hidrogen de la azot, cu grupa C_6H_5 , molecula se stabilizează însă. *Chinon-monoanilul* sau *N*-fenil-chinon-imina (p. t. 97°), se obține prin oxidarea *p*-hidroxi-difenil-aminei, iar *chinon-dianilul* sau *N,N'*-difenil-chinon-diimina (p. t. 180°), prin oxidarea difenil-*p*-fenilen-diaminei, cu oxid de mercur în soluție benzenică :



Compușii din această clasă au caracter chinonic. Prin reducere chinon-iminele trec în amino-fenolii sau în diaminele din care au fost preparate. Chinon-iminele simple și derivații lor N-alkilați dau aducți cu ciclopentadiena, după schema sintezei dien, la fel ca *p*-benzochinona (pag.493). Chinon-dianilul reacționează cu anilina dînd azofenină (pag.492).

Stabilizarea moleculei prin grupele fenil introduse la atomii de azot este rezultatul unei conjugări între aceste grupe și inelele chinonice. Această conjugare este responsabilă și pentru închiderea culorii, după cum se va arăta în alt loc (pag. 569).

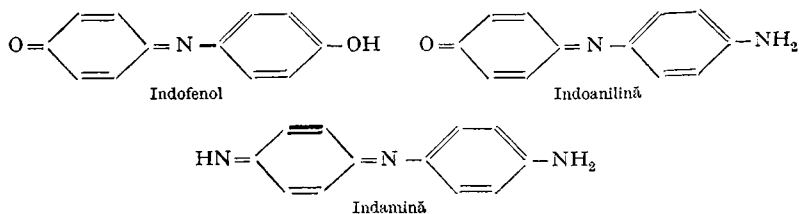
Chinon-sulfonimide. Prin oxidarea sulfon-amidei *p*-amino-fenolului și a disulfon-amidei *p*-fenilen-diaminei, cel mai bine cu tetraacetat de plumb în acid acetic, se obțin *chinon-monosulfonimida*, respectiv *chinon-disulfonimida* (R. Adams, 1950) :



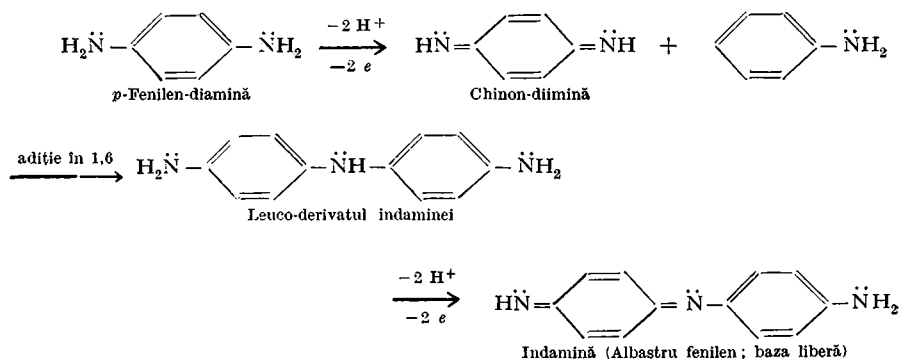
Chinon-monosulfonimida, galbenă și chinon-disulfonimida, incoloră, sînt compuși cristalizați (p.t. 134° cu descompunere și 189°), perfect stabili. Pe aceeași cale au fost obținute disulfonimide ale celor trei chinone ale naftalinei precum și a difeno-chinonei (pag.483). Stabilitatea remarcabilă a acestor compuși se datorește blocării electronilor neparticipanți ai atomilor de azot, prin efectul inductiv puternic atrăgător de electroni al grupelor sulfonice.

Chinon-sulfonimidele dau, cu mare ușurință, reacții analoge cu cele descrise înainte la chinone (pag.490), de ex. aditii 1,4 de hidracizi, de hidrocarburi aromatice (sub acțiunea catalitică a clorurii de aluminiu), sinteze dien cu butadienă și omologii ei etc.

Indofenoli și indamine. Indofenolii și indaminele derivă de la N-fenil-chinon-imina, descrisă mai sus, și dela N-fenil-chinon-diimină, prin introducerea de grupe HO sau NH₂ la grupele fenil. Se disting următoarele trei tipuri principale :

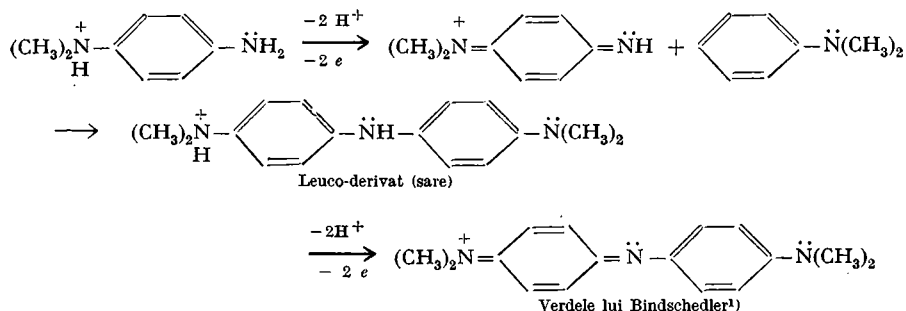


Indofenolii și indaminele se prepară prin oxidarea amestecului unui *p*-amino-fenol sau unei *p*-fenilen-diamine (conținând cel puțin o grupă NH_2), cu un fenol sau cu o amină aromatică. Oxidarea se face cu clorură ferică, cu bioxid de plumb sau cu bicromat de potasiu, la rece (în condiții mai energice se formează coloranți din clasa fenazinei; v. acolo). Cea mai simplă indamină, *albastrul fenilen*, se obține prin oxidarea unui amestec de *p*-fenilen-diamină cu anilină. Se admite formarea intermediară a chinon-diiminei, care adăunează anilină în poziția 1,6, dând naștere leuco-derivatului (dihidro-derivatului) indaminei. Acesta se oxidează mai departe până la indamină :



Asemenea împreunări de fenilen-diamine cu amine aromatice își găsesc aplicații în multe sinteze de coloranți de tip indaminic (v. pag. 519).

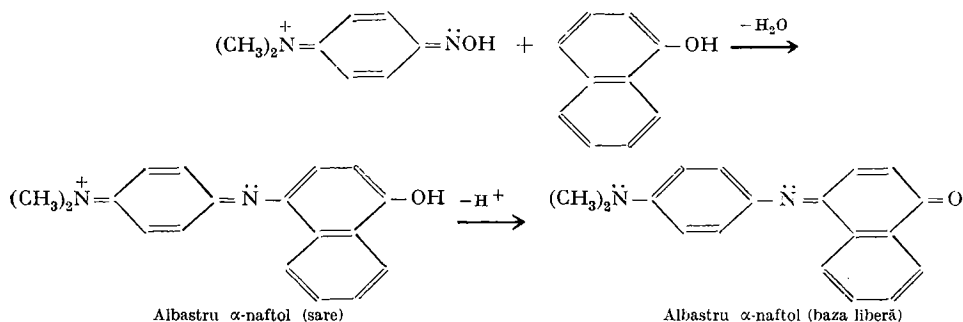
Printr-o sinteză asemănătoare se obține *verdele dimetil-fenilen* (verdele lui Bindschedler), prin oxidarea unui amestec de dimetil-*p*-fenilen-diamină (amina lui Wurster, I, pag. 464) cu dimetil-anilină. Pentru ușurința formulării, admitem că numai grupa $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ apare în formă de sare :



O altă metodă constă în condensarea *p*-nitrozo-dimetil-anilinei (și la fel a *p*-nitrozo-fenolului) cu fenoli sau cu amine. Cu α -naftol se obține

¹⁾ Pentru simplificare se vor formula aici, și la fel în cazul altor săruri de colorant, numai ionii coloranți organici.

astfel *albastrul* α -naftol. Condensarea făcându-se în mediu acid, nitrozodimetil-anilina reacționează sub forma clorhidratului ei (pag. 496) :



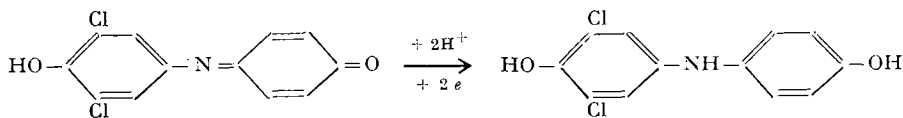
Prin condensarea similară a clorhidratului nitrozodimetil-anilinei, cu dimetil-anilină, se obține verdele lui Bindschedler.

Indofenolii și indaminele simple sînt colorate albastru sau verde. Acizii hidrolizează ușor aceste combinații formînd chinonă (reacție generală a chinon-iminelor). Prin hidroliză bazică, indaminele trec în indoaniline.

Prin hidrogenare, indofenolii și indaminele trec în *leuco-derivați* (dihidro-derivați) incolori. După cum se vede din formule, aceștia sînt derivați ai difenil-aminei, substituiți în pozițiile *para* cu grupe OH sau NH_2 . Leuco-derivații se oxidează ușor, în prezența alcaliilor chiar cu oxigenul din aer, regenerînd colorantul.

Valoarea practică a indofenolilor și a indaminelor în vopsitoria textilă este mică, din cauza instabilității lor față de acizi. Unii compuși din această clasă servesc însă ca materii prime pentru fabricarea safra-ninelor și a coloranților de sulf. Albastrul α -naftol, ieftin și rezistent la spălare și lumină, dar nu la acizi, a fost utilizat sub forma de colorant de cadă, leuco-derivatul său avînd însușiri substantive.

Diclor-indofenolul servește ca reactiv pentru acidul ascorbic (pag. 275) fiind redus de către acest compus pînă la leuco-derivat (reactivul lui Tillman) :

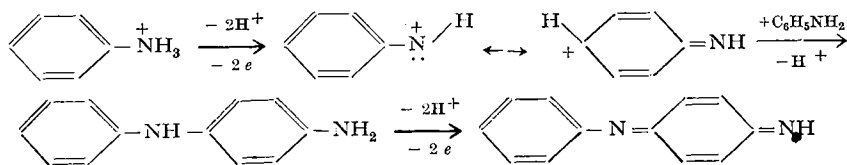


Compusul acesta are și proprietăți de indicator (albastru cu bazele și roșu cu acizii). În fotografia în culori se utilizează coloranți din clasa indofenolilor și indaminelor.

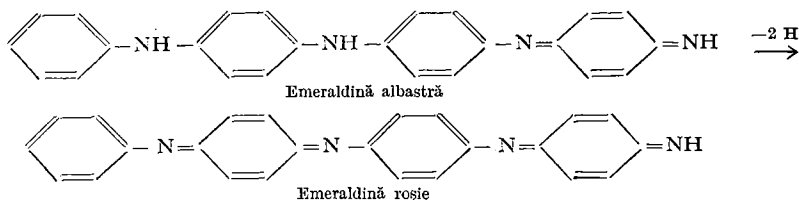
Negrul de anilină este un colorant de dezvoltare (pag. 480), care se obține prin oxidarea directă a anilinei, pe fibră de bumbac, în baie acidă. După un procedeu mai vechi, vopsirea se face într-o baie care conține anilină, bicromat de sodiu, acid clorhidric și sulfat de cupru, drept catalizator de oxidare. Procedeele mai noi folosesc băi conținînd clorhidrat de anilină, clorură de amoniu (ca producător de acid), clorat de sodiu și o sare de vanadiu sau de cupru. Rezistența la lumină și la clor a negrului

de anilină este comparabilă cu a coloranților de cadă, mult mai scumpi; de aceea acest colorant este încă mult utilizat. Pânzele vopsite cu anumite calități de negru de anilină se înverzesec însă când sînt expuse unei atmosfere reducătoare (de ex. SO_2), trecînd într-un leuco-derivat parțial. Acest defect se datorește unei oxidări incomplete și poate fi evitat printr-o conducere adecvată a procesului de oxidare. Negrul de anilină se utilizează și ca pigment.

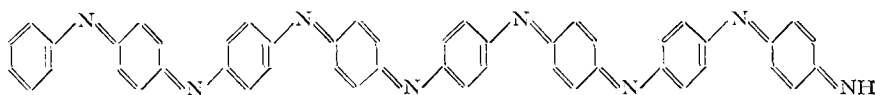
Reacțiile care duc la formarea negrului de anilină sînt încă imperfect cunoscute. Se admite, după Willstaetter (1907), că se unesc întii două molecule de anilină, spre a da fenil-chinon-diimina. Această reacție s-ar putea formula astfel:



Două molecule ale acestei combinații se adăunează apoi, după schema indaminică (pag. 508) și dau *emeraldina albastră*, care se transformă, prin oxidare, în *emeraldina roșie*:



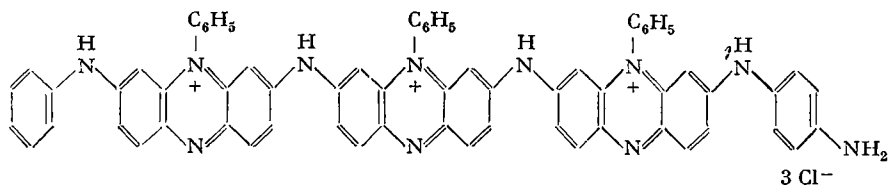
Două molecule de emeraldină roșie se unesc, în sfîrșit, în același mod și dau *nigranilina* (compusă din opt nuclee, cinci benzoide și trei chinoide). Aceasta, prin oxidare, trece în *pernigranilină*, sau *negrul de anilină* propriu-zis. Molecula acestei combinații din urmă este compusă din opt nuclee, patru benzoide și patru chinoide:



Formula aceasta, de poliindamină, se bazează, după Willstaetter, pe următoarele fapte: prin oxidare, în anumite condiții, se obține *p*-benzo-chinonă cu un randament aproape cantitativ; inelele ce compun molecula sînt deci substituie numai în pozițiile *para*. Prin hidroliză cu acid sulfuric diluat se elimină o optime din azotul total sub formă de amoniac. Molecula trebuie să conțină deci opt inele, dintre care unul este diferit de celelalte șapte. Acesta este inelul marginal, a cărei grupă =NH trece prin hidroliză în =O, degajînd amoniac. Colorantul care rezultă este tot negru.

După Green (1913), formula de mai sus corespunde unui negru de anilină incomplet oxidat. Prin oxidare mai avansată, se produce o

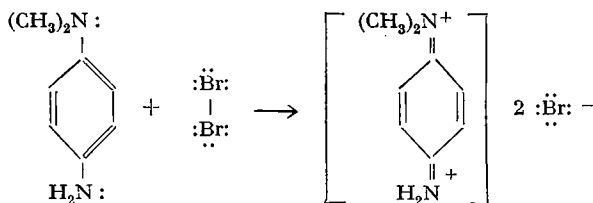
condensare oxidativă cu anilină (după schema safraninelor, pag. 520), obținându-se negrul de anilină ce nu se înverzește :



Prin folosirea de *p*-brom-anilină s-a dovedit că la transformarea pernigranilinei în negru de anilină intră în moleculă trei resturi de anilină.

Coloranți de oxidare bruni, de diferite nuanțe, se obțin prin oxidarea *p*-fenilen-diaminei, a unor derivați ai ei, precum și ai *o*- și *p*-amino-fenolului, direct pe fibră ; se utilizează pentru vopsirea blănurilor și a părului („Ursoli”).

Semichinone. 1. Coloranții Wurster. Primele observații despre semichinone au fost făcute la oxidarea unor derivați ai *p*-fenilen-diaminei. Dacă se tratează 1 mol de *N*-dimetil-*p*-fenilen-diamină asim. (I, pag. 464), cu 1 mol de apă de brom se formează bromhidratul dimetil-chinon-diiminei, de culoare slab gălbuie :

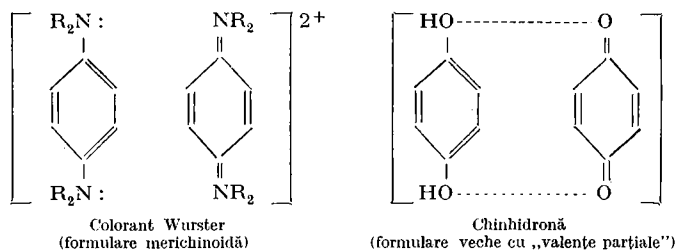


În cursul adăugării bromului, soluția capătă o culoare roșie închisă și intensă. Această culoare atinge un maxim de intensitate în momentul când s-a adăugat $\frac{1}{2}$ mol de brom. Continuându-se adăugarea de brom, culoarea roșie intensă virează în galben slab.

Intermediarul intens colorat, din această reacție, a putut fi izolat și a fost numit, după descoperitorul lui, *roșul lui Wurster* (1879). Din tetrametil-*p*-fenilen-diamină se obține, în mod similar, *albastrul lui Wurster*. Combinații asemănătoare au fost obținute și din alți derivați ai *p*-fenilen-diaminei și chiar din această diamină nealchilată. Remarcabilă este stabilitatea acestor compuși, știut fiind (pag. 506) că produsul final de oxidare, chinon-diimina, se hidrolizează repede, în soluție apoasă.

Pentru explicarea culorii închise a coloranților lui Wurster s-a admis, mai de mult, că acești coloranți au structura unor compuși moleculari de adiție, asemănători chinhidronelor (pag. 484), ai chinon-diiminei cu *p*-diamina aromatică inițială. Pe baza acestei concepții combinațiile de

acest tip au fost numite „combinații merichinoide”, adică parțial chinoidă (R. Willstaetter și J. Piccard, 1908):

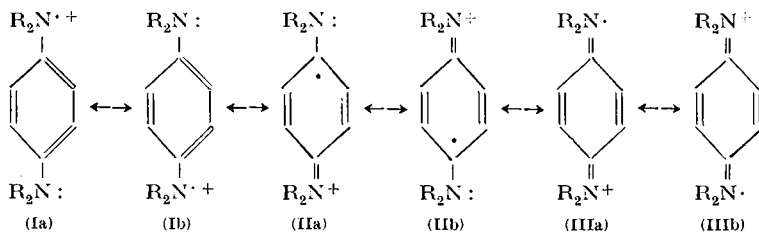


Potrivit acestei teorii, în compușii merichinoizi starea chinoidă este uniform distribuită asupra ambelor nuclee. Cum mulți coloranți organici conțin în moleculele lor un nucleu benzoid și unul chinoid, s-a crezut că s-a descoperit, în „structura merichinoidă” a acestor compuși, un principiu general pentru explicarea colorației închise a coloranților.

Cercetarea ulterioară a arătat inexactitatea acestei teorii. Spre deosebire de chinhidrone sărurile Wurster nu disociază, în soluție, în componente de culoare mai deschisă. De asemenea nu se pot obține săruri Wurster mixte, prin oxidarea amestecului a două *p*-diamine aromatice diferite, așa cum se obțin chinhidrone mixte din chinone și hidrochinone diferite. În sfârșit, prin determinări de greutate moleculară, în soluție, s-a dovedit că sărurile Wurster sînt compuse dintr-un singur inel aromatic.

Prin titrări potențiometrice și prin determinări polarografice s-a dovedit apoi că sărurile Wurster iau naștere din *p*-fenilen-diamine prin pierderea unui singur electron, respectiv din chinon-diimine, prin acceptarea unui singur electron (v. mai departe, pag. 515). Rezultă de aici că sărurile Wurster au structura unor radicali-ioni și în consecință, compușii de acest tip au fost numiți *semichinone* (L. Michaelis, începînd din 1931; E. Weitz). Semichinonele conțin în moleculă un număr impar de electroni; în conformitate cu teoria (I, pag. 98) ele sînt paramagnetice (H. Katz, 1934). (Chinhidronele sînt diamagnetice).

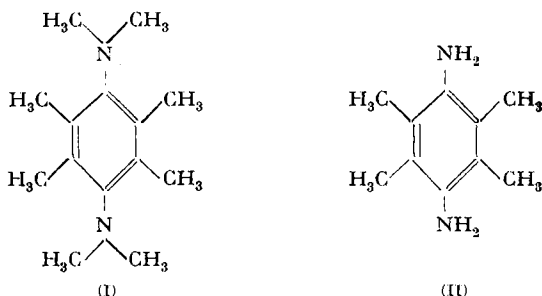
Pentru semichinone se pot imagina mai multe formule, de ex. (Ia, b) cu septet la azot, (IIa, b) cu septet la carbon (Pauling) și formulele (IIIa, b) cu „nonet” la azot (Weitz) (comparați cu structura amoniului liber; I, pag. 479). Aceste formule din urmă sînt destinate să explice stabilitatea mare față de oxigen, prin care semichinonele se deosebesc de alți radicali liberi.



Stabilitatea mare a semichinonelor se datorește conjugării electro-
nilor π din moleculele lor, între diferitele stări limită posibile, reprezen-
tate prin formulele de mai sus.

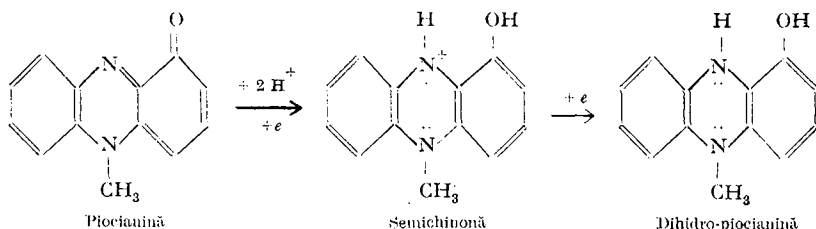
2. Numeroși alți compuși aromatici azotați formează semichinone prin oxidare sau redu-
cere. Astfel benzidinele dau, prin oxidare cu halogeni sau cu clorură ferică, derivați colorați
închis, mult asemănători cu sărurile Wurster (W. Schlenk).

3. *Efecte sterice.* Tetrametil-diamino-durenul (I) nu poate forma o semichinonă, spre
deosebire de diamino-duren (II), care dă ușor o semichinonă (Michaelis).



În acest compus, grupele $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ sînt deviate de la coplanaritatea cu nucleul, din cauza
grupelor metil vecine (v. și pag. 162). Starea semichinoidă (ca și cea chinoidă) este posibilă numai
într-un sistem cu structură plană în care toate legăturile pot adopta un caracter parțial de dublă
legătură.

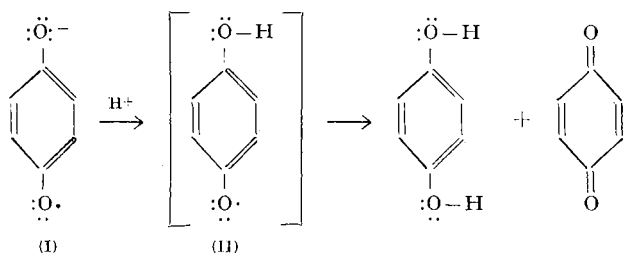
4. *Derivați cu caracter semichinoid* formează mulți alți compuși, printre care unii compuși
heterociclici, cum sînt de ex. colorantul albastru fenazinic, *piocianina*, produs de *Bacillus pyo-*
cyaneus și *flavinele* (pag. 776). Prin reducerea parțială a acestor compuși, se formează radical-ioni
colorați, paramagnetici; prin reducere completă iau naștere dihidro-derivați incolori,
diamagnetici :



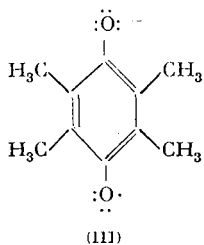
5. *Semichinone simple.* Prin tratarea chinhidronei (pag. 484) cu metoxid
de sodiu în metanol se formează un compus albastru intens, dar foarte
nestabil din cauza descompunerii rapide a chinonei sub influența alca-
liilor (St. Goldschmid, 1924). Acest compus colorat este, cu mare proba-
bilitate, un radical-ion (I).

Acest radical-ion nu poate exista în soluții neutre sau acide căci ar trebui
să se transforme, prin combinare cu un proton, în radicalul (II). În locui

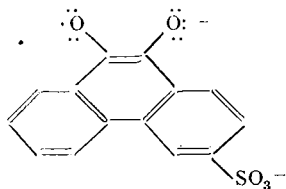
acestua se formează însă, prin disproporționare, chinonă și hidrochinonă (chinhidronă) (prin transferul unui proton și al unui electron) :



Tetrametil-benzochinona (durochinona) dă, prin reducere, o semichinonă (III), stabilă în soluție alcalică (la pH 13). Aceasta are culoare brună și este paramagnetică. Curba de titrare potențimetrică reductivă a durochinonei indică de asemenea clar formarea unei semichinone. Prin acidularea soluției, semichinona (III) se transformă într-un amestec de durochinonă cu durohidrochinonă (care nu formează împreună o chinhidronă, probabil din cauza unei împiedicări sterice prin grupele metil) (Michaelis).



S-au obținut și semichinone derivind din *orto*-chinone, de ex. din acidul 3-sulfonic al fenantren-chinonei :



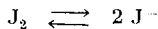
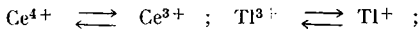
Acest radical-ion nu poate exista decit în soluție alcalică, în echilibru cu un dimer, în care radicalii se unesc probabil prin legături $O-O$; în mediu acid nu există decit dimerul și, în consecință, soluția nu mai este paramagnetică.

Au fost, de asemenea, obținute semichinone din coloranți antrachinonici de cadă.

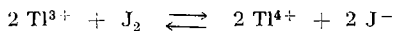
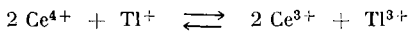
Formarea unui radical-ion similar este responsabilă și pentru culoarea purpurie intensă ce apare la tratarea unei soluții alcoolice de benzoină și benzil cu hidroxid de sodiu (v. pag. 204).

6. *Semichinone ca intermediari în reacțiile de oxido-reducere.* a. Reducerea chinonelor, chinon-iminelor și a anumitor coloranți, cum sînt indaminele, picianina și flavinele, pînă la dihidro-derivații respectivi, precum și oxidările corespunzătoare, decurg, după cum s-a arătat mai sus, în două stadii consecutive. Faptul acesta este confirmat în mod elegant prin metoda polarografică (pag. 489). Polarogramele respective prezintă două „unde”, ale căror potențiale de semi-undă corespund transferului independent și succesiv al celor doi electroni (fig. 38). Intermediar, în aceste reacții, apar semichinone colorate, cu caracter de radicali-ioni, stabilizați prin conjugare.

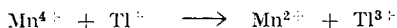
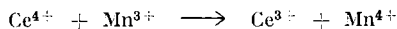
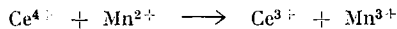
b. Se cunosc unele sisteme redox, cum sînt sistemele de ioni ceric-ceros și talic-talos :



care sînt suficient de mobile electrochimic spre a da reacții rapide la electrod, dar care nu reacționează în condiții în care ecuația chimică indică o ciocnire trimoleculară :



Ionul Ti^{2+} nu poate ceda decît doi electroni simultan (fiindcă nu există un ion Ti^{2+}), iar molecula J_2 nu poate accepta decît doi electroni. Reacțiile acestea nu s-ar putea produce decît decît prin ciocniri trimoleculare, a căror probabilitate este, după cum se știe, foarte mică. Reacțiile acestea sînt însă catalizate puternic de compuși care pot accepta și ceda fie un electron fie doi, cum sînt de ex. sărurile de mangan. Cum acest element poate exista în forma de ioni : Mn^{2+} , Mn^{3+} și Mn^{4+} , reducerea ionului ceric prin ionul talos, catalizată de ionul manganos, poate fi interpretată ca o succesiune de reacții decurgînd prin ciocniri bimoleculare (Shaffer, 1933) :



O acțiune catalitică puternică de acest tip exercită și coloranții chinonici menționați mai sus. S-a atribuit acestor coloranți un rol important în unele procese de autoxidare biologică în care are loc reducerea oxigenului molecular la apă oxigenată (v. pag. 795). După Michaelis (1937), oxidările compușilor organici nu pot avea loc, cu viteze măsurabile, decît în trepte consecutive comportînd fiecare transferul unui singur electron. În toate oxidările și reducerile se formează, după această teorie, un radical intermediar. Oxidările și reducerile sînt lente atunci cînd formarea acestui radical necesită o energie de activare mare. Se produc oxidări și reduceri rapide, atunci cînd radicalii intermediari sînt stabilizați prin conjugare, așa încît formarea lor necesită numai o energie de activare mică. Așa se explică rolul catalitic al coloranților capabili să formeze semichinone. Este foarte probabil că și chinonele neionizate se reduc în trepte, cu formare de intermediari radicalici. Așa decurge probabil dehidrogenarea compușilor hidroaromatici cu cloranil (v. pag. 493).

Materialul experimental [cunoscut astăzi nu este încă suficient pentru a se putea stabili dacă teoria Shaffer-Michaelis a transferului mono-electronic este valabilă pentru toate reacțiile de oxido-reducere.

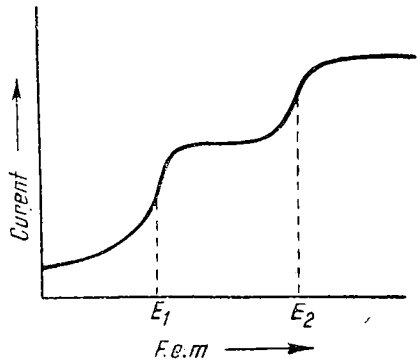
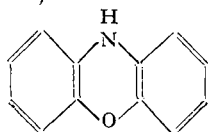


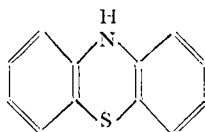
Fig. 38. Polarograma unui sistem redox cu formarea intermediară a unei semichinone.

4. COLORANȚI OXAZINICI, TIAZINICI ȘI FENAZINICI (COLORANȚI AZINICI)

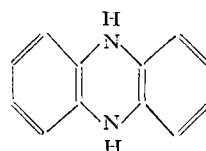
Combi-națiile cuprinse sub titlul de mai sus derivă structural din următorii *compuși heterociclici*, care vor fi descriși la locul cuvenit, în partea V („Combi-nații heterociclice cu caracter aromatic”).



Fenoxazină

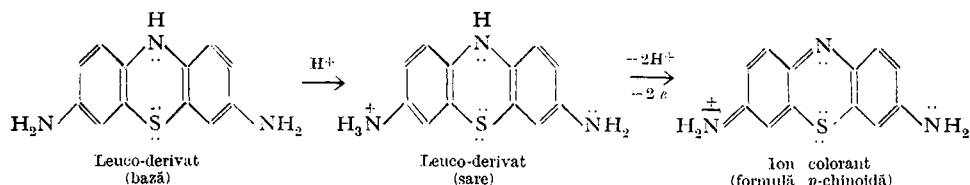


Fenotiazină



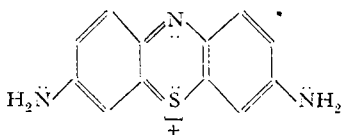
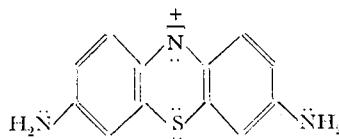
Dihidro-fenazină

Coloranții azinici derivă din aceste combinații de bază, prin introducerea de grupe NH_2 , NHR sau NR_2 (uneori HO ; *grupe auxochrome*, v. pag. 553) în pozițiile *para* față de atomul de azot și prin oxidare. Ca exemplu vom alege un colorant tiazinic, *violetul lui Lauth*:

Leuco-derivat
(bază)Leuco-derivat
(sare)Ion colorant
(formulă *p*-chinoidă)

După cum se vede din formule, coloranții azinici pot fi considerați ca *derivați ciclici ai indaminelor*, în care cele două inele benzenice sînt legate între ele printr-un atom de oxigen, sulf sau azot, închizîndu-se prin aceasta inelul mijlociu heterociclic. Ca și indaminele, coloranții azinici au grupe NH_2 , NHR sau NR_2 , în poziția *para* față de un atom de azot central, ceea ce face posibilă apariția unei *structuri chinoidă*, analoge aceleia a indaminelor. Înrudirea cu indaminele nu este numai formală căci, după cum se arată mai departe, metoda generală de formare a coloranților azinici pornește de la indamine.

În afară de formularea *p*-chinoidă, de mai sus (care va fi folosită și în cele ce urmează), au mai fost discutate și alte formulări, de ex.:

Formulare *o*-chinoidăFormulare cu sarcina
la atomul central

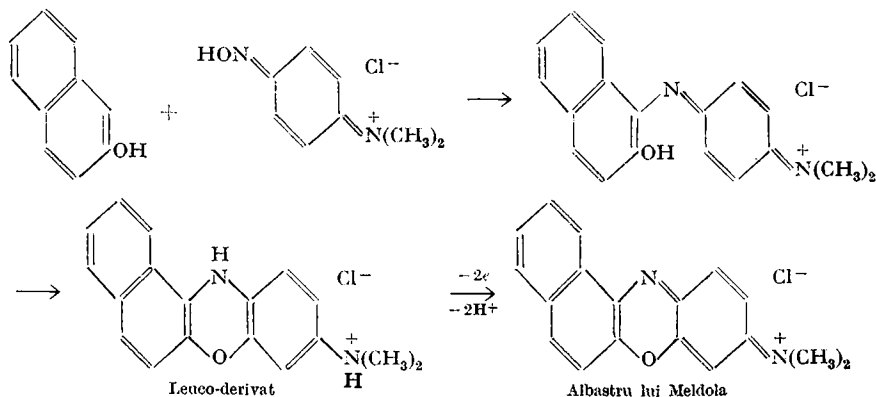
După cum se vede, diferitele formule propuse nu se deosebesc între ele prin poziția atomilor ci numai prin repartiția electronilor π într-un sistem conjugat și nu sînt prin urmare altceva decît structurile limită ale unui sistem mezo-mer. Structura coloranților azinici va fi discutată împreună cu aceea a altor coloranți chinonici, în alt loc (pag. 576).

Istorie. Coloranții azinici au jucat un rol important în istoria coloranților. Primul colorant sintetic, un derivat al fenosafraninei (pag. 520), *mauveina*, a fost obținut de W. Perkin (1856), prin oxidarea anilinei, pe când acest cercetător încerca să sintetizeze chinina. (Sinteza totală a acestui alcaloid a reușit abia în 1944; v. pag. 962). Curînd după aceea au fost descoperite safraninele și indulinele, din clasa coloranților fenazinici. *Albastrul-metilen*, primul colorant tiazinic cu aplicații industriale, a fost sintetizat de H. Caro în 1877, iar primul colorant oxazinic, *albastrul lui Meldola*, în 1879. Pornind de la aceste începuturi s-a dezvoltat industria „coloranților de anilină”, bazată pe prelucrarea gudroanelor de cărbuni.

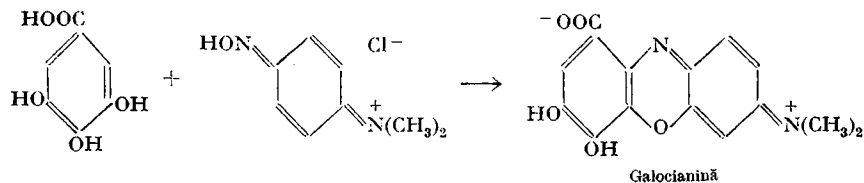
La început metodele utilizate în sintezele de coloranți erau empirice și constau de obicei în oxidarea unor amestecuri de amine aromatice, cu diferiți agenți oxidanți. Structurile coloranților azinici și mecanismele reacțiilor lor de formare au fost stabilite către sfîrșitul secolului trecut prin lucrările lui : Witt, Nietzki, Bernthsen, Kehrman și O. Fischer cu Hepp.

Coloranții azinici clasici sînt coloranți bazici care vopșese în nuanțe vii dar sînt puțin rezistenți la lumină și clor. De aceea și din cauza descoperirii altor coloranți mai rezistenți, mulți din vechii coloranți azinici au pierdut astăzi din importanța lor.

Coloranți oxazinici. *Albastrul lui Meldola* se prepară prin încălzirea β-naftolului cu clorhidratul nitrozo-dimetilanilinei (pag. 509). Indofenolul format intermediar se ciclizează prin adădire 1,4 intramoleculară; se formează astfel leuco-derivatul colorantului, care se oxidează pe socoteala nitrozo-dimetilanilinei luată în exces (și care se transformă în N-dimetil-p-fenilendiamină) :

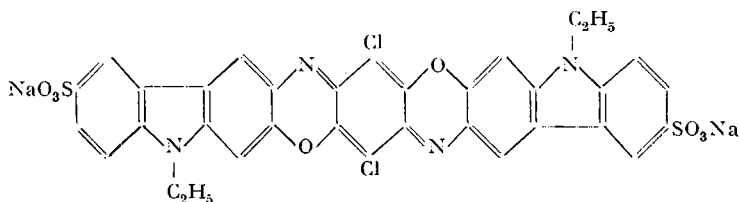


Metoda aceasta a fost aplicată, în diverse variante, la fabricarea altor coloranți oxazinici. Astfel, prin condensarea acidului galic cu nitrozo-dimetilanilină se obține *galocianina* :



Esterul metilic al galocianinei, un colorant violet numit *prune*, și amida respectivă, *albastrul de galamină*, se obțin în mod asemănător prin condensarea esterului metilic, respectiv amidei, acidului galic cu clorhidrat de nitrozo-dimetilanilină.

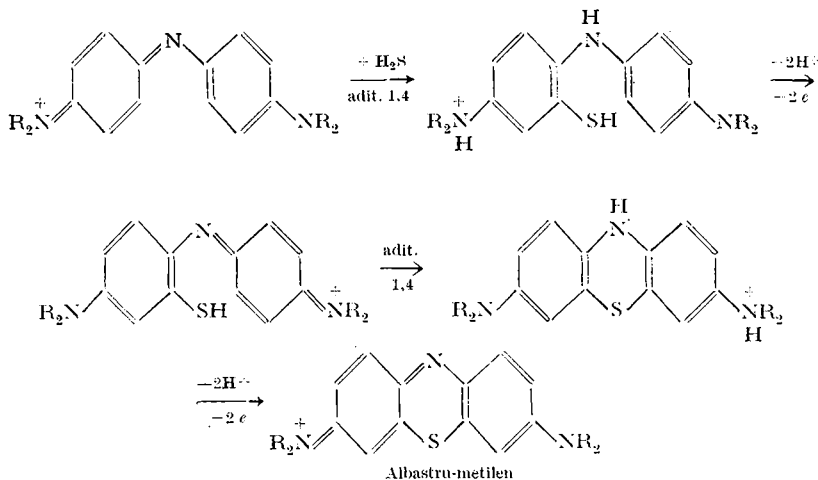
Coloranții oxazinic bazici, de acest tip, sînt utilizați în imprimăria textilă, deoarece ei sînt distruși („ronțați”) de unii agenți oxidanți, cum sînt clorații, și sînt transformați de ditioniți în leuco-derivați, care se reoxidează la aer. Derivații galocianinei se utilizează și sub forma de coloranți pe mordant de crom, atît pentru lînă cît și pentru bumbac. O dezvoltare modernă, importantă, a coloranților oxazinic a condus la coloranți substantivi pentru bumbac, cu o foarte mare rezistență la lumină. Un exemplu este *albastrul supra sirius*, care se obține prin condensarea N-etil-3-amino-carbazolului cu cloranil, urmată de ciclizare intramoleculară dublă și sulfonare :



Albastru supra sirius

Coloranți tiazinici. *Violetul lui Larth* (1876), formulat mai sus (pag. 516), un colorant astăzi părăsit, se prepară prin oxidarea *p*-fenilendiaminei și hidrogenului sulfurat cu clorură ferică.

Albastrul-metilen a fost obținut, la început, printr-o metodă similară, pornind de la N-dimetil-*p*-fenilendiamină. Întermediar se formează o indamină (verdele lui Bindschedler ; pag. 508), care reacționează cu H₂S, prin aditii 1,4 urmate de oxidare, după schema generală (R = CH₃) :



Procedeul tehnic pentru fabricarea albastrului-metilen (A. Bernthsen) se deosebește de cel de mai sus prin înlocuirea hidrogenului sulfurat cu

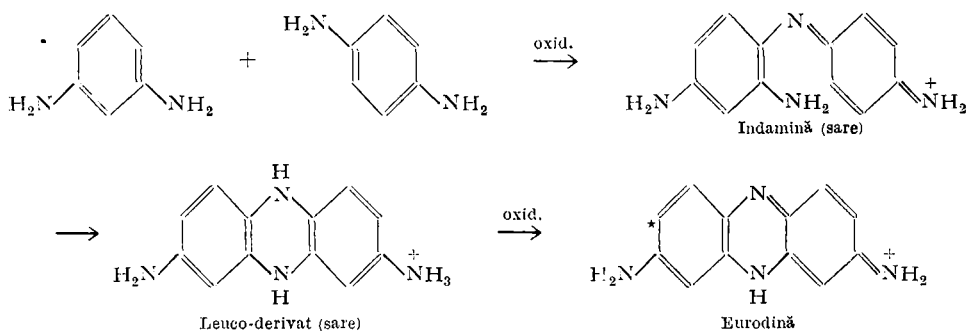
acid tiosulfuric (tiosulfat de sodiu și sulfat de aluminiu). În locul grupei $-SH$ intră în moleculă grupa $-S-SO_3H$, din care grupa $-SO_3H$ se elimină, în faza finală a sintezei, ca H_2SO_4 . Oxidarea se face cu bicromat.

Despre stabilirea structurii coloranților tiazinici, v. „Fenazina” (pag. 741).

Albastrul-metilen vopsește lina, precum și bumbacul tratat cu tanin (colorant bazic, v. pag. 477). Albastrul-metilen este un așa-numit *colorant vital*, deoarece are proprietatea de a colora unele părți ale țesutului viu (de ex. nervii periferici) mai puternic decât altele. Servește de asemenea în tehnica bacteriologică, pentru a colora anumiți germeni patogeni, cum sînt gonococii și bacilii holerei și ai tuberculozei (a servit de ex. la descoperirea celor din urmă; R. Koch, 1882). Albastrul-metilen se utilizează ca dezinfectant slab extern, pentru unele afecțiuni ale pielii și mucoaselor.

Coloranți fenazinici. Se numesc *eurodine*, derivații sărurilor (clorurilor) de fenazoniu, cu grupe NH_2 la nucleu; *eurodoli* sînt compușii similari cu grupe HO .

Eurodina se prepară prin oxidarea unui amestec de *m*- și *p*-fenilendiamină. Intermediar se formează o indamină, care se poate izola, și care prin adădire chinoidă intramoleculară și oxidare trece în colorantul fenazinic :

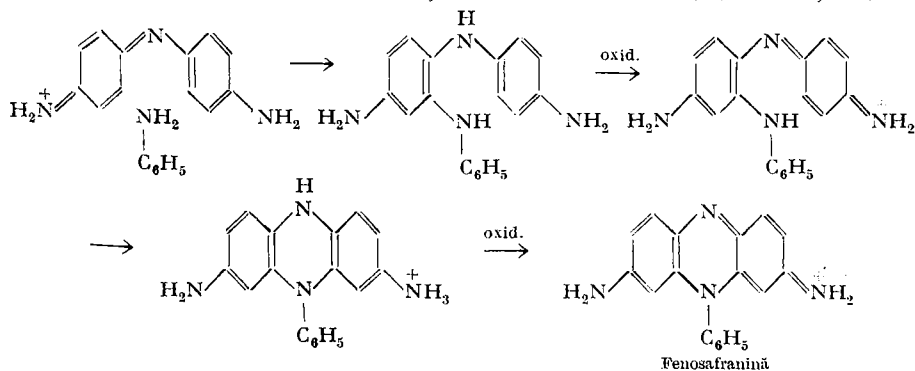


Eurodinele și eurodoli sînt coloranți roșii, căzuți în desuetudine. Un derivat metilat (în poziția*) al eurodinei (roșul toluien), preparat prin aceeași metodă dar folosind *m*-toluilen-diamină în loc de *m*-fenilendiamină, este utilizat ca indicator sub numele de *roșu neutral*.

Mai importanți, din punct de vedere tehnic, sînt coloranții numiți *safranine*, derivînd de la sărurile de 10-fenil-fenaziniu. Se deosebesc monoamino-derivați sau *aposafranine* și diamino-derivați sau *safranine* propriu-zise.

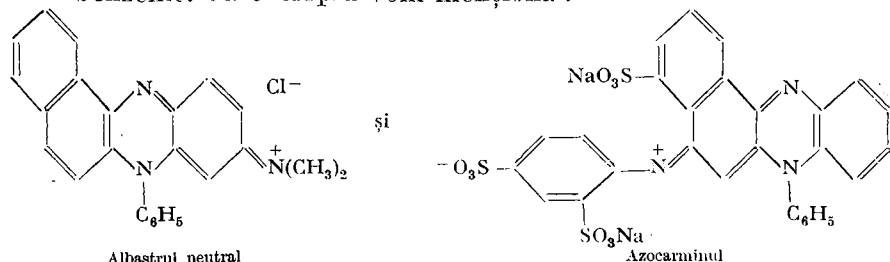
Cea mai simplă safranină, *fenosafranina* sau *safranina B*, se obține prin oxidarea cu bicromat și acid clorhidric, a unui amestec de *p*-fenilendiamină și *m*-fenilendiamină.

diamină (1 mol) cu anilină (2 moli). Se formează întâi o indamină (albas-trul-fenilen ; v. pag. 508), care adăunează apoi anilină, prin adăune 1,4 etc :



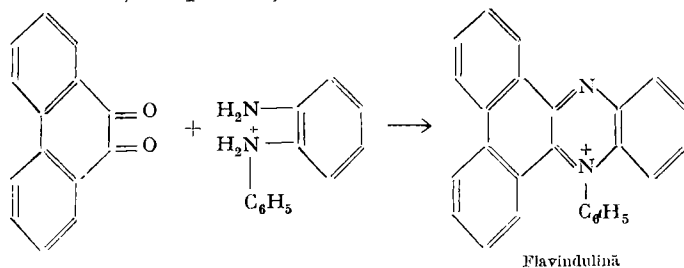
Se cunosc numeroși derivați ai fenosafraninei, printre care un derivat dimetil al la nucleu, *safranina T*, un altul dimetil al la una din grupele NH_2 , *fuchsia* etc., care s-au bucurat de importanță tehnică, dar astăzi sînt părăsiți. Din aceeași categorie face parte *mauveina*, primul colorant obținut prin sinteză.

Derivații naftofenazinei, fenilați la unul din atomii de azot (10) ai ciclului, poartă numele de *rozinduline*, cînd conțin o grupă NH_2 la inelul naftalinic și *izorozinduline*, cînd grupa auxocromă este fixată de nucleul benzenic. Ca exemplu vom menționa :



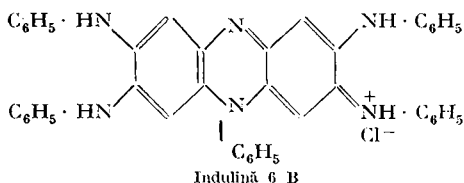
Azocarminul, de culoare roșie-albăstruie, și alți reprezentanți ai aceleiași grupe de coloranți acizi pentru lînă, se caracterizează printr-o bună rezistență la lumină.

Flavindulina se obține prin condensarea fenantren-chinonei, cu o amino-difenilamină, în prezența acidului clorhidric :



Deși nu conține o grupă auxocromă, flavindulina are proprietățile unui colorant bazic și a fost utilizată înainte în imprimăria de bumbac și pentru vopsirea pielii, în nuanțe galben-brune.

Indulinele sînt coloranți albaștri, cu nucleul safraninelor de care sînt legate mai multe grupe $-NHC_6H_5$. Indulinele se obțin prin încălzirea unor compuși azoici, de obicei a *p*-amino-azobenzenuului (pag. 466), cu anilină și acid clorhidric, la 180° . În această reacție se formează întâi azofenină (pag. 492) care trece apoi într-un amestec de coloranți fenazinici, cu structură asemănătoare, insolubili în apă dar solubili în etanol. La încălzire scurtă se obțin amestecuri cu nuanțe albastre-verzi; la continuarea încălzirii, cu adăugare de anilină, culoarea se închide (diverse mărci comerciale, B, 3B, 6B etc.). Produsul obținut nu este unitar, ci este un amestec din care s-au izolat, în afară de derivatul cu patru grupe C_6H_5NH , formulat mai jos, combinații similare cu o singură, cu două și cu trei asemenea grupe. Baza liberă a indulinelor este solubilă în grăsimi și ceruri; clorhidratul se dizolvă numai în alcool și în acetonă (I, pag. 661). Induline solubile în apă („albastru solid”) se obțin prin sulfonare și servesc la vopsirea mătăsii.



Nigrosinele sînt amestecuri de coloranți negri, cu structură înrudită cu a indulinelor. Se obțin prin încălzirea anilinei cu nitro-benzen și clorură feroasă, la 170° . Baza liberă, solubilă în grăsimi, servește în mari cantități pentru fabricarea cremei de ghetă și a panglicelor pentru mașini de scris.

Coloranți de sulf. Primii coloranți de sulf, de culoare galbenă și brună, numiți *cachou de Laval*, au fost obținuți de Croissant și Bretonnière (1873), prin topirea rumegușului de lemn, a tărițelor, coarnelor și altor deșeuri organice, cu sulf și sulfură de sodiu (polisulfură) la cca. 300° . În timpul topirii se degajă hidrogen sulfurat. Culoarea coloranților astfel obținuți este cu atât mai închisă cu cât temperatura topiturii este mai înaltă.

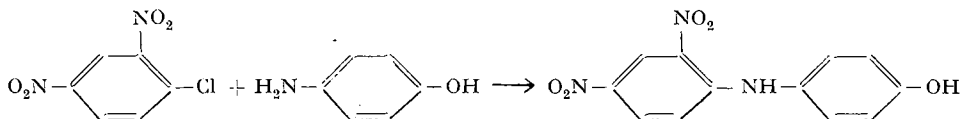
R. Vidal (1893) a aplicat procedeul topirii cu sulf la o substanță organică definită, *p*-fenilen-diamina (și mai târziu la *p*-amino-fenol) obținînd un colorant negru (*negrul lui Vidal*). Astăzi se utilizează, pentru fabricarea coloranților de sulf, în deosebi amino-fenoli, care pot fi obținuți chiar în cursul reacției din nitro-fenoli, sub acțiunea reducătoare a sulfurii alcaline. De asemenea se utilizează hidroxi-amino-derivați ai difenil-aminei (indofenoli) precum și coloranți azinici. Procedeul topirii cu polisulfură a fost înlocuit în fabricarea multor coloranți de sulf, printr-un procedeu (tot empiric) de „sulfurare” cu o soluție de sulf în sulfură de sodiu, la fierbere. Timpul de încălzire și unele adaosuri, cum sînt sărurile de cupru, pot influența mult nuanța colorantului rezultat.

Pînă astăzi nu se cunoaște structura completă a nici unui colorant de sulf. Sulful joacă probabil în reacția de formare același rol ca agenții oxidanți în sintezele coloranților azinici; au loc reacții de reducere (formare de H_2S și tiosulfat, ca produși secundari) și probabil reacții de ciclizare cu închiderea unor inele tiazinice. Acestea se unesc între ele prin grupe

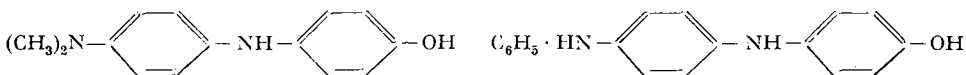
S—S, dînd molecule de mare complexitate și, de obicei, amestecuri neuni-tare.

Coloranții de sulf au, pe lîngă avantajul ieftinătății, pe acela al unei rezistențe mari la spălare, lumină și la agenții chimici (cu excepția clorului), fiind întrecuți, în această privință, numai de coloranții antrachi-nonici de cadă. Un dezavantaj al coloranților de sulf este lipsa unei „palette” de culori complete. Nu se obțin nuanțe curate roșii și violete, iar cele galbene și portocalii sînt lipsite de vioiciune. În schimb, coloranții de sulf negri, albaștri, bruni și verzi sînt deosebit de prețioși și de aceea ating producții mari. Negrul de sulf T este, dintre toți coloranții sintetici, acela ce se fabrică în cea mai mare cantitate.

Pentru coloranții de sulf galbeni și portocalii, intermediarul cel mai important este *m*-toluilen-diamina, cu diferite adaosuri ca : benzidină, *m*-nitro-anilină, *o*-amino-fenol, diftaloil-*p*-fenilendiamină etc. Coloranți bruni se obțin din 1,8-dinitro-naftalină și din dinitro-hidroxi-difenil-amină :

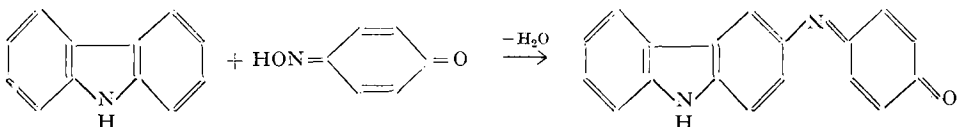


Prin încălzirea acestui compus cu hidroxid de sodiu și apoi cu sulf se obține *brunul imedial*, iar prin topire cu polisulfură, *negrul imedial*. Printr-un tratament diferit, același intermediar dă *albastrul imedial*. Următorii doi derivați ai difenil-aminei, supuși procesului de sulfurare, dau coloranți albaștri (*albastru imedial brilliant* și *pirogen-indigo*) :



Negrul de sulf T se obține din 2,4-dinitro-fenol (preparat *in situ* din 2,4-dinitro-clor-benzen și NaOH) prin încălzire cu o soluție de sulf în sulfură de sodiu, de obicei sub presiune, la 140°.

Diferiți de coloranții de sulf obișnuiți, prin metoda de vopsire, sînt așa-numiții *coloranți de cadă sulfurati*. Cel mai important reprezentant, *albastrul hidron*, se obține prin procedeul sulfurării, dintr-un indofenol al carbazolului, preparat din *p*-nitrozo-fenol (pag. 495) prin condensare cu carbazol (pag. 653) :

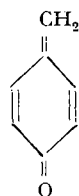


Alți coloranți de cadă sulfurati se obțin prin topirea cu polisulfură a antracenului, acenaftenului, fenantrenului, pirenului și a unor derivați ai antrachinonei.

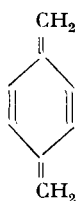
Coloranții de sulf servesc pentru vopsirea bumbacului. Despre metoda de vopsire, specifică acestor coloranți, s-a vorbit în alt loc (pag. 480). Coloranții de cadă sulfurați se aplică, întocmai ca ceilalți coloranți de cadă, din băi de ditionit.

5. METILEN-CHINONE (CHINO-METANI). COLORANȚI DIFENIL- ȘI TRIFENIL-METANICI

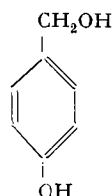
Cele două metilen-chinone simple nu sînt cunoscute :



Chino-metan

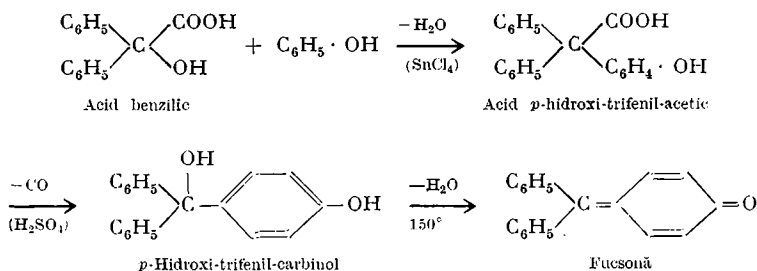


Chino-dimetan

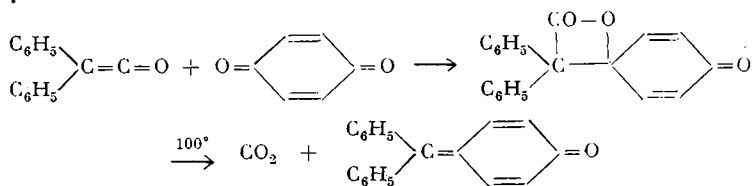
Alcool *p*-hidroxi-benzilic

Încercările de a obține chino-metanul din combinații de tipul alcoolului *p*-hidroxi-benzilic, prin deshidratare, conduc la produși de polimerizare asemănători bachelitei (v. I, pag. 555).

Se cunosc însă derivați fenilați ai chino-metanului. *Difenil-chino-metanul* sau *fucsona* se obține din acid benzilic (I, pag. 579) prin condensare cu fenol; hidroxi-acidul format se descompune cu acid sulfuric, iar *p*-hidroxi-trifenil-carbinolul rezultat se deshidratează prin încălzire (Bistrzycki) :



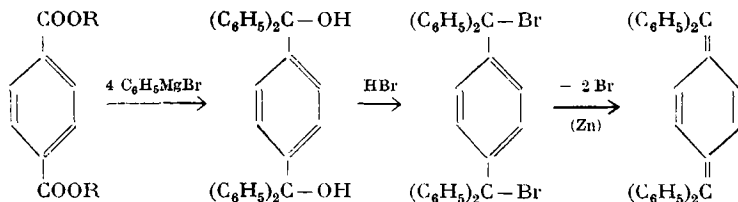
O altă metodă de preparare constă în aditia chinonei, la difenil-cetenă, și descompunerea termică a β -lactonei nestabile obținute (Staudinger) :



Fucsona formează cristale galben-brune. Cu zinc și acid acetic ea dă, prin reducere, *p*-hidroxi-trifenil-metan. Fucsona adăunează ușor apă, în cataliză acidă sau bazică, regenerând *p*-hidroxi-trifenil-carbinolul. Atît hidroxi-trifenil-metanul cît și hidroxi-trifenil-carbinolul sînt incolori.

Fucsona este combinația de bază a coloranților din grupa trifenil-metanului.

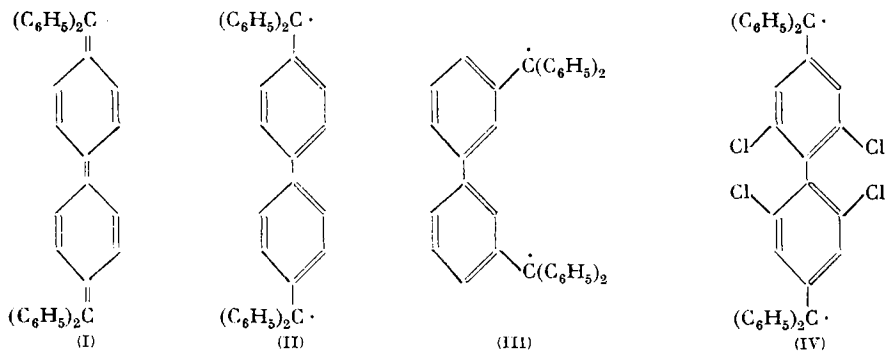
Tetrafenil-chino-dimetanul. Combinația aceasta se prepară pornindu-se de la esterul acidului tereftalic, prin acțiunea bromurii de fenil-magneziu :



Tetrafenil-chino-dimetanul se poate obține și din fucsonă, prin adăune la difenil-cetenă și descompunere termică, o reacție similară celei formulate mai sus pentru obținerea fucsonei.

Tetrafenil-chino-dimetanul formează cristale roșii-portocalii (p.t. 268°, cu descomp.). Deși este o hidrocarbură, combinația aceasta are *caracter de chinonă*: ea pune în libertate iod din acidul iodhidric și adăunează doi atomi de hidrogen (cu alți agenți reducători), dînd *p*-(difetil-metil)-trifenil-metanul. Se poate conchide că structurile chinoidे sînt stări stabile ale moleculelor, indiferent dacă atomul marginal chinoid este O, N sau C.

Hidrocarbura lui Cicibabin și compuși înrudiți. În timp ce tetrafenil-chino-dimetanul este stabil față de oxigenul din aer, hidrocarbura similară derivînd de la difenil, *tetrafenil-difeno-chino-dimetanul* (Cicibabin, 1918) are o comportare deosebită. Această hidrocarbură, a cărei soluție are o culoare asemănătoare cu a permanganatului, reacționează cu oxigenul din aer formînd un peroxid și decolorîndu-se. Comportarea aceasta amintește pe a unui radical liber (v. I, pag. 306). S-a discutat, din cauza aceasta, în afară de formula chinoidă (I) și o formulă biradicalică (II).



Structura (II) a părut cu atît mai probabilă, cu cît s-a putut sintetiza o hidrocarbură izomeră, (III), conținînd cele două grupe difetil-metilice în pozițiile *meta* ale restului de difenil.

(W. Schlenk). O asemenea hidrocarbură nu poate avea o structură chinoidă, fiindcă, după cum s-a mai spus (pag. 481), *meta*-chinonele nu pot exista. Într-adevăr combinația aceasta are toate însușirile unui radical liber : cu oxigenul formează un peroxid ; în soluție este roșie-portocalie și este în echilibru cu dimerul ei incolor. În stare solidă este incoloră și dimeră. (Hidrocarbura lui Cicibabin este colorată și în stare solidă).

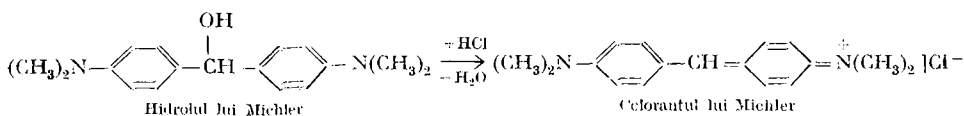
Pentru elucidarea problemei a fost aplicată metoda magnetică (I, pag. 98), care a arătat că hidrocarbura lui Cicibabin este diamagnetică, iar hidrocarbura lui Schlenk este paramagnetică (E. Müller, 1935). S-a ajuns astfel la concluzia că hidrocarbura lui Cicibabin are structura (I), cu toți electronii π cuplați într-un sistem conjugat extins. Un asemenea sistem presupune coplanaritatea celor două inele ale difenilului. Dacă această coplanaritate este împiedicată prin substituenți voluminoși în pozițiile 2,2' (v. I, pag. 26), conjugarea continuă și deci starea chinoidă nu mai este posibilă. În concordanță cu această cerință a teoriei s-a găsit că hidrocarbura lui Cicibabin, substituită cu patru atomi de clor în pozițiile 2,2', este paramagnetică și deci are structura biradicalică (IV) (E. Müller, 1939). La fel este paramagnetic compusul analog cu patru grupe metil în pozițiile 2,2' (W. Theilacker, 1940). Biradicalii de tip (IV) se comportă deci ca doi radicali trifenil-metil independenți. Existența biradicalilor de tipul (IV) confirmă astfel indirect structura chinoidă (I), pentru hidrocarbura lui Cicibabin.

O serie de alte observații nu concordă, la prima vedere, cu această interpretare. Este știut că substanțele paramagnetice, cum sînt moleculele de oxigen, anumite metale tranziționale, ionii acestora, atomii și radicalii liberi etc., catalizează transformarea *para*-hidrogenului, în amestecul obișnuit de hidrogen *orto-para*. Prin folosirea acestei metode s-a stabilit că hidrocarbura lui Cicibabin catalizează transformarea *para*-hidrogenului în *orto*-hidrogen și anume se comportă ca și cum ar avea un conținut de 10% biradical cu structura (II) alături de 90% compus chinoid (I). Tetrafenil-chino-dimetanul nu exercită o asemenea acțiune catalitică și are deci în întregime structură chinoidă.

Contrazicerea între rezultatele celor două metode magnetice este probabil numai aparentă. Cercetări recente au arătat că metoda susceptibilității paramagnetice nu posedă gradul de exactitate ce i se atribuia înainte, ci indică un conținut în radical liber mai mic decît cel real (P. W. Selwood și R. M. Dobres, 1950 ; v. și I, pag. 307). Metoda aceasta este deci improprie pentru a decela un paramagnetism slab la un compus cum este hidrocarbura lui Cicibabin. Prin metoda descoperită recent, de absorbție prin rezonanță magnetică a microundelor (λ 1–2 cm), s-a ajuns la concluzia că aprox. 4–5% din moleculele hidrocarburii lui Cicibabin se găsesc în formă biradicalică (G. W. Wheland și colab., 1952), confirmindu-se deci calitativ rezultatele metodei prin cataliza *para*-hidrogenului. Pare deci posibil un echilibru între structurile (I) și (II) cu o proporție de 5–10% (II).

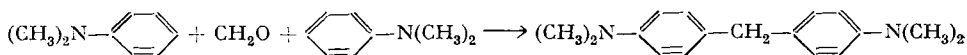
Interesant este faptul că hidrocarburele derivînd de la terfenil și quaterfenil, analoge cu hidrocarbura lui Cicibabin, au o susceptibilitate paramagnetică suficient de mare spre a fi măsurată prin metoda curentă și au deci un procent mare de biradical (G. M. Schwab, 1941). Distanța mărită între cele două centre radicalice, din moleculă, favorizează deci starea biradicalică, permițînd fiecărui centru radicalic să se comporte ca un radical trifenil-metilic independent. Tendința aceasta crește încă dacă se înlocuiesc resturile fenil din aceste hidrocarburi, prin resturi bifenilil (care favorizează starea radicalică și în monoradicali, v. I, pag. 310).

Coloranți difenil-metanici. *p*-Tetrametil-diamino-benzhidrolul sau *hidrolul lui Michler* se obține prin reducerea cetonei lui Michler (pag. 363) și, în stare pură, este incolor. Compusul acesta este stabil numai în soluție bazică sau neutră ; în soluție acidă se transformă într-un colorant albastru închis (v. transformarea similară a pararozanilinei, pag. 528) :

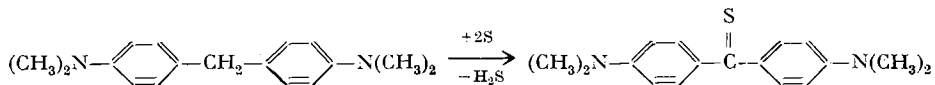


Singurul colorant din această clasă, cu utilizări tehnice, *auramina*, a fost preparat întii din cetona lui Michler prin încălzire cu amoniac și clorură de zinc (Caro ; Kern, 1883). Procedul

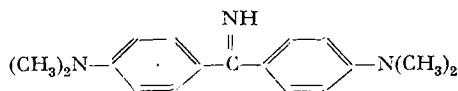
tehnic pornește de la tetrametil-diamino-difenil-metan, obținut la rândul său din dimetil-anilină, prin condensare cu formaldehidă :



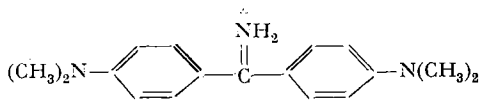
Acest compus, încălzit cu sulf la 200°, trece într-o tiocetonă :



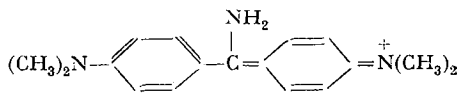
Dacă încălzirea se face în prezență de clorură de amoniu solidă și de amoniac gazos, cu NaCl ca diluant, se obține baza liberă a auraminei (Sandmeyer, 1889).



Auramină
(bază liberă) (I)



Auramină
(cation ; formulare iminică)
(II)

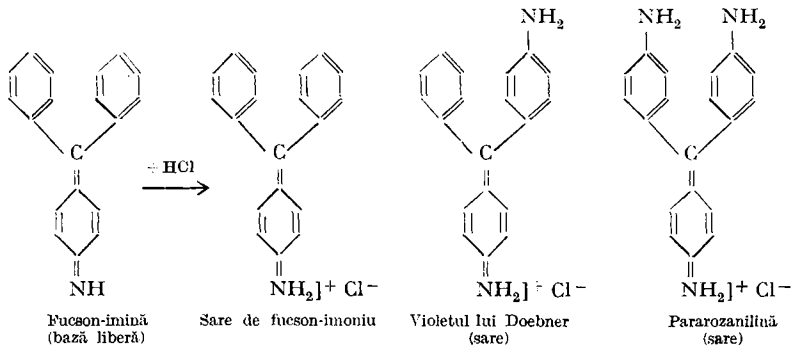


Auramină
(cation ; formulare chinoidă)
(III)

Baza liberă a auraminei este incoloră (formula I) ; clorhidratul are o culoare galbenă, vie. Dacă acest compus ar avea o structură chinoidă (III) analogă cu a colorantului lui Michler, culoarea ar trebui să fie albastră. Fiindcă teoria clasică nu era capabilă să explice deschiderea culorii, de la albastru la galben, produsă de introducerea grupei NH_2 la carbonul central, s-a admis multă vreme o formulă iminică (II). (Despre acest efect de deschidere a culorii produs de grupa NH_2 , v. pag. 579).

Auramina (clorhidrat) este un colorant puțin rezistent la lumină. Acizii, bazele și chiar apa de 70° îl hidrolizează, formînd cetona lui Michler. Din cauza vioiciunii culorii sale și a ieftinătății, auramina este totuși încă mult utilizată pentru vopsirea hîrtiei, a mătăsii și a pielii.

Coloranți trifenil-metanici. Principalele tipuri. Se deosebesc coloranți trifenil-metanici *acizi* și *bazici*. Cei dintii derivă de la fucsonă, prin substituție cu grupe hidroxil, în pozițiile *para* ale inelelor benzenice (v. pag. 533). Coloranții trifenil-metanici bazici (de care ne ocupăm întii) derivă în mod similar de la *fucson-imină*, sau mai exact de la o *sare de fucson-imoniu*, prin introducere de grupe NH_2 , NHR sau NR_2 :

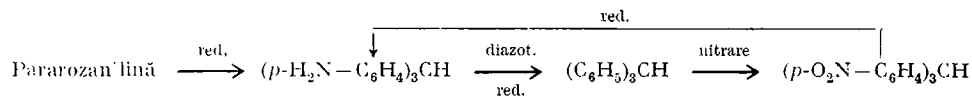


Fucson-imina (obținută sub forma unui dimer) este incoloră (comparați cu chinon-imina, pag. 506). *Clorhidratul de fucson-imoniu*, care se formează ușor din *p*-amino-trifenil-carbinol prin tratare cu acid clorhidric, are o culoare roșie-portocalie, puțin intensă. Compusul cu două grupe NH_2 în moleculă, *violetul lui Doebner*, este un colorant adevărat; de asemenea și *pararozanilina*, cu trei grupe NH_2 . Culoarea acestui compus din urmă este însă puțin mai deschisă (roșie, cu nuanță albăstruie).

Culoarea închisă și intensă depinde deci, pe de o parte, de prezența a cel puțin două grupe NH_2 (grupe auxochrome; v. pag. 553) în moleculă, pe de altă parte de starea ionizată a moleculei. De aceea formele colorate ale acestor compuși se numesc *săruri colorante* (firește numai cationul acestor săruri este colorat).

Prin reducere, sărurile colorante trec în dihidro-derivați sau *leuco-derivați* incolori (de la *leucos* = alb).

Leuco-derivații coloranților trifenil-metanici au jucat un rol istoric important în stabilirea structurii acestor compuși. Astfel s-a dovedit că leuco-pararozanilina este *p,p',p''*-triamino-trifenil-metanul, căci prin diazotare și reducere cu etanol (I, pag. 486) se obține trifenil-metan (Emil și Otto Fischer, 1878):



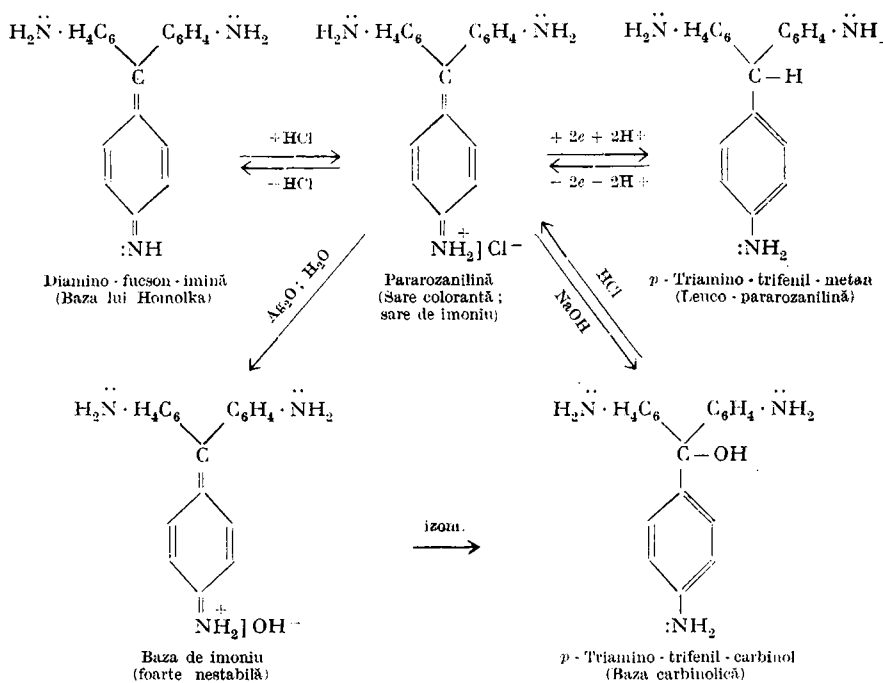
Pe de altă parte, trifenil-metanul a fost transformat într-un trinitro-derivat, care prin reducere dă leuco-pararozanilina. Aceasta dă prin oxidare, în mediu acid, sarea colorantă.

Sărurile colorante tratate cu hidroxizi alcalini se transformă după scurt timp în *baze carbinolice*, care fiind derivați ai trifenil-carbinolului sînt incolore (*pseudo-baze*, cu grupa OH legată covalent de atomul de carbon central). Tratate cu acizi, bazele carbinolice regenerează sarea colorantă (efect de indicator).

S-a putut dovedi existența trecătoare a unor baze hidroxilice adevărate, *bazele de imoniu*, prin tratarea unei soluții apoase de sare colorantă (pararozanilină) cu oxid umed de argint (care reacționează ca AgOH). La început soluția este colorată și conduce curentul electric, deci conține ionul colorant al pararozanilinei și ionul hidroxil; după scurt timp conductibilitatea scade însă și totodată soluția se decolorează (A. Hantzsch, 1900). Ionul hidroxil (fiind mai nucleofil decît ionul Cl^-) se combină cu ionul colorant dînd baza carbinolică neionizată. Reacția aceasta nu este instantanee (*pseudo-bază*).

Prin tratarea pararozanilinei cu alcalii, în anumite condiții, s-a putut elimina o moleculă de HCl, obținîndu-se chinon-imina respectivă, *baza lui Homolka*. Aceasta are o culoare galben-brună puțin intensă. Este o bază puternică, ce se combină ușor cu acizi chiar slabi, cum este acidul carbonic, regenerînd sărurile intens colorate ale pararozanilinei.

Următoarea schemă redă relațiile dintre diferiții derivați ai para-rozanilinei.

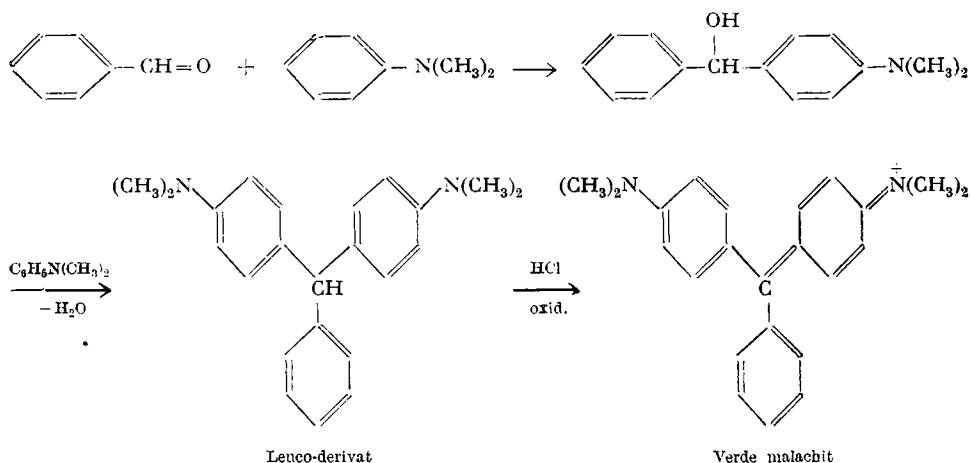


Formularea chinoidă a coloranților trifenil-metanici a fost introdusă în cazul rozaniline de E. și O. Fischer (care au propus o formulă diferind în unele detalii de aceea întrebuintată mai sus) și a fost apoi generalizată de H. E. Armstrong (1888) și de R. Nietzki (1894). Argumentul principal în sprijinul formulelor chinoidă este izolarea bazei lui Homolka, un compus neionizat a cărui structură chinon-iminică este în afară de orice îndoială. Extinderea formulării chinoidă asupra sărurilor colorante, care părea justificată în perioada clasică a chimiei organice, este însă discutabilă din punctul de vedere al teoriei electronice moderne, căci ea nu ține seama de posibilitățile de mezoimerie ce apar în cationii sărurilor colorante. (Nici în alte cazuri nu este admisibil să se conchidă asupra structurii unui compus ionizat, din structura unui derivat înrudit, neionizat; v. un exemplu pag. 87).

De altfel unele fapte experimentale nu sînt explicate în mod satisfăcător de formulele chinoidă ale sărurilor colorante. Așa de ex., nu se poate înțelege bine pentru ce sarea colorantă (rozanilina) este colorată mult mai intens și mai închis decît baza iminică (baza lui Homolka) corespunzătoare căci, potrivit formulelor, ambele au același cromofor (grupa chinon-iminică) și ar trebui să aibă deci aceeași culoare. De asemenea, teoria clasică nu poate explica pentru ce introducerea unui al doilea auxocrom în ionul de fucson-imoniu produce o închidere și o intensificare enormă a culorii (v. clorhidratul de fucson-imoniu și violetul lui Doebner, pag. 527). În general, vechea teorie nu poate explica acțiunea grupelor auxocrome. Cu toate aceste neajunsuri, formularea chinoidă s-a dovedit a fi, dintre toate metodele propuse în cursul timpului, cea mai practică și generală metodă de formulare aproximativă a tuturor claselor de coloranți ionici. De altfel, formulele moderne ale coloranților nu diferă de cele clasice prin pozițiile atomilor, ci numai printr-o mai exactă precizare a repartiției electronilor π în moleculă (v. pag. 571).

Coloranți trifenil-metanici bazici, cu doi auxocromi. *Violetul lui Doebner*, formulat mai sus (pag. 526) este lipsit de orice importanță practică. De aceea vom descrie, ca reprezentant principal al acestei grupe de coloranți, derivatul metilat la azot, *verdele malachit* (grupe auxocrome $N(CH_3)_2$ în loc de grupe NH_2 ; v. influența asupra culorii produsă de înlocuirea acestor auxocromi, pag. 569).

Verdele malachit se obține prin condensarea benzaldehidei cu dimetil-anilină, în prezența clorurii de zinc. Intermediar se formează un derivat al benzhidrolului (v. și I, pag. 555), care însă nu se poate izola decât în cantități mici, fiindcă se condensează repede cu o a doua moleculă de dimetil-anilină, dând leuco-derivatul verdei malachit. Prin oxidarea acestuia cu bioxid de plumb, în soluție de acid clorhidric, se obține colorantul :

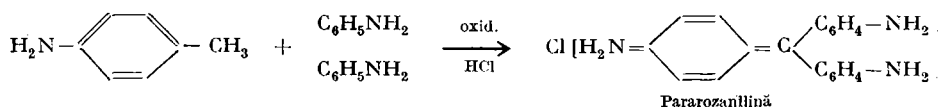


Verdele malachit este mult utilizat pentru colorarea bumbacului cu mordant de tanin. Colorația frumoasă, verde cu nuanță albastră, este puțin rezistentă la lumină și foarte sensibilă la baze.

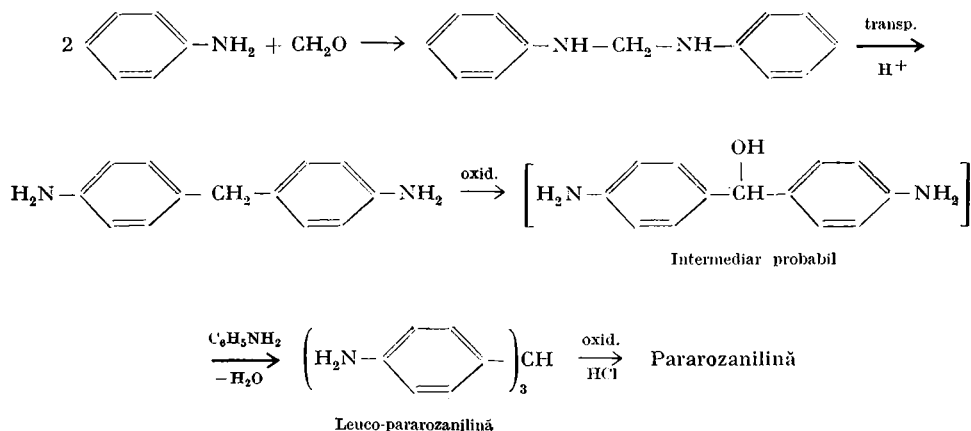
Reacția de condensare a benzaldehidei cu amine terțiare aromatice poate fi extinsă la alte aldehide aromatice, precum și la alte amine. Prin sulfonare se obțin coloranți acizi pentru lână.

Coloranți trifenil-metanici bazici, cu trei auxocromi. *Fucsina. Rozanilina. Pararozanilina.* Formarea unui colorant roșu, la încălzirea anilinei în condiții oxidante, a fost observată de Nathanson (1856) și independent de A. W. Hofmann (1858). Acesta din urmă a izolat substanța colorată pe care a numit-o *rozanilina*. Primul procedeu tehnic a fost realizat de Verguin (1859) prin oxidarea anilinei brute cu clorură stanică. Colorantul astfel obținut a fost numit *fucsina*. Mai târziu oxidarea a fost efectuată cu nitro-benzen (care se mai utilizează și astăzi), cu acid arsenic sau cu

alți oxidanți. „Anilina” brută se obținea, pe vremea aceea, dintr-un amestec de benzen și toluen, și era un amestec de anilină, cu *o*- și *p*-toluidină. Curînd s-a observat că *o*-toluidina poate lipsi din anilina brută supusă oxidării, nu însă *p*-toluidina, fiindcă grupa metil a acesteia dă naștere atomului de carbon central al moleculei. Grupa metil a *o*-toluidinei se regăsește în unul din inelele rozanilinei și nu influențează decît puțin culoarea. Colorantul obținut numai din anilină și *p*-toluidină se numește *pararozanilină* :



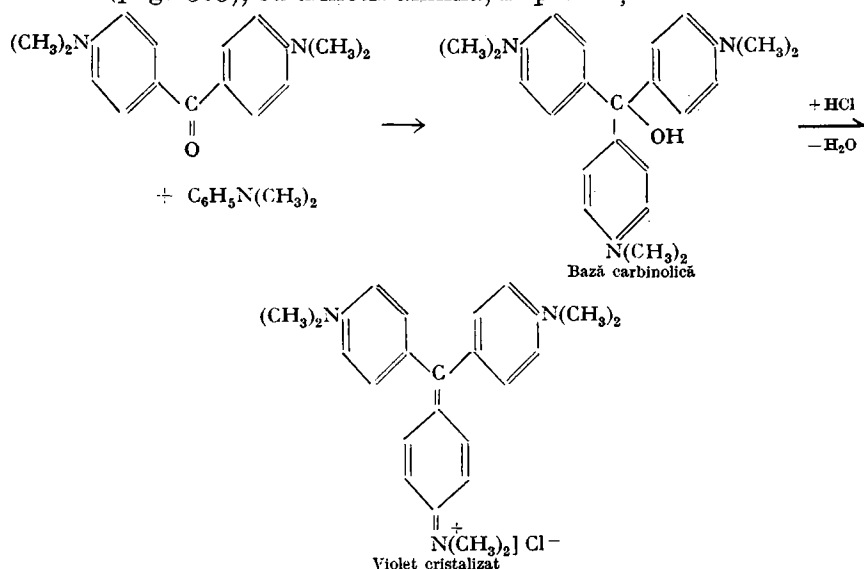
Un procedeu mai nou („neofucsina”) pornește de la *p,p'*-diaminodifenil-metan, obținut din anilină și formaldehidă (I, pag. 560). Prin oxidarea acestui compus în prezența anilinei se obține pararozanilină :



Pararozanilina și fucsina formează cristale roșii, cu luciu metalic verzui. Se dizolvă în apă și alcool, nu însă în hidrocarburi. Colorează lina și mătasea direct și bumbacul, pe mordant de tanin, în roșu intens. Colorațiile fiind puțin rezistente, acești coloranți și-au pierdut importanța practică; ei mai servesc însă pentru fabricarea albastrului de anilină.

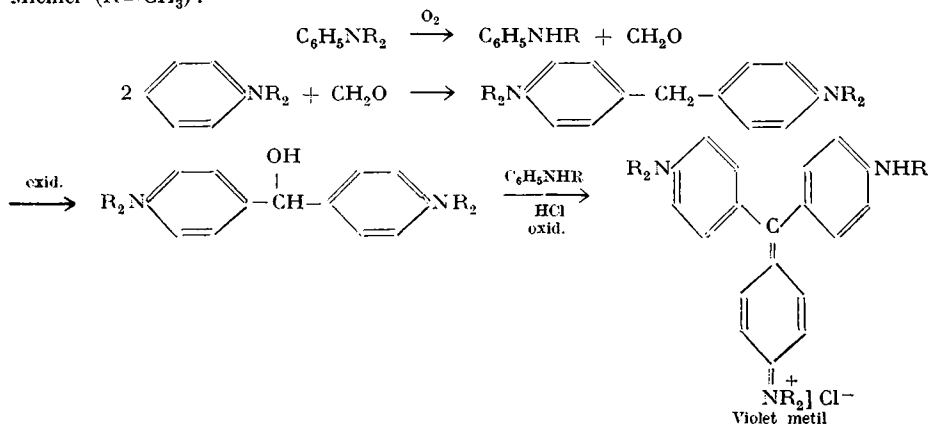
Derivați N-alcilați ai pararozanilinei. Prin introducerea de grupe metil la grupele NH_2 ale pararozanilinei, culoarea se închide, trecînd de la roșu la violet.

Violetul cristalizat (cristal-violetul) se obține prin condensarea cetonei lui Michler (pag. 363), cu dimetil-anilina, în prezența oxidelor de fosfor :



Un alt procedeu de fabricație pornește de la tetrametil-diamino-difenil-metan (pag. 526), care trece, prin oxidare, în hidrolul lui Michler, ce se condensează cu dimetil-anilina prezentă. Violetul cristalizat formează cristale deosebit de frumoase, cu un luciu metalic, alămiu ; soluțiile și colorațiile pe fibre sînt violete închis. (Culoarea luciului cristalelor multor coloranți din această serie este complementară culorii soluțiilor).

Violetul metil (metil-violet) (N-pentametil-pararozanilină), obținut la început prin metilarea pararozanilinei cu iodură de metil, se prepară acum printr-un procedeu special, constînd în oxidarea dimetil-anilinei cu aer, în prezența sulfatului de cupru drept catalizator. Prin oxidare, dimetil-anilina trece în monometil-anilina și formaldehidă ; aceasta se condensează cu dimetil-anilina în exces, dînd tetrametil-diamino-difenil-metan, care se oxidează apoi la hidrolul lui Michler (R = CH₃) :

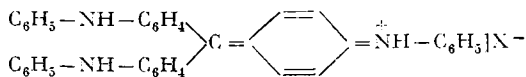


Violetul cristalizat și violetul metil se utilizează, în mari cantități, pentru fabricarea de cerneală violetă, panglici pentru mașini de scris, creioane de copiat și alte asemenea materiale.

Coloranții bazici trifenil-metanici se caracterizează prin vioiciunea culorilor, dar totodată prin mica lor rezistență la lumină și la alcalii. Dezvoltarea modernă a acestor coloranți a arătat că rezistența și afinitatea pentru fibră pot fi mult îmbunătățite prin introducerea de grupe NHCOCH_3 , prin înlocuirea grupelor CH_3 de la azot cu grupe $\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$ (de ex. prin tratarea pararozanilinei cu oxid de etilenă) sau prin înlocuirea unuia din cele trei nuclee benzenice cu un nucleu de naftalină substituit etc. Coloranții din această clasă se sulfonează greu, în schimb sulfonarea reușește ușor la derivații care conțin în moleculă și alte nuclee aromatice, în afară de cele trei nuclee ale scheletului trifenil-metanici (v. un exemplu în cele ce urmează).

Derivați N-fenilați ai pararozanilinei. Derivatul monofenilat al pararozanilinei este roșu-albastru, derivatul difenilat este violet-albastru, cel trifenilat este albastru. După cum se vede, grupa NHC_6H_5 este un auxocrom mai puternic, adică închide culoarea mai mult decât grupa $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, care la rândul ei este un auxocrom mai puternic decât grupa NH_2 .

Albastrul de anilină se obține prin încălzirea pararozanilinei cu anilină, în prezența unui acid, cel mai bine a acidului benzoic (reacție generală de formare a aminelor secundare, I, pag. 450):



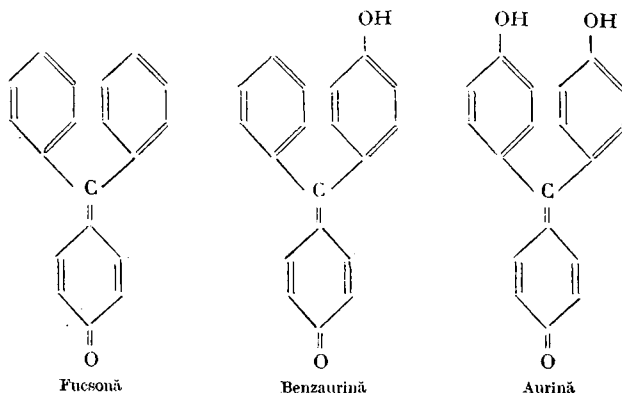
Albastru de anilină

Albastrul de anilină, astfel obținut, este solubil numai în alcool (de aici și numele de „albastru de spirt”) și are astăzi puține utilizări ca atare. Prin sulfonare se pot obține derivați mono-, di- și trisulfonați, cu grupe sulfonice în resturile fenil marginale ale moleculei.

Derivatul monosulfonic al albastrului de anilină este solubil în carbonat de sodiu, dar și în uleiuri minerale și a fost utilizat pentru vopsirea linei sub numele de *albastru-alkali*; astăzi servește numai ca indicator acid-bază, pentru acizii slabi. Derivatul trisulfonic este ușor solubil în apă și de aceea numit *albastru solubil*. Colorantul acesta (preparat uneori și pe alte căi) servește sub numele de *albastru de cerneală* pentru fabricarea cernelii de stilo (care mai conține, între altele, și un detergent).

Se fabrică astăzi o serie de derivați sulfonați, din această clasă, cu structuri mai complicate, care sînt coloranți valoroși pentru lină. Sărurile insolubile (lacuri, v. pag. 474) ale coloranților trifenil-metanici bazici, cu acizii fosfor-molibdenici și fosfor-wolframici sau, mai bine, cu amestecul ambilor se utilizează ca *pigmenți* în pictură.

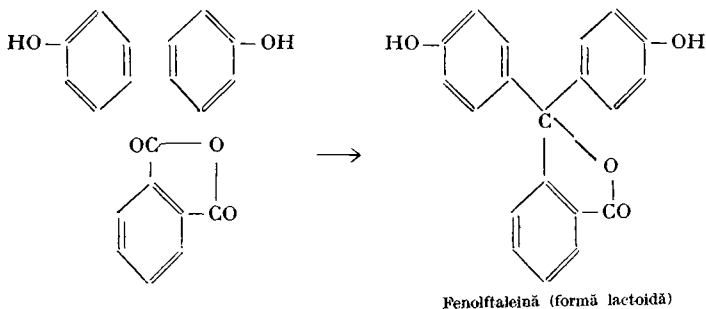
Coloranți trifenil-metanici acizi. Prin introducerea de grupe hidroxil, în molecula fucsonei (pag. 523) se obțin compuși hidroxi-chinonici colorați :



Acidul rosolic, un derivat metilat al aurinei, este unul dintre cei mai vechi coloranți sintetici cunoscuți; se obține prin oxidarea fenolului brut (amestec de fenol cu *o*- și *p*-cresoli) printr-un procedeu similar cu cel aplicat la fabricarea fucsinei (pag. 529). *Aurina*, omologul inferior al acidului rosolic, a fost preparat mai târziu prin încălzirea acidului oxalic cu fenol și acid sulfuric concentrat. Atomul de carbon central al moleculei provine, în această sinteză, din acidul formic rezultat de la descompunerea acidului oxalic.

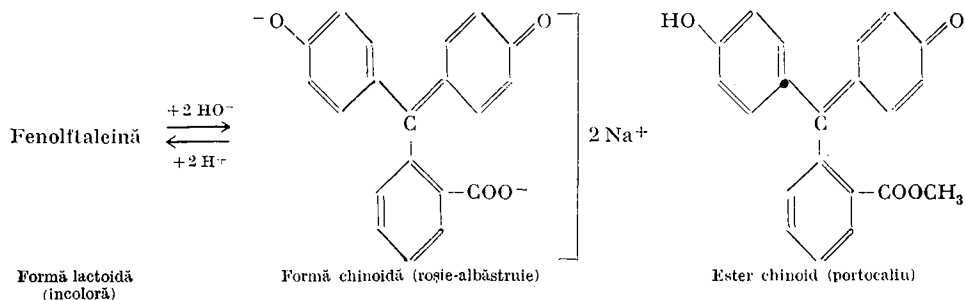
Acidul rosolic și aurina sînt compuși insolubili în apă, solubili în alcool și acid acetic cu culoare galbenă. În hidroxizii alcalini se dizolvă sub formă de fenoxizi, roșii (grupa $-O^-$ este un auxocrom mai puternic decît grupa $-OH$; v. pag. 572). Acidul rosolic și aurina nu mai au aplicații tehnice, se mai utilizează însă o serie de derivați cu același schelet, conținînd grupe $COOH$ în poziția *orto* față de OH (derivați de acid salicilic, cromabili) (violet de crom, cromoxan, eriocrom).

Ftalcine. *Fenolftaleina* se prepară prin condensarea anhidridei ftalice cu fenol, în prezența acidului sulfuric, la 120° (v. și I, pag. 653) :



Fenolftaleina este, după cum se vede, un derivat al difenil-ftalidei (pag. 125). Aceasta s-a putut dovedi prin sinteza fenolftaleinei, pornind de la difenil-ftalidă (nitrare, reducere, diazotare și hidroliză) (A. Baeyer).

Fenolftaleina formează cristale incolore, insolubile în apă, solubile în alcool. În prezența bazelor, la pH 8,4, culoarea devine roșie-albăstruie (v. pag. 580). Culoarea roșie este aceea a unui di-anion, cu formula de mai jos. Acidul liber corespunzând acestui anion nu poate fi obținut căci, la acidulare, se închide inelul lactonic obținându-se forma incoloră :

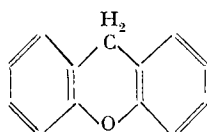


S-a putut însă prepara, prin esterificare obișnuită, un ester al formei chinoidă, cu formula de mai sus. Culoarea roșie-gălbuie a acestui compus este mult mai deschisă și mai puțin intensă decât a sării disodice; culoarea închisă și intensă a acesteia este datorită prezenței grupei $C=O$ și a grupei $-O^-$, la marginile unui sistem compus din grupe $C=C$ conjugate (v. pag. 576).

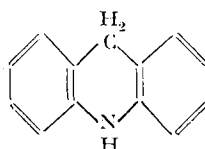
Fenolftaleina servește ca purgativ slab și ca indicator acid-bază. Tot ca indicatori mai servesc și alte ftaleine, de ex. *cresol-ftaleina*, *timol-ftaleina* și α -naftol-ftaleina (v. tabela pag. 501), care se obțin prin condensarea anhidridei ftalice cu *o*-cresol, timol sau α -naftol.

Sulfoftaleinele, obținute prin reacții analoge celei folosite la sinteza fenolftaleinei, pornind de la anhidrida acidului *o*-sulfo-benzoic (I, pag. 686), se utilizează ca indicatori acid-bază.

Coloranți xantenici și acridinici. Coloranții din această clasă derivă de la următoarele două sisteme heterociclice :



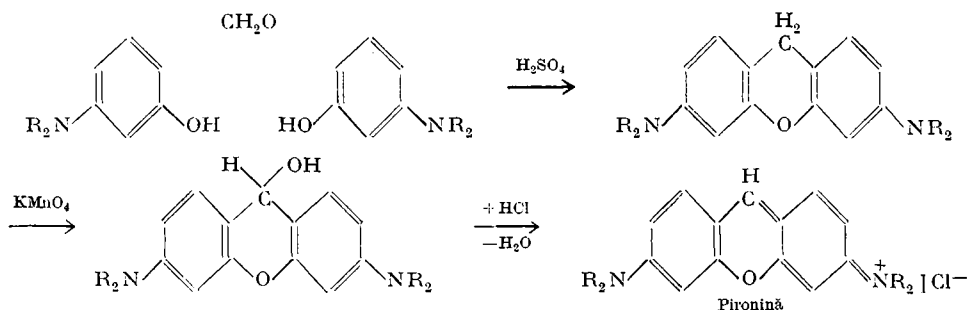
Xantena



9,10-Dihidro-acridină

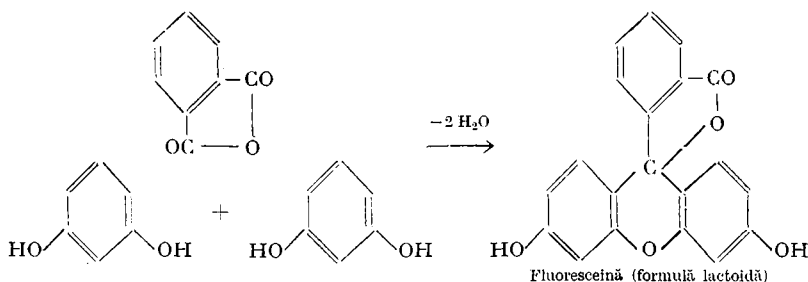
Prin introducerea de grupe auxochrome, urmată de oxidare, se obțin coloranți în același mod ca și în clasa coloranților oxazinici și fenazinicici (pag. 515). Xantena și acridina vor fi descrise în alt loc (pag. 694 și pag. 732).

Pironinele se obțin prin condensarea *m*-dialchil-amino-fenolilor cu formaldehidă, oxidare la alcoolul respectiv (xanthidrol, pag. 696) și transformarea acestuia în colorant, cu un acid de ex. (R = CH₃):

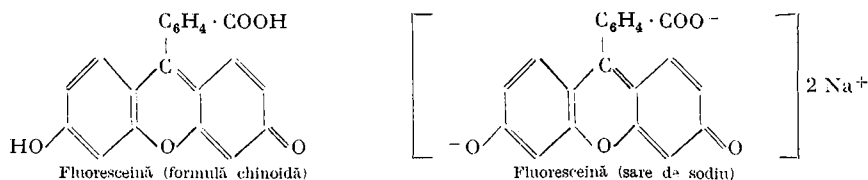


Înlocuind, în această sinteză, formaldehida cu derivați ai benzaldehedei se obțin coloranți xantenici de tip trifenil-metanic numiți *rosamine*.

De asemenea se pot înlocui aldehidele, în aceste condensări, cu anhidride interne de acizi dicarboxilici, de ex. cu anhidridă succinică sau ftalică. Cel mai cunoscut reprezentant al acestei clase de coloranți este *fluoresceina*, care se obține prin condensarea anhidridei ftalice, cu resorcină, în prezența clorurii de zinc, la 200° :



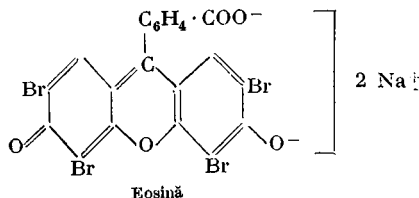
Spre deosebire de fenolftaleină, cu care se aseamănă în ce privește structura și reacția de formare, fluoresceina este colorată atât în forma neionizată, cât și în forma de sare disodică. De aceea s-a luat în considerație pentru fluoresceina neionizată, o formulă chinoidă, cu inelul lactonic deschis.



Fluoresceina se prezintă ca o pulbere galben-brună, aproape insolubilă în apă; sarea de sodiu (*uranina*) este ușor solubilă și are o culoare galben-roșetică (mai deschisă decât a fenolftaleinei, din cauza închiderii

inelului heterociclic ; v. pag. 580). Soluția sării de sodiu se distinge printr-o fluorescență verde, extraordinar de intensă, ce se menține chiar la diluții mari. Însușirea aceasta se folosește pentru stabilirea cursului apelor subterane.

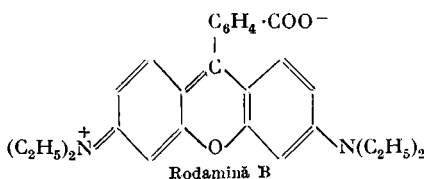
Tetrabrom-fluoresceina sau *eosina*, cu formula de mai jos, se obține prin bromurarea fluoresceinei, în suspensie alcoolică. Sarea de sodiu are o culoare roșie, cu fluorescență verde.



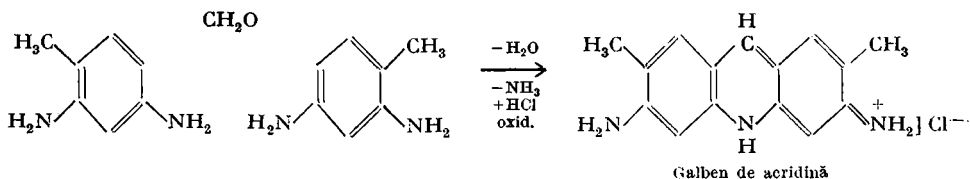
Eritrosina conține patru atomi de iod, în locul atomilor de brom din formula eosinei.

Galeina se prepară în același mod ca fluoresceina, prin condensarea anhidridei ftalice cu pirogalol; este deci o dihidroxi-fluoresceină. În stare liberă este o pulberă negricioasă; sarea de sodiu dă soluții albastre. Colorează lina, pe mordant de crom, într-un violet frumos și rezistent.

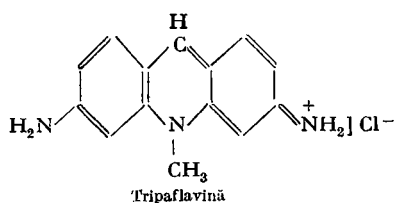
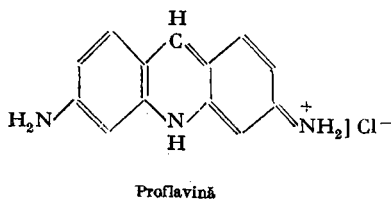
Rodaminele conțin grupe auxochrome bazice. *Rodamina B* se obține prin topirea anhidridei ftalice, cu *m*-dietilamino-fenol și clorură de zinc. Este un important colorant bazic, roșu-albăstrui, relativ rezistent. *Rodamina S* se prepară din anhidridă succinică și *m*-dimetil-amino-fenol.



Coloranți acridinici. *Galbenul de acridină*, se obține prin condensarea *m*-toluilen-diaminei, cu formaldehidă, ciclizare prin încălzire cu HCl și oxidare :



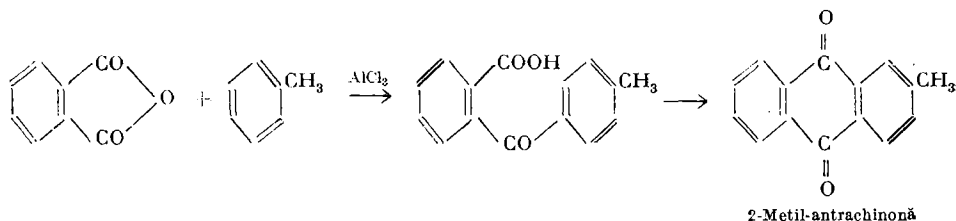
Omologul inferior al acestui compus, preparat printr-o metodă puțin deosebită, *proflavină*, și derivatul metilat la azot, *tripaflavină* sau *acriflavină* (Ehrlich, 1910) au acțiune bacteriostatică și sînt utilizați pentru combaterea infecțiilor streptococice.



6. ANTRACHINONA ȘI COLORANȚII ANTRACHINONICI

Antrachinona (descoperită de Laurent, 1840) se obține industrial din antracen, prin oxidare în fază de vapori, cu aer, peste un catalizator de pentoxid de vanadiu (I, pag. 290) sau din anhidridă ftalică, prin condensare cu benzen în prezența clorurii de aluminiu și ciclizarea acidului benzofenon-*o*-carboxilic format, cu acid sulfuric (I, pag. 652).

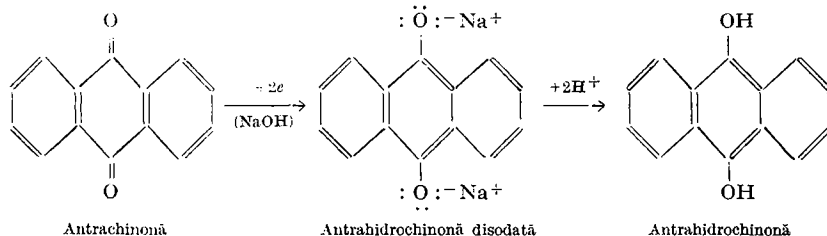
Metoda aceasta din urmă este de mare utilitate (fiind singura posibilă) pentru obținerea omologilor antrachinonei, cum sînt 2-metil- și 2-etil-antrachinonele :



Pe aceeași cale se obține și 2-clor-antrachinona, pornind de la anhidridă ftalică și clorbenzen.

Antrachinona formează cristale, de culoare slab gălbuie, cu p.t. 286° și p.f. 377°; este greu solubilă în cei mai mulți dizolvanți și deosebit de stabilă la încălzire și față de agenții chimici. În acid sulfuric conc. se dizolvă neschimbată, iar apa regală nu o atacă nici la fierbere. Spre deosebire de celelalte *para*-chinone, nu este volatilă cu vapori de apă și nu are miros.

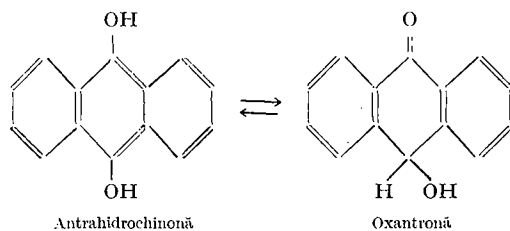
Antrachinona nu se reduce cu agenți reducători slabi, cum este bioxidul de sulf, deoarece are un potențial redox foarte scăzut (v. pag. 487). Ea se dizolvă însă într-o soluție alcalică de ditionit de sodiu, dînd combinația disodată, intens roșie, a antrahidrochinonei :



Compusul acesta se comportă ca un leuco-derivat; prin agitarea soluției sale cu aer, el se oxidează imediat, decolorîndu-se și depunînd antrachinonă. Această reacție este de o mare importanță practică, căci pe ea se bazează utilizarea multor derivați ai antrachinonei drept coloranți de cadă (pag. 544).

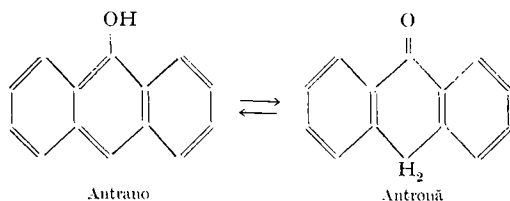
Remarcabilă este culoarea închisă a sării disodate a antrahidrochinonei, deosebită de a altor hidrochinone și leuco-derivați, care sînt incolori sau au o culoare mai deschisă decît chinonele, respectiv coloranții din care provin. Închiderea culorii la formarea antrahidrochinonei disodate din antrachinonă este semnul unei modificări profunde în sistemul de electroni π ai moleculei, ce determină absorbția luminii. În antrachinonă, conjugarea continuă este întreruptă prin cele două grupe cetonice, așa că fiecare din inelele benzenice marginale are conjugarea sa benzenică proprie. Prin acceptarea a doi electroni la atomii de oxigen se restabilește conjugarea continuă a dublelor legături periferice din antracen (I, pag. 291), intensificată încă de către cei doi auxocromi puternici, $-O^-$, donori de electroni.

Antrahidrochinona, obținută prin acidularea soluției compusului disodat, formează cristale galben-brune, foarte nestabile, cu p.t. 184°. Compusul acesta este tautomer cu oxantrona, în care se transformă ușor sub influența catalizatorilor acizi sau bazici (97% antrahidrochinonă și 3% oxantrona, la echilibru, în soluție de etanol-HCl; *tautomerie transanulară*):



Oxantrona formează cristale galbene deschise, cu p.t. 167°, insolubile în soluție de hidroxid de sodiu rece; încălzită cu acest reactiv trece în combinația disodată a antrahidrochinonei. Oxantrona se poate obține și din antronă, prin bromurare în poziția 10 și hidroliză.

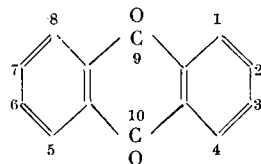
Prin reducerea antrachinonei cu zinc (pulbere) în soluție alcalică se obține o soluție galbenă, a sării de sodiu a *antranolului* (9-hidroxi-antracen). Prin acidularea acesteia se obține antranolul, cristale galbene, cu p.t. 170° (cu descomp.); formează soluții cu fluorescență albastră. Antranolul este un compus nestabil ce se transformă repede în antronă; în soluție se ajunge la un echilibru, în stare solidă este stabilă antrona (K. H. Meyer):



Antrona se prepară cel mai bine prin reducerea antrachinonei, cu staniu și acid clorhidric, în soluție de acid acetic la fierbere. Antrona formează cristale gălbui, cu p.t. 156°. Grupa CH_2 a antronei este reactivă; ea se poate condensa cu aldehide, cu eliminare de apă (v. reacția cu acroleina, pag. 547).

Reducerea mai energetică a antrachinonei cu zine și baze (de obicei amoniac) duce la antracen. Reacția aceasta servește pentru obținerea anumitor derivați ai antracenui, inaccesibili pe altă cale. Astfel, prin reducerea acizilor antrachinon-1- respectiv -2-sulfonic se obțin acizii antracen-1- respectiv -2-sulfonic. Aceștia dau, prin topitură alcalină, cei doi fenoli simpli ai antracenui, α -antrolul și β -antrolul.

Derivați substituiți ai antrachinonei. Se pot introduce substituenți în cele două nuclee benzenice ale antrachinonei, cu ajutorul reacțiilor de substituție aromatică obișnuite, precum și a unor reacții specifice acestei serii. Unii dintre derivații substituiți ai antrachinonei sînt intermediari importanți în sintezele coloranților antrachinonici.

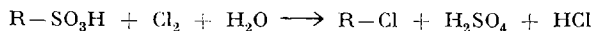


Prin sulfonarea antrachinonei (cu oleum, la 140°) se obține *acidul 2-antrachinon-sulfonic*, un intermediar din care se obțin numeroși derivați ai antrachinonei. În condiții mai energice intră o a doua grupă sulfonică, tot într-o poziție β , și se obțin acizii 2,6- și 2,7-antrachinon-disulfonici.

Deosebit de importantă este observația (Iljinski, 1903) că, în prezența mercurului (sub formă de sulfat mercuric, obținut de obicei prin adăugare de oxid mercuric) sulfonarea are loc numai în pozițiile α . Se obține astfel *acidul 1-antrachinon-sulfonic* iar, în condiții mai energice, un amestec al acizilor 1,5- și 1,8-antrachinon-disulfonici. Acțiunea sulfatului mercuric se datorește unei mercurări (I, pag. 528) a antrachinonei în poziția α , urmată de o înlocuire a grupei mercurice cu grupa sulfonică (Lauer; Kozlov).

Clorurarea directă și nitrarea antrachinonei nu duc la produși de reacție unitari, de aceea aceste reacții nu au aplicații practice.

1-Clor-antrachinona (ace galbene; p.t. $162,5^\circ$) se obține, cu randament aproape cantitativ, prin tratarea acidului 1-antrachinon-sulfonic cu clorat de potasiu și acid clorhidric concentrat :

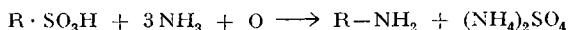


Prin aceeași metodă se poate obține și *2-clor-antrachinona* (p.t. 209°) dar este preferabil procedeul de ciclizare, pornind de la anhidridă ftalică și clor-benzen (v. pag. 537). Prin condensarea anhidridei ftalice cu *o*-diclor-benzen, se obține un amestec de 1,2- și 2,3-diclor-antrachinonă (13 și 87 %)

Clorul în poziția α este mai reactiv decît în poziția β (la fel și alți substituenți). Astfel α -clor-antrachinona și derivații ei suferă hidroliză la încălzire cu acid sulfuric, dînd hidroxi-antrachinone. În 1,2-diclor-antrachinonă, clorul din poziția 1 este mai ușor înlocuit cu grupa amino și cu hidrogen (prin reducere) decît cel din poziția 2. Prin combinarea acestor reacții se pot obține numeroși derivați.

1-Amino-antrachinona (ace roșii; p.t. 253°) și *2-amino-antrachinona* (ace roșii; p.t. 302°) se obțin prin încălzirea clor-antrachinonelor respective,

cu amoniac, la cca. 200° sau prin tratarea asemănătoare a acizilor antrachinon-sulfonici, în prezența unui oxidant (acid arsenic sau un nitroderivat aromatic):



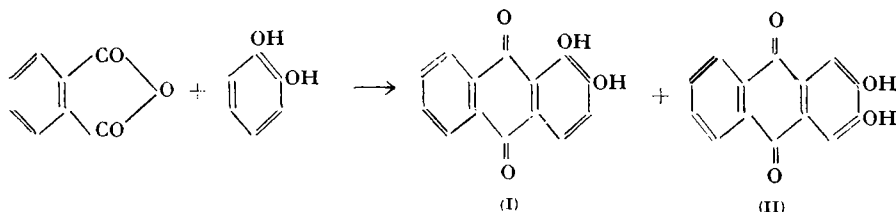
1,4-Diamino-antrachinona (cristale violetे închis; p.t. 268°) se prepară din 1-amino-antrachinonă prin acilare, nitrare, reducere și hidroliză, și prin alte metode.

Hidroxi-antrachinone. Topirea alcalină a acidului 1-antrachinon-sulfonic este însoțită de o rupere a inelului antrachinonic; procedeul acesta aplicat acidului 2-antrachinon-sulfonic duce la alizarină (pag. 541). Se pot însă introduce grupe HO, în moleculele unor hidroxi-antrachinone, prin oxidare cu bioxid de mangan și acid sulfuric (v. mai departe, purpurina) sau prin oxidare cu oleum de concentrație mare, în prezența de acid boric. Acest acid servește la protejarea grupelor HO din pozițiile α , cu care formează complexi ciclici (reacția Bohn-Schmidt).

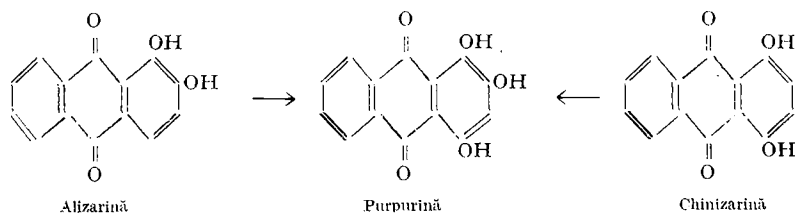
Coloranți antrachinonici. Coloranții antrachinonici, cunoscuți în număr mare, se pot împărți în patru clase: coloranți de mordanți, coloranți acizi (pentru lână), coloranți speciali pentru fibre de acetat de celuloză și fibre sintetice și coloranți de cadă. Această clasificare nu corespunde unei diferențieri structurale nete, ci ține seamă mai mult de calitățile tinctoriale ale substanțelor.

Coloranți hidroxi-antrachinonici de mordanți. Printre numeroasele hidroxi-antrachinone găsite în natură sau obținute sintetic, cea mai importantă este 1,2-dihidroxi-antrachinona sau *alizarina*. Acest compus se găsește în rădăcina de roibă sau garanță (*Rubia tinctorum* și alte specii de *rubia*), sub forma unei glicozide cu o dizaharidă, așa-numitul acid ruberitric. Cultura roibii, practică încă din antichitate în orient, a fost introdusă în Europa în sec. XVIII și a luat o mare dezvoltare mai ales în sudul Franței. Ea a încetat în jumătatea a doua a secolului al XIX-lea, odată cu răspîndirea alizarinei sintetice.

Structura alizarinei a fost stabilită de C. Graebe și K. Liebermann (1868), pe baza următoarelor reacții. Prin distilare cu praf de zinc, alizarina trece în antracen (I, pag. 289). Prin condensarea anhidridei ftalice cu pirocatechină, în prezența acidului sulfuric, se obține (cu randament mic) alizarină, alături de un izomer, *histazarina*:

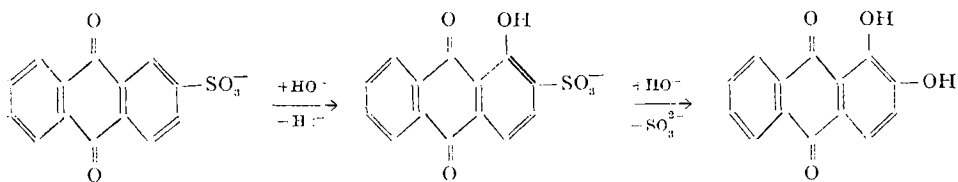


Alizarina are deci una din formulele (I) sau (II). Alegerea s-a făcut prin oxidare cu bioxid de mangan și acid sulfuric, o reacție prin care se introduce o grupă HO, în nucleul în care mai există astfel de grupe. Alizarina dă prin acest tratament o trihidroxi-antrachinonă, *purpurina*; histazarina nu dă acest compus. În afară de alizarină și de histazarină se mai cunoaște o a treia dihidroxi-antrachinonă, *chinizarina*, care se obține prin condensarea anhidridei ftalice cu hidrochinonă. Chinizarina nu poate fi deci decât 1,4-dihidroxi-antrachinonă. Chinizarina dă, prin oxidare cu bioxid de mangan în acid sulfuric, de asemenea purpurină :



Prin această sinteză structura purpurinei este stabilită în mod neîndoelnic și totodată și structura alizarinei (I). Histazarina nu poate avea deci decât formula (II).

Alizarina este primul colorant natural care a putut fi obținut prin sinteză. O primă sinteză a fost realizată prin bromurarea antrachinonei și topirea alcalină a dibrom-antrachinonei obținute (Graebe și Liebermann, 1868). Sinteza tehnică, realizată un an mai târziu (simultan și independent de Graebe și Liebermann, de H. Caro și de W. H. Perkin), constă în topirea alcalină a acidului 2-antrachinon-sulfonic. În această reacție are loc, alături de înlocuirea normală a grupei sulfonice cu hidroxil, introducerea prin substituție nucleofilă a unui al doilea hidroxil (v. pag. 41) :

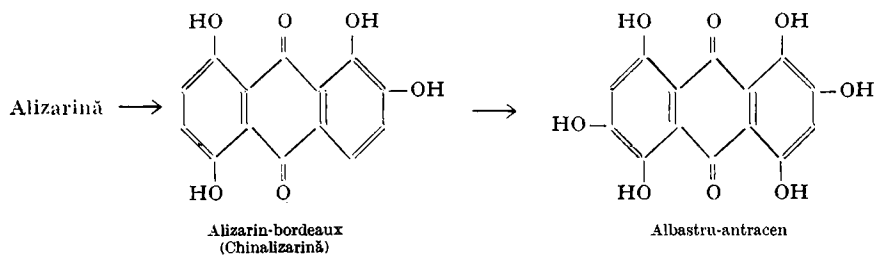


Adăugarea unui oxidant (nitrat sau clorat) facilitează acest proces.

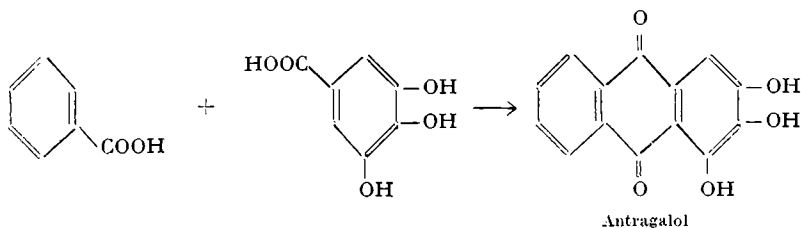
Alizarina formează cristale aciculare, roșii-portocalii, cu p.t. 290°. Este insolubilă în apă și solubilă în dizolvanții organici uzuali; în soluție apoasă de hidroxid de sodiu se dizolvă cu o culoare purpurie. Alizarina dă naștere, cu mordant de aluminiu, unei colorații roșii vii („roșu turcesc”), cu mordant de crom, violet-brună, cu mordant de staniu violet-roșie și cu mordant de fer neagră-violetă. Alizarina formează cu ionii acestor metale combinații chelatice („lacuri”; v. pag. 474), prin participarea grupei C=O și a grupei HO din poziția α .

Procedul de vopsire cu roșu turcesc constă dintr-o succesiune de operații greoaie ca : tratare cu ulei (rinceed de măsline sau, în urmă, cu ulei de roșu turcesc ; v. I, pag. 679), mordantare cu sulfat de aluminiu și var, vopsire, aburire și spălare cu săpun. Din cauza aceasta, cu toată frumusețea și marea rezistență a colorațiilor obținute, vopsirea cu alizarină este astăzi înlocuită, în mare măsură, prin vopsirea mult mai simplă cu coloranți azoici.

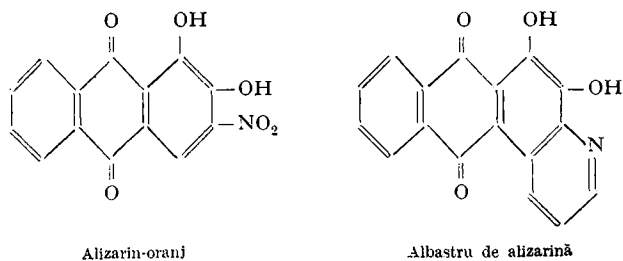
Prin sinteză au fost obținuți numeroși derivați ai alizarinei și au fost utilizați drept coloranți de mordanți. Prin oxidarea alizarinei cu oleum (procedul Bohn-Schmidt) se obțin doi coloranți polihidroxilați :



Antragolul, un colorant pentru lână, se prepară prin condensarea acidului galic, cu acid benzoic, în prezența acidului sulfuric :

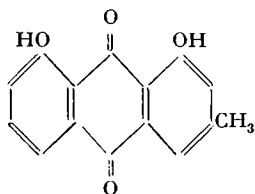


3-Nitro-alizarina, obținută direct prin nitrarea alizarinei, se numește și *alizarin-oraș*, după culoarea lacului de aluminiu. Prin reducere, combinația aceasta trece în 3-amino-alizarină care servește ca materie primă la prepararea *albastrului de alizarină*. Acesta conține un nucleu piridinic, condensat cu unul din nucleele alizarinei și se obține prin încălzirea amino-alizarinei, cu glicerină în prezența acidului sulfuric (acroleină). (Despre mecanismul acestei reacții v. „Chimololna : sinteza lui Skraup”).

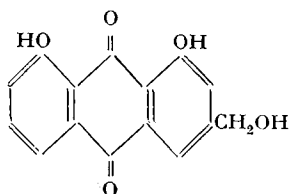


Un număr mare de compuși hidroxi-antrachinonici (peste 50) au fost găsiți *in natură*, în rădăcini de plante superioare, licheni, fungi și insecte. Mulți dintre acești compuși conțin grupe metil și carboxil, legate de nucleul antrachinonic.

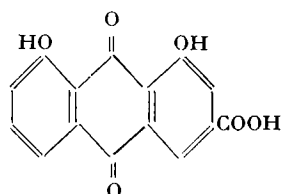
Principiile active din unele droguri cu acțiune purgativă, cum sînt rubarba, senna, cascara și aloes, sînt derivați hidroxi-antrachinonici, de ex. :



Acid crisofanic

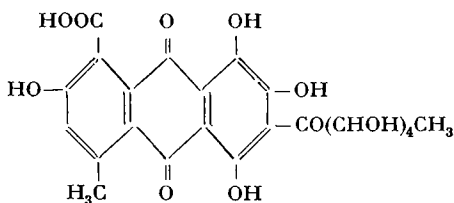


Aloe-emodină



Rbeină

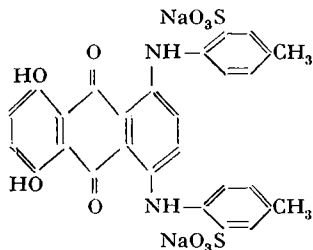
Coșenila este pulberea obținută prin sfărîmarea femelelor uscate ale unui păduche țestos (*Coccus cacti*) crescut în America centrală pe unele specii de opunția. Coloranțul izolat din coșenilă, *acidul carminic*, conține o catenă laterală cu structura unei monozaharide (O. Dimroth) :



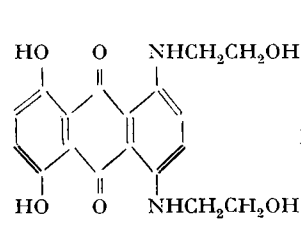
Acid carminic

Coșenila a fost utilizată multă vreme pentru vopsirea lînii și mătăsii pe mordant de staniu, iar lacul ei de aluminiu, *carminul*, pentru fabricat farduri. *Acidul kermesic*, izolat dintr-un păduche țestos (*Coccus ilicis*), cultivat în antichitate în Europa sudică și în Orient, se deosebește de acidul carminic prin grupa de zahar, care este înlocuită cu o grupă acetil.

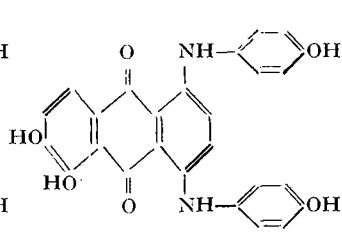
Coloranți antrachinonici acizi și coloranți pentru unele fibre artificiale și sintetice. Prin sulfonarea alizarinei (Graebe și Liebermann, 1871) și a altor compuși hidroxi-antrachinonici se obțin coloranți solubili în apă, care dau pe lînă și mătase colorații roșii, albastre și verzi, caracterizate prin violciune și mare rezistență la lumină. Mai tîrziu au fost sintetizați compuși similari pornind de la amino- și de la hidroxi-amino-antrachinone. Un exemplu este *verdele-alizarin-cianină 5G*.



Verde-alizarin-cianină 5G



Verde-albastru Celiton rezistent B



Verde perlon rezistent BT

Ceilalți doi coloranți, formulați mai sus, sînt reprezentanți caracteristici ai coloranților antrachinonici pentru fibrele de acetat de celuloză și fibrele perlon. În moleculele acestor compuși se distinge o parte care determină culoarea (inelul antrachinonic cu grupele auxochrome OH și NH) și o alta destinată să asigure proprietățile tinctoriale (solubilitatea în apă sau fixarea de fibră).

Coloranți antrachinonici de cadă. După cum s-a mai spus (pag. 480), coloranții de cadă sînt compuși colorați, neionici, insolubili, care au proprietatea de a forma, prin reducere în mediu alcalic, săruri alcaline solubile, cu afinitate pentru fibrele textile, în special pentru fibrele de celuloză. Colorantul insolubil se regenerează apoi pe fibră prin oxidare, de obicei prin simplă expunere la aer.

Indigoul și un derivat al său, purpura antică (pag. 651), sînt coloranți de cadă cunoscuți din cele mai vechi timpuri. Primul colorant de cadă antrachinonic, dihidro-antrachinon-azina, a fost descoperit de René Bohn, în 1901 și numit *indantren*. Structura coloranților antrachinonici de cadă a fost cercetată în deosebi de R. Scholl. În anii care au urmat descoperirii indantrenului au fost sintetizați numeroși compuși mai mult sau mai puțin înrudiți cu acesta, care au proprietăți de coloranți de cadă și se caracterizează printr-o rezistență la lumină, spălare și acțiuni chimice, neîntîlnită în nici o altă clasă de coloranți. (Numele de indantren este utilizat astăzi, alături de alte numiri comerciale, pentru a desemna coloranții de cadă de calitate superioară indiferent de structura chimică). Sînt cunoscuți coloranți antrachinonici de cadă cu toate nuanțele posibile: albastru, verde, brun, kaki, negru, roșu și galben, unele deosebit de frumoase. Nuanțele deschise sînt de obicei mai puțin vii decît ale coloranților azoici. Coloranții antrachinonici de cadă ocupă astăzi, ca importanță industrială, rîndul al doilea după coloranții azoici.

„Căzile” coloranților antrachinonici de cadă, adică soluțiile produsilor de reducere alcalică, au culoare mai închisă decît aceea a coloranților din care provin. Astfel flavantrona, galbenă, dă o cadă albastră. Comportarea aceasta, întocmai ca și în cazul compusului de bază, antrachinona (pag. 537), este semnul unei modificări adînci a sistemului de electroni de care depinde absorbția luminii. (Despre absorbția luminii în indantren, v. și pag. 582).

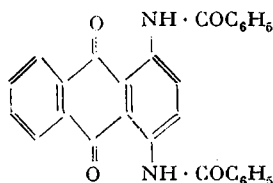
Se deosebesc (după K. Venkataraman), două clase mari de coloranți antrachinonici de cadă, unii derivînd de la antrachinonă, alții de la antronă.

A. *Coloranți de cadă de tip antrachinonic.* Moleculile acestor compuși conțin două sau mai multe resturi de antrachinonă distincte (excepțional un singur inel antrachinonic), substituite cu grupe NH (mai rar cu grupe OH sau SR). Toți compușii din această clasă conțin două grupe CO în poziția 1,4 (parachinone). În clasa aceasta se numără și numeroși coloranți în care unitățile antrachinonice sînt sudate între ele prin intermediul unor atomi de azot, oxigen sau sulf, dînd naștere unor derivați heterociclici (cu inele de carbazol, imidazol, oxazol, dihidrofenazină, acridonă etc.).

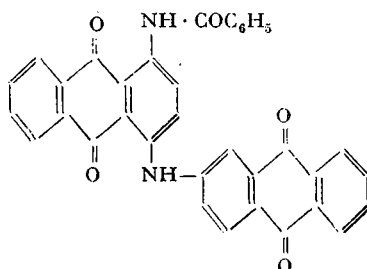
B. *Coloranți de cadă de tip antronic.* Compușii din această clasă sînt derivați ai unor hidrocarburi aromatice polinucleare condensate, cum sînt pirenul, perilenul, crisenul (I, pag. 294) și altele mai complexe. Unii din acești coloranți se obțin din antronă (pag. 547), după cum se va arăta mai departe; cu toții sînt derivați (formali) ai antronei, în care pozițiile 9 și 10 sînt condensate cu inele benzenice spre a forma hidrocarburi aromatice polinucleare superioare. Pe aceste sisteme polinucleare sînt grefate două grupe CO chinonice în poziții mai depărtate decît 1,4 și uneori și grupe NH₂, OH, Cl, Br etc. În alți coloranți sistemele polinucleare sînt condensate cu inele piridinice sau cu alte inele heterociclice.

Prezentăm cîteva exemple pentru ilustrarea celor de mai sus.

Coloranți antrachinonici de cadă. A. Tipul antrachinonic. Amino-antrachinonele nu au proprietăți de coloranți de cadă; asemenea proprietăți apar însă prin benzoilarea α -amino-antrachinonelor (cu clorură de benzoil). Un reprezentant simplu al acestor *acil-amino-antrachinone* este *roșul indantren 5GK* (colorație roșie pe fibră; cadă violetă)



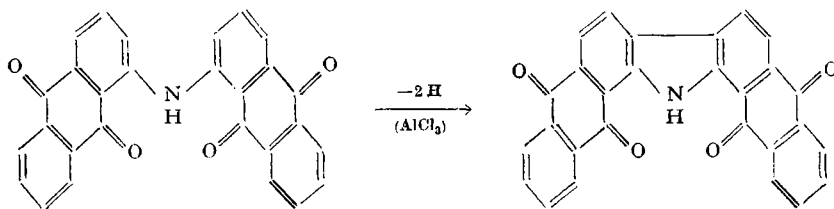
Rosu indantren 5GK



Indantren Corinth RK

Se numesc în tehnică *antrimide* compuși care conțin două inele antrachinonice unite printr-o grupă de amină secundară. Colorantul *indantren Corinth RK* se obține prin condensarea 1-amino-4-benzamido-antrachinonei cu 2-clor-antrachinonă.

Prin topirea 1,1'-antrimidelor cu clorură de aluminiu și clorură de sodiu (1 : 8), la 150—250°, se închide un ciclu carbazolic, prin eliminarea a doi atomi de hidrogen (reacție Scholl, I, pag. 294) :



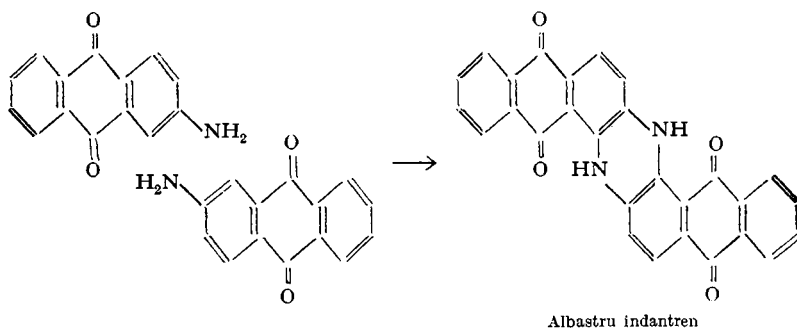
Antrimidă

Galben indantren

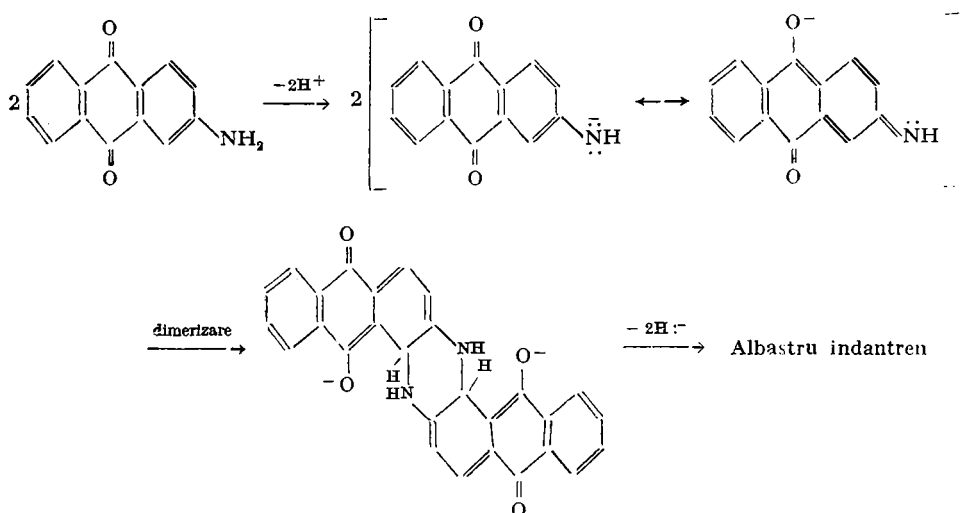
Pornind de la o triantrimidă, cu structură analogă compusului formulat mai sus, se obține un *dicarbazol*; din pentantrimida similară rezultă un tetracarbazol, colorantul *indantren Kaki GG*, mult utilizat pentru uniforme militare.

Albastrul indantren (indantren), dihidro-antrachinon-azina, primul colorant antrachinonic de cadă descoperit (v. pag. 544), se fabrică pe

scară mare prin topirea 2-amino-antrachinonei, cu hidroxid de potasiu, la cca. 250°:



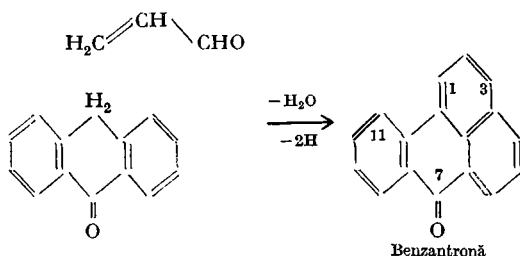
În această reacție se elimină, după cum se vede din formule, patru atomi de hidrogen. Mecanismul probabil al reacției se bazează pe eliminarea inițială a unui proton, cedat bazei; anionul astfel format se dimerizează, iar dianionul dimer elimină oxidativ doi ioni de hidrură:



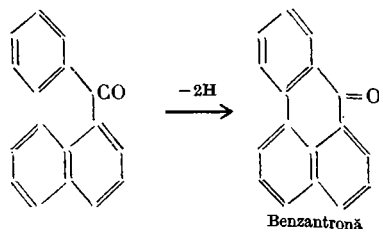
Albastrul indantren se prezintă ca o pulbere neagră, insolubilă în apă și greu solubilă în dizolvanți organici. Căda este de culoare albastră închisă. Recristalizat din *o*-diclor-benzen sau din chinolină formează cristale cu un reflex metalic cupros. Indantrenul se bucură de o mare stabilitate; suportă încălzire la 500°, încălzire cu acid clorhidric la 400° și cu hidroxid de potasiu la 300°. Față de clor stabilitatea este mai mică.

Se utilizează drept coloranți de cadă, o serie de derivați clorurați bromurați și aminați ai albastrului indantren.

B. Coloranți antrachinonici de tip antronic. Derivați ai benzantronei.
Prin condensarea antronei (pag. 538) cu glicerină și acid sulfuric, (acroleină) se obține o cetonă tetraciclică, *benzantrona* (O. Bally, 1904):

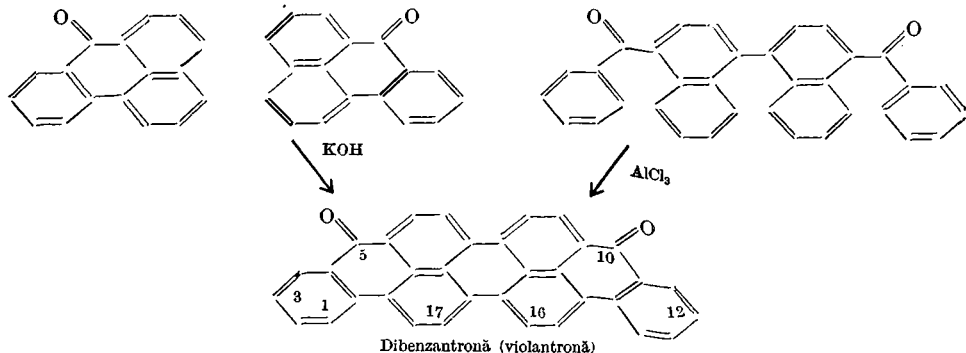


În procedeul de fabricare tehnic se pornește de la antrachinonă, care se reduce cu pulbere de fer și acid sulfuric pînă la antronă; fără izolarea acesteia, se adăugă apoi glicerina. O altă metodă de preparare a benzantronei constă în topirea α -nattil-fenil-cetonei cu clorură de aluminiu (reacție Scholl, I, pag. 294):



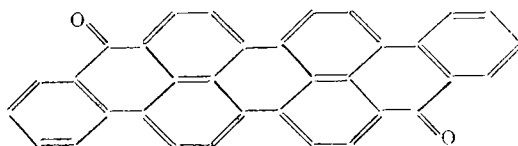
Benzantrona formează cristale galbene, cu p.t. 170°; poate fi distilată fără descompunere, sub presiune redusă.

Dibenzantrona sau *violantrona*, un prețios colorant albastru („albastru marin”) se obține prin topirea benzantronei cu hidroxid de potasiu și acetat de sodiu (eliminarea a patru atomi de hidrogen). Structura dibenzantronei a fost dovedită prin sinteza acestui compus din 4,4'-dibenzoil-1,1'-dinaftil, prin reacție Scholl. După cum se vede din formulă, dibenzantrona este un derivat al perilenului:



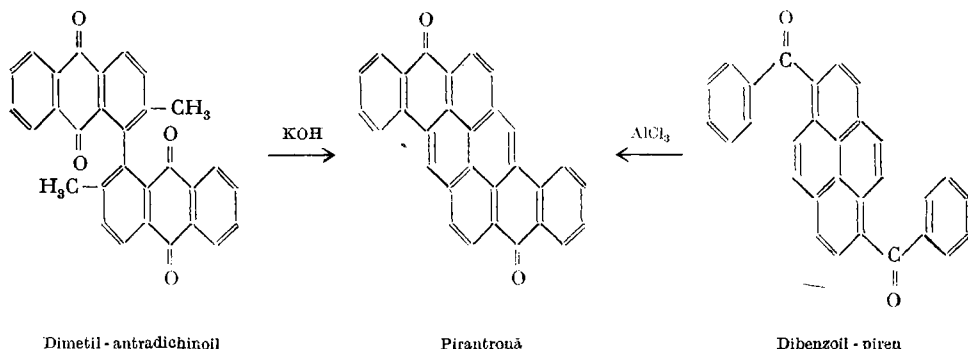
Derivații aminați ai violantronei sînt coloranți negri și cenușii. Un alt derivat important este *verdele-caledon-jade* (sau verde indantren-brillant) care este o violantronă substituită cu două grupe CH_3O — în pozițiile 16 și 17. Acest colorant se obține pornind de la violantronă, în care se introduc două grupe HO prin oxidare cu MnO_2 și acid sulfuric; grupele HO se metilează apoi cu sulfat de metil.

Izodibenzantrona sau *izoviolantrona* a fost obținută întii prin încălzirea 3-clor-benzantronei cu hidroxid de potasiu, în soluție etanolică, dar se obține astăzi mai ușor prin clorurarea benzantronei, în soluție apoasă, la 100° . Izodibenzantrona este un colorant violet, la fel și derivații ei clorurați și bromurați.



Izodibenzantrona (izoviolantronă)

Pirantrona (oranj-auriu-indantren) se obține prin topirea alcalină a dimetil-antradichinoilului, care la rîndul său se prepară din 1-clor-2-metil antrachinonă, prin încălzire cu pulbere de cupru (Scholl, 1905):



Dimetil - antradichinoil

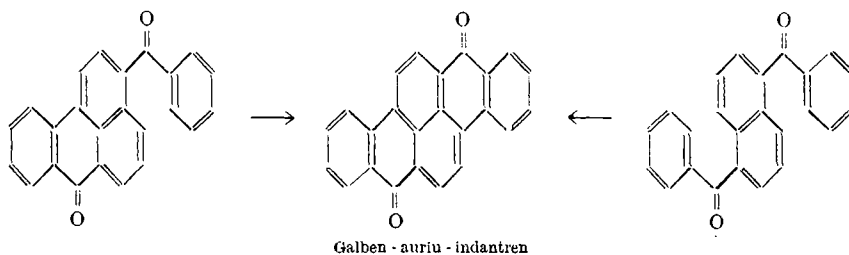
Pirantrona

Dibenzoil - pireu

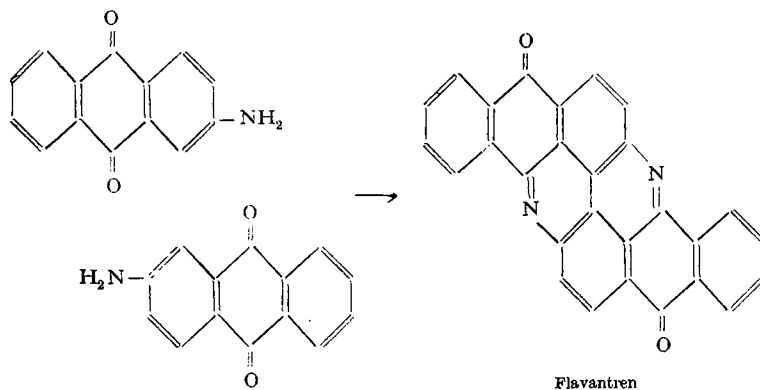
Pirantrona conține în moleculă nucleul pirenului, după cum rezultă și din sinteza Scholl a acestui compus, pornind de la dibenzoil-piren.

Colorantul *galben-auriu-indantren* este o chinonă a dibenzo-pirenului și se obține din 3-benzoil-benzantronă sau, mai bine, din 1,5-dibenzoil-naftalină, prin reacție Scholl. Cum cetonele inițiale se obțin prin reacții

Friedel-Crafts, izolarea lor nu mai este necesară ci se prelungeste numai încălzirea, cu un exces de clorură de aluminiu :



Un reprezentant al coloranților de tip antronic, cu inele heterociclice condensate este, *flavantrenul* (*galben-indantren G*). Formarea flavantrenului, ca produs secundar, a fost observată la sinteza indantrenului, dacă se urcă temperatura la 300—350° :



Procedeul nou de fabricație pornește de la 1-clor-2-amino-antrachinonă. Două molecule ale acestui compus se unesc prin eliminarea clorului cu cupru (reacție Ullmann, I, pag. 276), după ce în prealabil, grupele NH₂ au fost protejate prin formarea de baze Schiff cu benzaldehidă. Tratarea cu acid sulfuric liberează apoi grupele NH₂ și catalizează condensarea lor cu grupele CO vecine.

Relații între culoarea și structura combinațiilor organice

Culoarea ca fenomen subiectiv. Senzația de lumină este cauzată de radiațiile electromagnetice cu lungimi de undă cuprinse între aprox. 4000 și 8000 Å. Un corp apare alb ochiului nostru când reflectă toate radiațiile spectrului vizibil și negru când absoarbe toate aceste radiații. Un corp apare cenușiu când reflectă uniform, pe toată întinderea spectrului vizibil, o parte din lumina albă și absoarbe o altă parte.

Corpii colorați absorb numai unele porțiuni înguste ale spectrului (absorbție selectivă). Ochiul percepe, în acest caz, numai radiațiile reziduale neabsorbite. Acestea provoacă aceeași senzație ca radiațiile dintr-o regiune îngustă din spectru. Senzația de lumină albă este produsă atât de totalitatea radiațiilor spectrului vizibil, cât și de amestecul a numai două culori spectrale, care se numesc, din cauza aceasta, complementare. Când un corp absoarbe selectiv numai o anumită lungime de undă, radiațiile reziduale reflectate au culoarea complementară a acesteia.

În tabela alăturată sînt indicate culorile spectrale principale, cu lungimile de undă, λ , și culorile complementare.

Tabela 20

Lungimea de undă absorbită, λ , în Å	Culoarea spectrală absorbită	Culoarea complementară
4000—4350	violet	galben-verde
4350—4800	albastru	galben
4800—4900	albastru-verde	portocaliu
4900—5000	verde-albastru	roșu
5000—5600	verde	purpuriu
5600—5800	galben-verde	violet
5800—5950	galben	albastru
5950—6050	portocaliu	albastru-verde
6050—7600	roșu	verde-albastru

Din cele de mai sus reiese că un corp poate apare colorat ochiului nostru, de ex. roșu, din mai multe cauze: el poate absorbi culoarea complementară a roșului, adică verdele; el poate absorbi în două regiuni diferite ale spectrului, astfel încît radiațiile reziduale să aibă culoarea roșie; în sfîrșit el ar putea să absoarbă toate radiațiile spectrului afară de roșu. Ochiul nu poate distinge între aceste diferite tipuri de absorbție a luminii. De aceea, pentru un studiu cantitativ al substanțelor colorate este necesar să se cunoască spectrul lor de absorbție.

Absorbția luminii vizibile are drept rezultat o mărire a energiei anumitor electroni, în moleculele substanțelor. Același efect îl produce și absorbția luminii în ultraviolet, în timp ce absorbția luminii în infraroșu produce o modificare a energiei vibratorii și rotatorii a moleculelor. (Despre spectrele de absorbție în infraroșu s-a vorbit în alt loc; I, pag. 72). Spectrele în ultraviolet sînt o continuare a celor din regiunea vizibilă. Este o întîmplare că ochiul omenesc nu percepe radiații cu lungime de undă mai mică decît cea. 4000 Å. Această imperfecțiune a ochiului este corectată prin studiul spectrelor de absorbție.

Spectre de absorbție. Dacă se trece lumina unei surse luminoase cu spectru continuu printr-o substanță absorbantă și apoi se dispersează lumina cu ajutorul unei prizme sau unei rețele, se observă, în spectrul de absorbție astfel obținut, unele regiuni în care intensitatea luminii este micșorată. Acestea corespund lungimilor de undă absorbite. Spectrele

de absorbție ale substanțelor compuse din molecule simple, în stare gazoasă, prezintă regiuni întunecoase foarte înguste, numite de aceea *linii de absorbție*. În spectrele substanțelor mai complicate, mai ales atunci când acestea sînt studiate în stare lichidă sau dizolvate într-un dizolvant transparent (cum se procedează de obicei la substanțele organice), absorbția are loc în porțiuni mai întinse ale spectrului, numite *benzi de absorbție*.

Diferitele lungimi de undă sînt absorbite deci în mod inegal de substanțele colorate. Determinarea spectrului de absorbție al unei substanțe constă în măsurarea micșorării intensității luminii ce o străbate, pentru toate lungimile de undă ale regiunii spectrale considerate.

Fracțiunea cu care este micșorată intensitatea luminii unei surse luminoase, la o anumită lungime de undă, este independentă de intensitatea absolută a luminii și dependentă de grosimea stratului de substanță absorbantă străbătut; în cazul unei soluții a substanței într-un dizolvant transparent, ea mai depinde și de concentrația soluției. Dacă se notează, cu I_0 și I , intensitățile luminii înainte și după străbaterea unui strat de soluție de grosimea l , iar concentrația soluției se înseamnă cu c , atunci micșorarea intensității luminii, de o anumită lungime de undă, este redată de legea lui Lambert-Beer:

$$\log \frac{I_0}{I} = k c l$$

Mărimea $\log I_0/I$ se numește *extincție* sau *densitate optică* și se notează uneori cu E . Constanta k , numită *coeficient de absorbție*, este o proprietate caracteristică a substanței absorbante. Ea variază cu lungimea de undă.

Valoarea numerică a constantei k depinde de unitățile în care se exprimă l și c . De obicei l se măsoară în cm și c în moli/litru; constanta astfel definită se numește *coeficient molar de extincție* și se notează cu ϵ ($E = \epsilon c l$). Mărimea ϵ este o măsură a absorbției luminii de o anumită lungime de undă, într-un strat cu grosimea de 1 cm, al unei soluții 1 molare, a substanței absorbante. Legea lui Lambert-Beer se aplică pentru soluții diluate, în toate cazurile în care moleculele substanței nu suferă asociații sau disociații, în soluție.

O reprezentare grafică a spectrului de absorbție al unei substanțe, așa numită *curbă de absorbție* sau *de extincție*, se obține înscriind ϵ (sau $\log \epsilon$) în funcție de lungimea de undă λ (și uneori de frecvența $\nu = c/\lambda$, sau de numărul de unde $\nu' = 1/\lambda$). Benzile de absorbție apar, într-o asemenea curbă de absorbție, sub formă de maxime mai mult sau mai puțin pronunțate (v. de ex. fig. 42, pag. 564). Fiecare bandă de absorbție este caracterizată prin lungimea de undă, λ_{\max} , și intensitatea absorbției, ϵ_{\max} , în punctele de maxim ale curbei. Forma curbei de absorbție depinde mult de starea fizică a substanței absorbante și, în cazul soluțiilor, de natura dizolvantului. Variațiile acestea se datoresc unei interacțiuni între moleculele substanței sau între acestea și moleculele dizolvantului (v. și pag. 556). Curbele de absorbție ale lichidelor și ale soluțiilor sînt, de obicei, netede prezentînd un număr mic de benzi largi. În unele cazuri, benzile principale prezintă mai multe maxime pronunțate, o așa-numită *struc-*

tură fină (v. pag. 556). Curbele de absorbție ale soluțiilor își schimbă puțin forma cu temperatura, fiindcă și forțele slabe de solvatare variază cu temperatura. De multe ori structura fină se accentuează la temperatură joasă.

Metodele experimentale mai vechi, pentru determinarea curbelor de absorbție, se bazează pe observații vizuale sau fotografice. Ele au fost înlocuite prin metoda spectrofotometrică fotoelectrică, în care spectrometrul este utilizat ca monocromator, iar micșorarea intensității luminii monocromatice se măsoară prin compararea curentului ce ia naștere într-o celulă fotoelectrică, înainte și după introducerea substanței absorbante în calea luminii. Se construiesc aparate de acest fel care înregistrează automat curba de absorbție.

Spectrografele cu optică de cuarț permit măsurarea de spectre în vizibil și ultraviolet pînă la lungimea de undă de cca. 2000 Å (v. și I, pag. 71); sub aceste lungimi de undă este necesar să se folosească prisme și lentile de fluorură de calciu sau de litiu și să se lucreze în vid, cu plăci fotografice anume preparate.

Singurii dizolvanți utilizabili (transparenti) în ultravioletul mai depărtat (λ 2000—1500 Å) sînt, după cum se va vedea mai departe, hidrocarburi saturate (hexan, ciclohexan). În ultravioletul apropiat și în vizibil se pot utiliza apa, alcoolii și unii compuși halogenați.

Terminologie. Unii termeni, mult utilizați în teoria culorii, pot fi definiți în mod precis pe baza spectrelor de absorbție. Astfel, se spune că un compus are o culoare mai *închisă* decît altul, cînd maximul curbei sale de absorbție, λ_{\max} , este situat în spectru la o lungime de undă mai mare. Un compus are o culoare mai *intensă* decît altul, cînd coeficientul de extincție, în punctul maxim al curbei sale de absorbție, ϵ_{\max} , este mai mare.

Cînd un substituent introdus într-o moleculă produce o închidere a culorii, el are un efect *batochrom*; cînd produce o deschidere a culorii, are un efect *hipsochrom*; cînd intensifică culoarea, are un efect *hipercrom*.

Teorii chimice clasice ale culorii. Stabilirea de relații între culoarea și structura compușilor organici este o veche preocupare a cercetării chimice. Lucrările mai vechi luau în considerație numai culoarea vizibilă și de obicei apreciată numai calitativ, a substanțelor. Deși studiul spectrelor substanțelor în ultraviolet a fost inițiat încă de mult (W. N. Hartley, 1880), folosirea acestor spectre în studiul culorii este de dată relativ recentă.

C. Graebe și C. Liebermann (1868) sînt cei dintii care au observat că substanțele colorate își pierd culoarea cînd sînt hidrogenate. Culoarea este deci o consecință a nesaturării moleculelor.

După O. N. Witt (1876), culoarea combinațiilor organice se datorește prezenței, în moleculele lor, a anumitor grupe de atomi numite *grupe cromofore* (de la *chroma*, culoare și *phoros*, purtător). Principalele grupe cromofore sînt: $-\text{N}=\text{O}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{C}=\text{O}$ și $-\text{C}=\text{C}-$. O substanță ce conține o grupă cromoforă este un *cromogen*. După cum se știe, nitrozo-derivații, mulți nitro-derivați și azo-derivații sînt colorați. De asemenea sînt colorați numeroși compuși conținînd mai multe grupe carbonil sau duble legături olefinice, de ex. diacetilul (I, pag. 577) sau fulvena (I, pag. 245).

Pentru a deveni un colorant, un cromogen trebuie să mai conțină grupe $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}$ sau $-\text{NR}_2$. Aceste grupe au fost numite *grupe auxocrome* (*auxo*, a mări). Introducerea unui auxocrom, în molecula unui cromogen, provoacă o închidere a culorii și totodată noul compus capătă afinitate pentru fibră, devine un colorant.

Teoria cromoforilor a lui Witt a jucat un rol însemnat în dezvoltarea ulterioară a teoriilor culorii. Noțiunile de cromofor și auxocrom, extinse și completate de teoria electronică și mecanic-cuantică, sînt și astăzi de mare folos pentru înțelegerea culorii compușilor organici. (Fixarea colorantului pe fibră nu este însă produsă de auxocrom, decît cel mult în măsura în care acesta determină proprietăți bazice sau acide în molecula colorantului; v. pag. 476).

Grupele $\text{C}=\text{C}$ și $\text{C}=\text{O}$ sînt cromofori slabi. Combinate însă într-un anumit mod, ele dau naștere unui sistem cromofor puternic, cromoforul chinonic. Mulți coloranți pot fi formulați ca derivați de chinone.

Teoria structurii chinoidă a coloranților (H. E. Armstrong ; R. Nietzki, 1888—1892) s-a bucurat de o mare răspîndire și servește și astăzi curent pentru formularea și clasificarea multor tipuri de coloranți (v. de ex., în paginile precedente, formularea coloranților indofenoliei, indaminici, azinici, trifenil-metanici etc.). Teoria aceasta a jucat un rol important prin stimularea multor lucrări experimentale, în special în tehnică.

Insuficiența teoriei chinoidă a culorii reiese din multe fapte experimentale. Așa de ex., chinon-iminele (pag. 506), deși au structură chinoidă, sînt incolore; unii derivați ai lor, cum sînt indofenolii și indaminele, sînt însă puternic colorați. Bazele iminice ale coloranților trifenil-metanici, de ex. baza lui Homolka (pag. 527), au o culoare mai deschisă și mai puțin intensă decît sarea colorantă respectivă, pararozanilina. Culoarea închisă și intensă a coloranților de acest tip apare astfel determinată de caracterul lor ionic, într-un mod ce nu poate fi explicat de teoria chinoidă. Observații de același fel au fost făcute și în cazul fenolftaleinei care, în formă de sare de sodiu, este mult mai intens colorată decît esterul ei metilic, neionizat, deși acesta are în mod neindoielnic structură chinoidă (pag. 534). (Despre interpretarea actuală a acestor fenomene, v. pag. 580).

Dezvoltarea ulterioară a teoriei chinoidă, în perioada clasică, a condus la unele concepții apropiate de cele moderne. Astfel Baeyer (1907) face observația că introducerea unei grupe NH_2 în fucson-imină, prin care se formează violetul lui Doebner, produce o intensificare considerabilă a culorii (v. pag. 527). Aceasta s-ar datorî unei oscilații a atomului de clor (presupus legat covalent) între cei doi atomi de azot ai grupelor auxocrome. Cele două nuclee trec astfel alternativ din forma benzoidă în cea chinoidă :



Concepția aceasta este, în mod vădit, inspirată de teoria oscilației legăturilor în nucleul benzenic (Kekulé, I, pag. 254) și în compușii tautomeri (pag. 85). Idei similare au fost enunțate de A. Hantzsch, R. Willstaetter (pag. 512) și V. A. Smallski (1915).

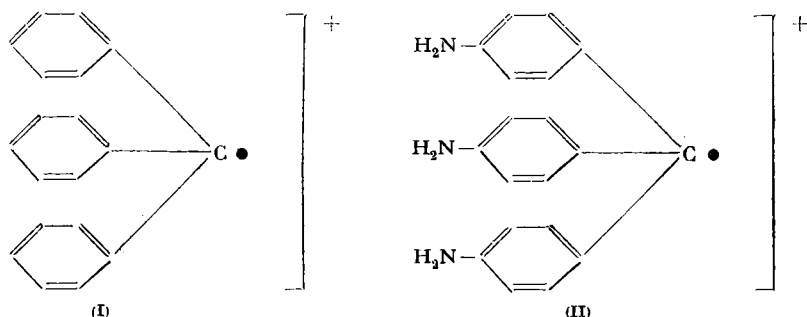
Vom mai menționa observația importantă, a mai multor autori, potrivit căreia culoarea unei substanțe este cu atît mai închisă cu cît moleculele ei conțin un sistem de duble legături conjugate, mai lung (Hewett, 1907 ; Watson, 1913 ; Sircar, 1916).

Este interesantă încercarea lui Dan Rădulescu (1931) de a imagina un model mecanic pentru absorbția luminii în sistemele polienice condensate. Acestea sînt comparate cu o coardă capabilă de a vibra, compusă din mai multe unități, avînd fiecare o tensiune caracteristică și deci o frecvență vibratorie proprie. Cînd vibrează în fază, întreg sistemul se comportă ca un

rezonator de ansamblu. Prin numeroase măsurători spectrale, Rădulescu stabilește influența numărului de grupe nesaturate și al substituenților din moleculă asupra curbei de absorbție. Făcând abstracție de modelul mecanic de la care pornește, teoria lui Rădulescu este importantă prin aceea că scoate în relief contopirea mai multor cromofori individuali într-un sistem absorbant unic.

Teoria cromoforilor coordinativ nesaturați. Diferită de teoria cromoforilor în diferitele ei variante este o teorie a culorii inițiată de P. Pfeiffer (1916), pe baza teoriei lui Werner a coordinației. După acest cercetător, carbonul „trivalent”, din radicalii liberi triaril-metil, este un cromofor fundamental. Proprietățile cromofore sînt localizate în atomi individuali „coordinativ nesaturați” (W. Dilthey, 1920). Prin acest termen se înțeleg atomi cu un număr de substituenți mai mic decît numărul lor de coordinație maxim. Carbonul, de ex., este coordinativ saturat în diamant și în parafine, dar coordinativ nesaturat și deci colorat în grafit, etenă, benzen și formaldehidă. (Se ține seama firește și de absorbția în ultraviolet). Cromoforii teoriei lui Witt sînt compuși, conform noii teorii, din doi cromofori coordinativ nesaturați adiacenți.

Potrivit acestei teorii (cunoscută sub numele de teoria școlii de la Bonn) un atom coordinativ nesaturat este un cromofor slab, dar culoarea sa se intensifică mult prin dobîndirea unei sarcini electrice. Astfel, culoarea ionilor de carboniu (I), ce se obțin din trifenil-carbinol și acizi tari (I, pag. 380), este mult mai intensă decît aceea a radicalului liber trifenil-metil (R. K. Wizinger, 1926).



Sediul culorii acestui ion este la atomul central, marcat în simbolică acestei teorii cu un punct negru. Prin introducerea de grupe auxochrome, cationii se stabilizează, adică bazicitatea lor crește, și, paralel cu aceasta, culoarea lor se închide și se intensifică. Astfel este cazul, de ex. în pararozanilină, formulată mai sus (II), în conformitate cu această teorie, ca un derivat al cationului trifenil-metil. Formula aceasta (II) redă mai exact comportarea moleculei decît formula chinoidă (pag. 528), prin aceea că exprimă identitatea celor trei grupe NH₂ și a celor trei nuclee benzenice, în timp ce formula chinoidă exprimă o deosebire ce nu se constată experimental, între unul din nuclee și celelalte două.

Teoria cromoforilor coordinativ nesaturați acordă apoi o mare atenție fenomenului *halocromiei*, adică apariției sau intensificării culorii la trecerea

unui compus din starea neionizată într-o sare. (Despre interpretarea modernă a acestor fenomene, prin mezomerie, v. mai departe pag. 572).

Absorbția luminii ca fenomen fizic. Când o moleculă absoarbe lumină, energia ei crește brusc cu o cantitate egală cu aceea a cuantei de lumină absorbită (a fotonului). Între energia absorbită, ΔE , și frecvența, ν , sau lungimea de undă, λ , a luminii există cunoscuta relație :

$$\Delta E = h\nu = hc/\lambda$$

sau înlocuind prin valorile numerice respective și exprimînd λ în angstromi (v. I, pag. 71) :

$$\Delta E = 286\,000/\lambda \text{ kcal/mol}$$

După cum s-a mai spus (I, pag. 71—73), moleculele pot exista numai în anumite stări sau *nivele de energie*. Se numesc *stare fundamentală*, starea normală, cu energia cea mai mică a moleculei și *stări excitate*, stările cu energii mai mari. Energia absorbită poate produce o modificare fie numai a energiei rotatorii, fie a energiei rotatorii și vibratorii, fie a energiei rotatorii, vibratorii și electronice a moleculei. Absorbția are loc numai dacă energia fotonului corespunde exact diferenței de energie, ΔE , (energie de tranziție) dintre o combinație a nivelelor rotatorii, vibratorii și electronice ale stării fundamentale și o combinație similară de nivele ale stării excitate.

Distanțele între nivelele de energie rotatorie și vibratorie, în moleculele poliatomică, sînt mici (energie de tranziție cuprinse între 0,1—10 kcal/mol). La temperatura camerei, moleculele poliatomică se află, datorită agitației termice, în nivelele cele mai joase ale stării fundamentale. Lumina infraroșie produce tranziții rotatorii și vibratorii-rotatorii, fără să modifice energia electronică a moleculei. Nivelele de energie electronice sînt mult mai distanțate. Cele mai apropiate nivele electronice, întîlnite în moleculele organice, sînt situate la cca. 35 kcal/mol deasupra stării fundamentale, ceea ce corespunde, conform formulei de mai sus, unei lungimi de undă de cca. 8000 Å, adică limitei roșii a regiunii vizibile a spectrului. Tranzițiile electronice cu energia cea mai mare sînt de cca. 300 kcal, corespunzînd unei lungimi de undă de 1000 Å. Spectrele electronice cuprind deci regiunea 1000—8000 Å (v. mai departe pag. 558).

În timp ce lungimea de undă, λ , este determinată de *energia tranziției*, în modul arătat mai sus, coeficientul de extincție, ϵ , este determinat de *probabilitatea* tranziției. Maximul benzii de absorbție corespunde tranziției celei mai probabile. Mărimile λ_{\max} și ϵ_{\max} (v. pag. 551) sînt, prin urmare, punctele cele mai caracteristice ale benzii de absorbție.

Probabilitatea unei tranziții poate fi calculată, pentru unele molecule simple, prin metodele mecanicii cuantice. Benzile electronice cu intensitate mare (ϵ_{\max} de ordinul 10^4 — 10^5) corespund unor tranziții cu probabilitate mare, apropiată de unitate. Cu alte cuvinte, aceste tranziții se produc ori de cîte ori un foton de energie convenabilă lovește partea excitabilă a moleculei („aria cromoforului”). Tranzițiile de acest tip produc un moment electric mare în moleculă prin deplasarea unei perechi de electroni (v. mai

departe). Atunci când momentul tranziției este mic, probabilitatea tranziției este de asemenea mică. În spectru apar benzi de intensitate mică (ϵ_{max} de ordinul 10^2), iar tranzițiile respective se numesc „interzise”.

Curba de absorbție a unei molecule simple (v. pag. 565) este compusă dintr-o grupă de maxime foarte apropiate, reprezentind fiecare o tranziție dintre o anumită combinație de nivele vibratorii și rotatorii ale stării fundamentale și o combinație corespunzătoare a unei stări excitate.

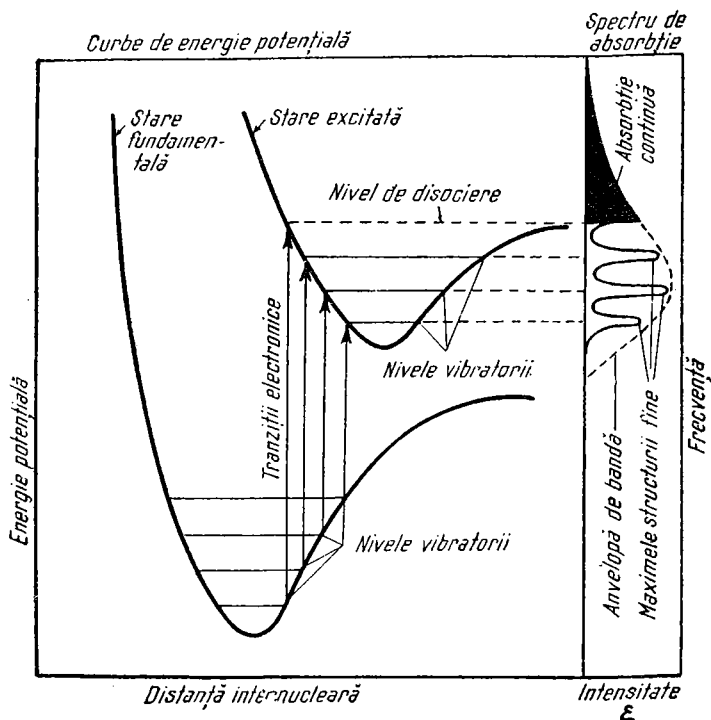


Fig. 39. Curbe de energie potențială (schematizate) pentru starea fundamentală și o stare excitată a unei molecule simple (după Bowen).

Situația aceasta este reprezentată schematic în fig. 39 (în care sînt redete numai nivelele vibratorii; v. și I, pag. 73—75). Nivelul vibratoriu cel mai scăzut corespunde distanței de echilibru dintre cei doi atomi din moleculă în starea fundamentală, la temperatura de 0°K . La temperatura camerei majoritatea moleculelor se găsesc la nivele puțin mai înalte (în fig. 39 se admite nivelul vibratoriu al doilea). Tranziția pornind de la acest nivel va fi deci cea mai probabilă și va produce cel mai înalt maxim al curbei de absorbție. Acest maxim central este însoțit în dreapta și în stînga de altele mai mici, reprezentînd tranziții pornind de la nivele de energie mai puțin probabile, adică reprezentate de un procent mai mic din totalul moleculelor prezente. În moleculele mai complicate, numărul nivelelor vibratorii devine atît de mare și distanțele dintre ele atît de mici încît „structura fină” a spectrului dispore, adică maximele distincte ale curbei de absorbție tind să se confunde în benzi de absorbție mai largi, sau „anvelope de bandă”. Tendința aceasta este și mai pronunțată cînd substanța al cărui spectru se măsoară este în stare lichidă, sau este dizolvată într-un dizolvant ce produce o solvatare puternică a moleculelor sale. Dizolvării nepolari, cum sînt hexanul sau ciclohexanul, nu produc asemenea solvatare, de aceea spectrele obținute în aceste hidrocarburi se aseamănă cel mai mult cu spectrele substanțelor respective în stare gazoasă.

Rezultatele calculului mecanic-cuantic. Pentru a putea prevedea exact absorbția luminii într-o substanță, este necesar să se cunoască funcția de undă a moleculelor ei în starea fundamentală și în prima sau a doua stare de excitație. După cum se știe (I, pag. 46), în asemenea lucrări au fost întâmpinate mari dificultăți matematice. Folosindu-se metode de calcul aproximative, s-a ajuns totuși să se calculeze λ_{\max} și ϵ_{\max} pentru o serie de molecule organice relativ complicate (F. Hund, R. S. Mulliken, L. Pauling, J. C. Sklar, Th. Förster etc.). Valorile astfel calculate coincid destul de bine cu cele determinate experimental, după cum se vede din tabela 21.

Tabela 21

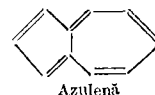
Spectrele unor hidrocarburi nesaturate și aromatice

	λ_{\max} Å		
	Calculat (după Sklar)	Calculat (după Förster)	Observat
Butadienă	1900	—	2100
Hexatrienă	2570	—	2600
Octatetraenă	3120	—	3020
Benzen	2470	2450	2550
Azulenă	6910	7800	7000
Naftalină	2680	2950	2750
Antracen	—	3650	3700
Fenantren	—	3000	3400
Naftacen	—	4500]	4600

Calculule de acest fel prezintă interes teoretic fiindcă ele confirmă reprezentările noastre despre absorbția luminii și structura materiei. Astfel, ele prevăd o mare diferență de culoare între substanțe cu structuri asemănătoare, cum sînt azulena și naftalina, diferență pe care teoriile chimice ale culorii nu sînt capabile să o explice. Pe de altă parte, în momentul actual, metoda mecanic-cuantică nu este încă aplicabilă la moleculele complicate ale coloranților.

Independent de metoda pur teoretică s-au dezvoltat metode semiempirice care, folosind atît rezultatele fizicii teoretice și experimentale cît și cunoștințele dobîndite prin studiul chimic al structurii, au ajuns la o interpretare avansată a spectrelor de absorbție ale substanțelor organice.

Prin lucrările cercetătorilor: W. N. Hartley, E. C. Baly, H. Ley, V. Henri, P. Ramart-Lucas, I. Lifschitz, Dan Rădulescu, R. Kuhn, A. Hantzsch, G. Scheibe, G. N. Lewis, A. Burawoy, M. A. Kovner, L. G. S. Brooker, E. A. Braude și alții, au fost stabilite relații, uneori încă nesigure dar totuși utile, între structura și culoarea compușilor organici (v. pag. 559 și următoarele).



Diferite tipuri de tranziții electronice. După cum s-a arătat mai sus (pag. 555), spectrele de absorbție ale moleculelor, în vizibil și în ultraviolet (8000—1000 Å), sînt produse de tranziții electronice (de 30 pînă la 300 kcal/mol). Aceste tranziții sînt datorite electronilor de valență (electronii straturilor interioare ale atomilor care compun moleculele fiind excitați numai de razele X, a căror energie este mult mai mare).

Energia fotonilor în ultravioletul de vid (λ sub cca. 1800 Å) este atît de mare încît absorbția în această regiune produce excitația tuturor tipurilor de electroni de valență. La lungimi de undă mai mici decît cca. 1400 Å absorb chiar și hidrocarburi saturate, care conțin numai electroni σ , sub forma de legături C—C și C—H. Prin absorbția unui foton se produce deplasarea perechii de electroni din aceste legături, de la un atom la celălalt, mărindu-se pentru un timp scurt caracterul ionic al legăturii. Într-o asemenea legătură în stare excitată, contribuția formelor ionice, C⁺C⁻

și $C-H^+$ este mult mai mare decât în starea fundamentală. Spectrele de acest fel au fost numite *spectre de transfer de sarcină*, iar tranzițiile respective, *tranziții $N \rightarrow V$* (R. S. Mulliken, 1939).

Combi-națiile mai complicate, conținând atomi de O, N, S, halogen etc., cu perechi de electroni neparticipanți, mai dau în ultravioletul depărtat (sub $\lambda = 2000 \text{ \AA}$) și un alt tip de spectre. Acestea sînt caracterizate prin serii de benzi din ce în ce mai apropiate, convergînd cît-re limite situate între 1200 și 1500 \AA , dincolo de care urmează, spre lungimile de undă mici, regiuni de absorbtie continuă (serii Rydberg, *tranziții $N \rightarrow R$*). Limita de convergență corespunde (întocmai ca în cazul spectrelor de atomi) energiei la care este expulzat un electron neparticipant din moleculă, adică ionizării moleculei („fotoionizare”, „fotooxidare”).

Spectrele din ultravioletul depărtat au fost relativ puțin studiate din cauza dificultăților experimentale. Pentru fenomenul culorii, discutat în capitolul de față, sînt interesante mai ales spectrele din ultravioletul apropiat și din vizibil (λ cca. 1800–8000 \AA). În regiunea aceasta dau spectre caracteristice moleculele conținînd legături $C=C$, $C=O$, $C=N$, $N=N$ etc., adică tocmai grupele cromofore ale teoriei clasice. Electronii π ai acestor grupe sînt mai mobili, mai ușor excitabili decît electronii σ și electronii neparticipanți din moleculele saturate.

Electronii π ai dublelor legături absorb cuante luminoase prin tranziții $N \rightarrow R$, dînd naștere unor serii Rydberg în regiunea 1200–1800 \AA , cu limite de convergență la lungimi de unde foarte mici (cca. 1200 \AA). Afară de acestea, electronii π ai dublelor legături absorb și prin tranziții $N \rightarrow V$, necesitînd energii mai mici. Din cauza aceasta compușii cu o singură dublă legătură, cum sînt etena și acetaldehida, prezintă absorbtie puternică în regiunea 1700–2000 \AA . La stările excitate ale acestor compuși contribuie, într-o proporție mult mai mare decît la starea fundamentală, structuri de tipul $C^+ - \dot{C}^-$ sau $C^+ - O^-$ (v. I, pag. 39). Tranzițiile $N \rightarrow V$, de acest tip, sînt acelea care joacă rolul esențial în absorbtia luminii în compușii organici nesaturați; benzile de absorbtie sînt deplasate, la moleculele mai complicate, spre lungimi de undă din ce în ce mai mari, ajungînd pînă în vizibil, după cum se va arăta mai departe.

Compușii nesaturați conținînd grupe $C=C$, $C=O$ etc. mai dau naștere și unor benzi de absorbtie de *intensitate mică*, în regiunea 2000–3000 \AA , a căror interpretare este controversată. În unele cazuri, aceste benzi sînt probabil datorite unor tranziții „interzise” la o stare excitată biradicalică :

$C=C \rightarrow \dot{C} - \dot{C}$ (stare triplet; tranziții $N \rightarrow T$; v. mai jos), în timp ce banda cu λ_{max} , la cca. 2800 \AA , a aldehydelor și cetonelor este atribuită unei tranziții „interzise” a unui electron p al oxigenului pînă la un orbital de antilegătură.

Diferitele tipuri de tranziții electronice posibile în legătura $C=C$ sînt redade (după Braude) în tabela 22.

În terminologia spectroscopică, starea în care doi electroni cu spin opus sînt împerecheați într-o legătură se numește *singlet*, iar aceea în care molecula conține doi electroni cu spin paralel, deci neîmperecheați, *triplet*. În general, *multiplicitatea* unei stări sau structuri este egală cu numărul electronilor neîmperecheați + 1. Intensitatea unei benzi de absorbtie este determinată de așa numitele reguli de selecție. Una dintre acestea stipulează că sînt „permise” numai tranzițiile

Tabela 22

Tranziții electronice ale legăturii C=C, în ultraviolet

Lungimea de undă, λ	Intensitatea absorbției, ϵ	Energia tranziției	Probabilitatea tranziției	Starea fundamentală	Starea excitată	Denumirea
1200 Å	F. mare	240 kcal/mol	~ 1	C=C	$\overset{+}{\text{C}}-\overset{-}{\text{C}}$	Tranziție N \rightarrow R (permisă)
1750 Å	15 000	170 kcal/mol	~ 1	C=C	$\overset{+}{\text{C}}-\overset{-}{\text{C}}$	Tranziție N \rightarrow V (permisă)
2300 Å	2	120 kcal/mol	0,0001	C=C	$\overset{\cdot}{\text{C}}-\overset{\cdot}{\text{C}}$	Tranziție N \rightarrow T (interzisă)

între stări de multiplicitate identică, iar tranzițiile între stări de multiplicitate diferite sînt „interzise”. Această regulă din urmă nu este riguros valabilă, dar, după cum s-a arătat mai sus, tranzițiile de la stări singlet la stări triplet (N \rightarrow T) dau benzi cu intensitate foarte mică (observabile de ex. la cromoforul C=O, dar nu la butadienă). Tranzițiile permise, între stări de multiplicitate identică, nu se produc decît atunci cînd comportă o variație a momentului electric.

Absorbția luminii în sisteme cromofore nesaturate. 1. *Sisteme cu un singur cromofor.* Etena prezintă, după cum s-a arătat mai sus, o bandă de intensitate mare, situată la limita regiunii ultraviolete ce mai poate fi studiată în aparate cu optică de cuarț (λ_{max} 1750 Å) și o bandă cu λ_{max} 2300 și intensitate foarte mică. Omologii etenei prezintă aceleași benzi, deplasate numai puțin spre lungimi de undă mai mari (v. 3-octena, în tabela 23). (Despre acest efect batocrom al grupelor alchil, v. și pag. 570).

Spectrele aldehydelor și cetonelor prezintă de asemenea două benzi, una de intensitate mare, la cca. 1900 Å, care a fost puțin studiată și o bandă de intensitate joasă, caracteristică, la cca. 2800 Å (v. spectrul acetonei în fig. 42, pag. 564).

Acizii carboxilici pot fi considerați formal ca aldehide substituie cu o grupă OH la grupa C=O. Conjugarea puternică dintre aceste grupe

Tabela 23

Absorbția luminii în molecule cu un singur cromofor

Cromoforul	Compusul	λ_{max} Å	ϵ_{max}	λ_{max} Å	ϵ_{max}	Dizolvantul
C=C	3-Octenă	1850	8000	2300	2	Hexan
C=O	Acetaldehidă	—	—	2775	6	Hexan
—	Acetonă	1880	900	2790	15	Hexan
—	Acetonă	—	—	2700	15	Metanol
COOH	Acid acetic	—	—	2040	44	Etanol
—	Acid palmitic	—	—	2100	46	Etanol
COOC ₂ H ₅	Acetat de etil	—	—	2040	60	Apă
COCl	Clorură de acetil	—	—	2350	53	Hexan
N=O	Nitrozo-butan	3000	100	6650	20	Eter
NO ₂	Nitro-metan	—	—	2700	14	Apă
N=N	Diazo-metan	—	—	3000	10	Gaz

stabilizează însă considerabil structura (I, pag. 611), micșorând mobilitatea electronilor π . De aceea banda de intensitate mică a carbonilului este deplasată spre lungimile de undă mici, pînă la 2050—2100 Å (v. tabela). Derivații funcionali ai acizilor au spectre asemănătoare cu ale acizilor neionizați. În ionii $R \cdot COO^-$, ai sărurilor acizilor carboxilici, absorbția este deplasată spre lungimi de undă încă și mai mici.

Grupa nitrozo determină o absorbție în vizibil (bandă de intensitate mică la cca. 6700 Å). În nitro-derivați, această bandă este deplasată la o lungime de undă mult mai mică (2700 Å), datorită unei stabilizări prin conjugare (I, pag. 429) similară cu aceea a carboxilului.

2. *Sisteme cu doi cromofori izolați.* Două duble legături *izolate*, în aceeași moleculă, produc o absorbție la aceeași lungime de undă ca una singură; coeficientul molar de extincție este însă aproximativ dublat, după cum se poate vedea din tabela 24.

Tabela 24

Doi cromofori izolați

Sistemul cromofor	Compusul	λ_{\max} Å	ϵ_{\max}	Dizolvantul
C=C—C—C=C	Dialil	1850	20000	Vapori
C=C—C—C=O	Alil-acetonă	2780	30	Etanol
HOOC—C—C—COOH	Acid succinic	2040	100	Apă

3. *Sisteme de doi cromofori conjugați.* Prezența, în moleculă, a două grupe nesaturate, despărțite printr-o singură legătură simplă (două legături duble sau triple conjugate) produce apariția unor noi benzi de absorbție caracteristice sistemului conjugat și situate întotdeauna la lungimi de undă mai mari decît benzile aceluiași cromofor izolat; coeficientul de absorbție este de asemenea mult mărit. Astfel, spectrul butadienei prezintă o bandă la cca. 2200 Å, deplasată cu peste 400 Å spre lungimi de undă mai mari decît banda de la 1750 Å a etenei. Extincția acestei benzi este mai mult decît dublă în raport cu aceea a etenei.

În spectrele tuturor moleculelor cu doi cromofori conjugați apar asemenea benzi de intensitate mare în regiunea 2100—2300 Å (v. tabela 25).

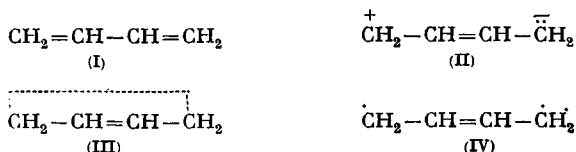
Tabela 25

Doi cromofori conjugați
(Soluții în hexan sau etanol)

Sistemul cromofor	Compusul	Benzi K		Benzi R	
		λ_{\max} Å	ϵ_{\max}	λ_{\max} Å	ϵ_{\max}
C=C—C=C	Butadienă	2170	21 000		
C=C—C=O	Crotonaldehidă	2120	16 500	3210	20
C=C—COOH	Acid crotonic	2000	10 000	2500	100
C=C—NO ₂	1-Nitro-2-propenă	2290	9 500		
O=C—C=O	Diacetil	—	—	4350	18
O=C—COOH	Acid piruvic	~2100	400	3300	7
C=N—N=C	Butiraldazină	2050	13 000		
N=C—C=N	Dimetil-glioximă	2260	17 000		

Aceste benzi sînt datorite unor tranziții $N \rightarrow V$ și sînt numite *benzi K* (de la cuvîntul german *Konjugation*; Burawoy, 1939). Alături de aceste benzi mai apar și benzi de intensitate mică și lungime de undă mare, înrudite probabil cu benzile de intensitate mică ale compușilor cu un singur cromofor, așa-numitele *benzi R* (de la *Radikal*).

Potrivit teoriei rezonanței (I, pag. 53–56), butadiena este un hibrid de rezonanță între structuri de tipul următor, contribuind în mod egal la starea reală a moleculei :



În starea fundamentală, contribuie în mod predominant structura (I) alături de (III), iar structura (IV) nu aduce nici o contribuție. (Este de remarcat că, în structura (III), cei doi atomi marginali posedă fiecare câte un electron cu spin opus; acesta este sensul termenului „legătură formală” între C^1 și C^4 ; în structura (IV), biradicalică, cei doi electroni au spin paralel). În stările excitate, contribuția structurilor (II), (III) și (IV) este mai mare decît în starea fundamentală.

Aceasta explică pentru ce un cromofor conjugat absoarbe la o lungime de undă mai mare (necesită o energie de tranziție mai mică) decît un cromofor neconjugat. Prin hibridizarea structurii (I) cu structurile (II), (III) și (IV) moleculele se stabilizează, adică nivelul lor de energie potențială este mai scăzut decît acela al unei molecule ipotetice neconjugate. Stabilizarea stării excitate este mai pronunțată, nivelul ei de energie scade mai mult decît acela al stării fundamentale, fiindcă la starea excitată structurile (II), (III) și (IV) contribuie mai mult decît la starea fundamentală (v. fig. 40).

Tranzițiile $N \rightarrow V$, ce dau naștere benzilor K, duc la stări excitate în care contribuie predominant structuri cu sarcini despărțite, de tipul (II). Benzile R sînt datorite probabil

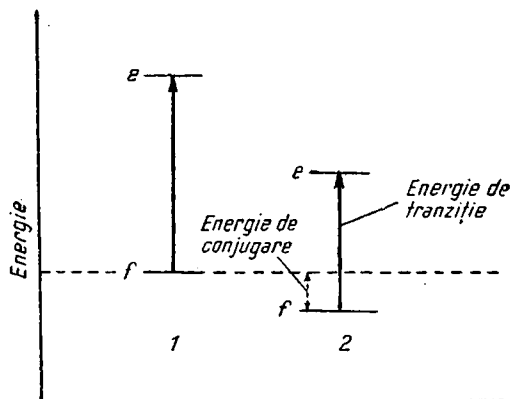
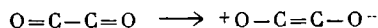


Fig. 40. Energia tranziției într-un cromofor neconjugat (1) și un cromofor conjugat (2): (f) și (E) sînt nivelele de energie ale stărilor fundamentale și excitate.

unor tranziții $N \rightarrow T$ interzise și duc la stări excitate în care predomină probabil structura (IV).

În unele cazuri nu apar benzile R (de ex. la butadienă), în altele benzile K, de ex. la α -dicetone, probabil, în cazul din urmă, din cauză că cei doi atomi de oxigen marginali,

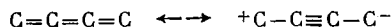
puternic atrăgători de electroni, nu se pot polariza în așa mod încît unul din ei să capete o sarcină pozitivă:



De asemenea, în diacetilene, benzile K sînt situate la lungimi de undă foarte mici, deoarece stările excitate cuprind structuri de tipul alicic, nefavorabile energetic:



Sistemele cu doi cromofori cumulați, cum sînt aceia din alenă, $\text{C}=\text{C}=\text{C}$, și din cetene, $\text{C}=\text{C}=\text{O}$, nu prezintă benzi K. Aceasta se datorește probabil faptului că orbitalii electronilor π , deși apropiați în spațiu, sînt situați în două planuri perpendiculare și de aceea nu se pot contopi ca în cazul sistemelor conjugate. Este de remarcat că nu se poate scrie, pentru sistemul $\text{C}=\text{C}=\text{O}$, o structură dipolară analogă celeia din sistemele conjugate (de ex. $^+\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{O}^-$). Pe de altă parte, butatriena dă o bandă K intensă la λ 2410 Å; în cazul acesta se poate scrie o tranziție $\text{N}\rightarrow\text{V}$:



4. *Sisteme de mai mulți cromofori conjugati.* În sistemele polienice conjugate liniar mai lungi, diferențele de energie dintre starea fundamentală și stările excitate scad progresiv cu numărul dublelor legături așa că benzile spectrului sînt deplasate tot mai mult spre lungimi de undă mari. Paralel crește și coeficientul de extincție. În tabela 26 sînt redade spectrele citorva asemenea sisteme cromofore lungi (și anume sînt înregistrate λ_{max} ale benzilor K).

După cum se vede, la moleculele cu un sistem conjugat mai lung decît $n=6-8$ duble legături, λ_{max} are valori mai mari decît cca. 4000 Å și este deci situat în vizibil. Colorația slab galbenă a unor compuși cu sisteme polienice mai scurte provine din faptul că o ramură a benzii K ajunge pînă în vizibil, în timp ce λ_{max} este încă în ultravioletul apropiat. La sistemele polienice cu grupe $\text{C}=\text{O}$, cum sînt α -dialdehidele și α -dicetonele,

Tabela 26

Absorbția în sisteme cu trei sau mai mulți cromofori conjugati

n	Sistemul cromofor	Compusul	λ_{max} Å	ϵ_{max}	Culoare
3	$\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$	Hexatrienă	2580	35 000	incolor
	$\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$	Aldeh. sorbică	2630	27 000	incolor
	$\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{COOH}$	Acid sorbic	2610	50 000	incolor
4	$(\text{C}=\text{C})_4$	Decatetraen	3100	42 000	slab galben
	$(\text{C}=\text{C})_3-\text{C}=\text{O}$	Octatrienal	3060	41 000	slab galben
5	$(\text{C}=\text{C})_5$	Vitamina A ¹⁾	3280	51 000	slab galben
6	$(\text{C}=\text{C})_6$	Tetradecahexaen	3600	70 000	galben
	$(\text{C}=\text{C})_5-\text{C}=\text{O}$	Retinen ¹⁾	3850	40 000	galben
10	$(\text{C}=\text{C})_{10}$	α -Carotină	4450	145 000	portocaliu
11	$(\text{C}=\text{C})_{11}$	β -Carotină	4500	140 000	portocaliu
8	$(\text{C}=\text{C})_8$	Dihidro- β -carotină ¹⁾	4200	36 000	portocaliu
11	$(\text{C}=\text{C})_{11}$	Licopină ¹⁾	4720	170 000	roșu
15	$(\text{C}=\text{C})_{15}$	Dehidrolicopină ¹⁾	5280	>150 000	violet

¹⁾ v. structurile acestor compuși în cap. „Carotinoide”.

culoarea este datorită unor benzi R de intensitate mică, situate în vizibil.

Se poate formula o regulă generală, aplicabilă tuturor sistemelor conjugate: benzile de intensitate mare, din spectrele acestor sisteme, sînt situate la lungimi de undă cu atît mai mari cu cît sistemul este mai lung. Tranzitiile de tip $N \rightarrow V$, care dau naștere acestor benzi, necesită o energie cu atît mai mică, cu cît distanța dintre sarcinile despărțite mar-

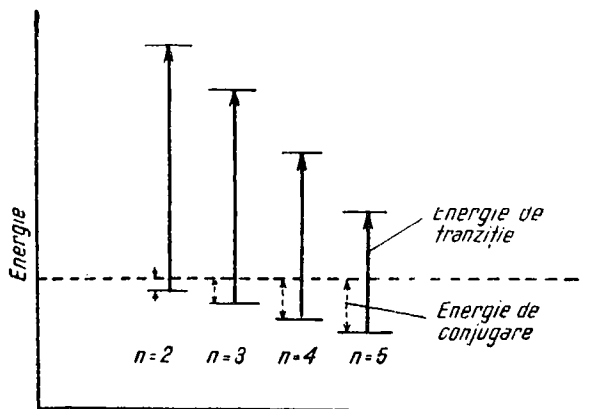


Fig. 41. Energiile de conjugare și energiile de tranziție în sisteme polienice cu n cromofori conjugați.

ginale. în structurile ionice ce contribuie la starea excitată, este mai mare. Aceasta se explică, pe bază mecanic-cuantică, prin faptul că energia de conjugare este cu atît mai mare, cu cît sistemul conjugat este mai extins. Lungirea unui sistem conjugat, prin intercalarea unei grupe $C=C$, face deci să scadă atît nivelul de energie al stării fundamentale cît și al stării excitate, dar acesta din urmă mai mult fiindcă la starea excitată participă într-o măsură mai mare structuri cu sarcini despărțite de tipul formulei (II) de la pag. 561. În consecință energia de tranziție scade cu numărul unităților $C=C$ cuprinse în sistemul conjugat. Situația aceasta este reprezentată schematic în fig. 41.

5. *Sisteme cromofore conjugate în cicloparafine.* Spectrele de absorbție în ultraviolet ale compuşilor ciclici nesaturați se aseamănă mult cu ale celor aciclici. Cînd un ciclu conține două duble legături conjugate, λ_{\max} este mărit, iar ϵ_{\max} este micșorat considerabil, în comparație cu un sistem aciclic similar. Așa de ex., 1,3-ciclohexadiena (I, pag. 245) are λ_{\max} 2560 Å și ϵ_{\max} 8000. În mulți compuși din clasa steroidelor, cu două duble legături conjugate în același inel, λ_{\max} este 2800 Å.

p-Benzochinona, care conține patru grupe cromofore conjugate într-un sistem încrucișat, prezintă trei benzi de absorbție: o bandă de intensitate mare, la 2450 Å și ϵ_{\max} 25 000, o bandă de intensitate medie la 2850 Å și ϵ_{\max} 500 și o bandă de intensitate joasă, cu structură fină, în vizibil

la 4350 Å și ϵ_{\max} 20 (v. fig. 42). Banda de lungime de undă mică și intensitate joasă este considerată ca fiind produsă de cele două sisteme cetonice α, β -nesaturate din moleculă (banda aceasta fiind deplasată în același sens, de către auxocromi, ca benzile cetonelor nesaturate); banda cu lungime de

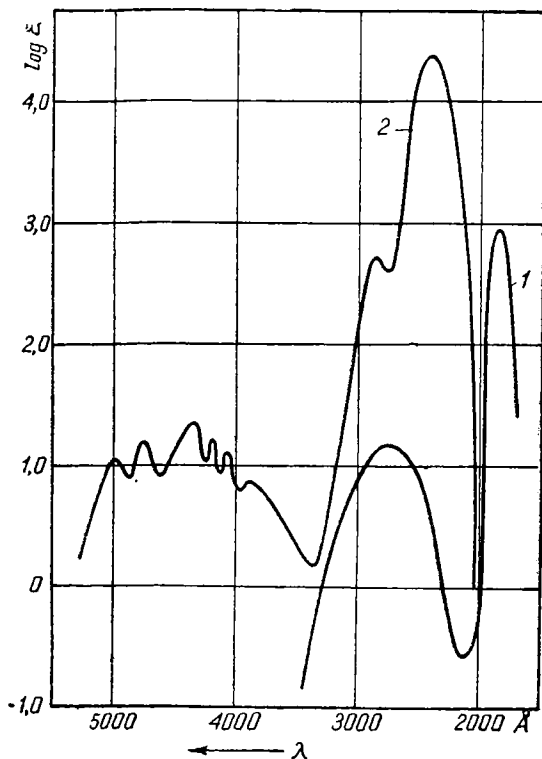


Fig. 42. Spectre de absorbție ale unor compuși cu cromofor carbonil :

1 - Acetonă; 2 - *p*-Benzochinonă.

undă medie este produsă de forme ale moleculei cu distribuție benzoidă a electronilor π ; banda de intensitate joasă, din spectrul vizibil, este datorită grupelor carbonil (tranzitie $N \rightarrow T$).

6. *Sisteme cromofore aromatice.* Spectrele hidrocarburilor aromatice sînt mult deosebite de ale hidrocarburilor polienice alifaticе analoge. Astfel benzenul prezintă două benzi de intensitate mare, una la 1800 Å, alta la 2000 Å (numite în spectroscopie benzi E), și o bandă de intensitate joasă, cu structură fină vibratorie, în jurul lungimii de undă 2550 Å (bandă B).

În hidrocarburile aromatice policiclice condensate aceleași benzi sînt deplasate spre vizibil, cu atît mai mult cu cît sistemul conjugat aromatic este mai lung. Această deplasare batocromă este mai accentuată la hidro-

carburile aromatice cu nuclee condensate liniar, decât la cele condensate angular. După cum se vede din tabela 27, o ramură a benzii de intensitate joasă a antracenului ajunge pînă în vizibil, de aceea această hidrocarbură

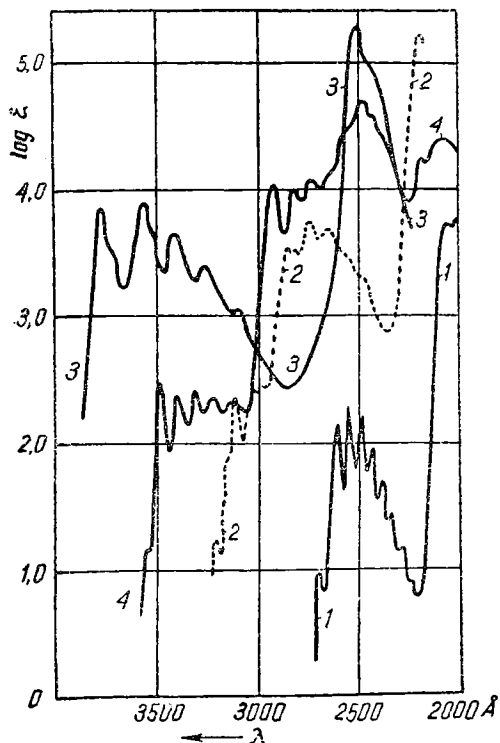


Fig. 43. Spectre de absorbție ale unor hidrocarburi aromatice :

1 - Benzen; 2 - Naftalină; 3 - Antracen; 4 - Fenantren

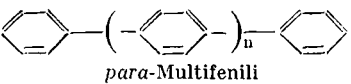
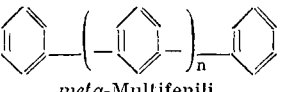
este slab gălbuie (fig. 43). La naftacen și pentacen, $\lambda_{\lambda_{\max}}$ sînt situate în regiunea vizibilă a spectrului așa că aceste hidrocarburi apar colorate ochiului nostru.

Tabela 27

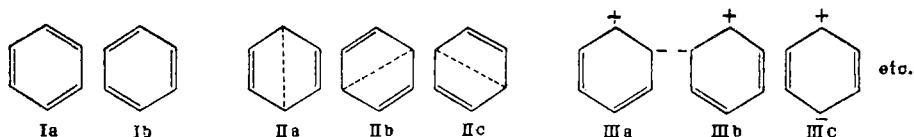
Spectrele de absorbție ale unor hidrocarburi aromatice

	Benzi E ₁		Benzi E ₂		Benzi B	
	λ_{\max} Å	ϵ_{\max}	λ_{\max} Å	ϵ_{\max}	λ_{\max} Å	ϵ_{\max}
Benzen	1 830	46 000	2 080	6 900	2 550	200
Naftalină	2 200	133 000	2 890	9 300	3 120	280
Fenantren	2 540	65 500	3 000	16 000	3 530	350
Crisen	2 700	150 000	3 300	16 000	3 630	650
Antracen	2 560	180 000	3 800	9 000		
Naftacen	2 720	180 000	4 740	12 500		
Pentacen	3 100	300 000	5 850	12 000	4 170	600

Spectrele de absorbție ale multifenililor

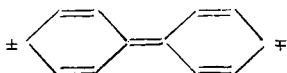
 <i>para</i> -Multifenilii			 <i>meta</i> -Multifenilii		
	λ_{\max} Å	ϵ_{\max}		λ_{\max} Å	ϵ_{\max}
Difenil	2 515	18 300	Difenil	2515	18 300
Terfenil	2 800	25 000	Terfenil	2515	44 000
Quaterfenil	3 000	39 000	Novifenil	2530	184 000
Quinquifenil	3 100	62 500	Dodecifenil	2530	233 000
Sexifenil	3 175	>56 000	Sedecifenil	2550	320 000

După cum se știe (I, pag. 54), repartiția electronilor în hidrocarburile aromatice, poate fi reprezentată printr-o serie de structuri limită în rezonanță, ca :



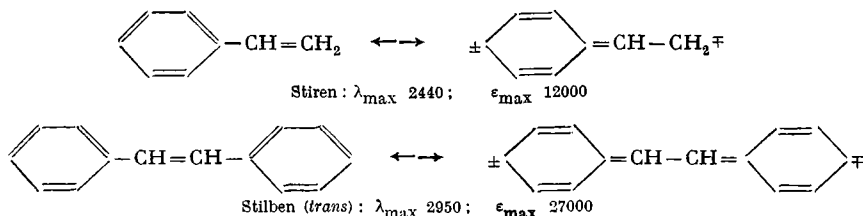
În starea fundamentală contribuie într-o proporție mare structuri Kekulé (I) și într-o proporție mult mai mică structuri Dewar (II). Banda B, de intensitate mică, a benzenului (λ_{\max} 2550 Å ; ϵ_{\max} 200) este datorită unor tranziții interzise între stări reprezentate prin aceleași structuri în proporții diferite. Benzile E de lungime de undă mică și extincție mare sînt datorite unor tranziții permise, de la starea fundamentală la stări cu sarcini despărțite, în care electronii sînt repartizați într-o mare măsură după formulele III a, b, c etc. ; aceste tranziții sînt de același tip cu tranzițiile N→V ale olefinelor.

Prin *conjugarea a doi cromofori benzenici*, cum este cazul la bifenil (I, pag. 276), apare în spectru o bandă K de intensitate mare, la λ_{\max} cca. 2515 Å și ϵ_{\max} 18 000. Această bandă este datorită unei tranziții ducînd la structuri dipolare cu distanță mare între sarcini (bandă de conjugare bifenilică) (totodată banda B, de intensitate joasă, a benzenului, dispăre) :



În *p*-multifenilii efectul acesta de conjugare crește cu numărul nucleelor aromatice. În *m*-multifenilii, unde o conjugare chinoidă de acest fel nu este posibilă, λ_{\max} rămîne practic constant cînd crește numărul nucleelor aromatice, dar intensitatea absorbției crește considerabil (v. tabela 28).

Prin conjugarea cromoforului benzenic cu cromoforul C=C, apar benzi de intensitate mare, datorite unor tranziții la structuri dipolare, de ex. :

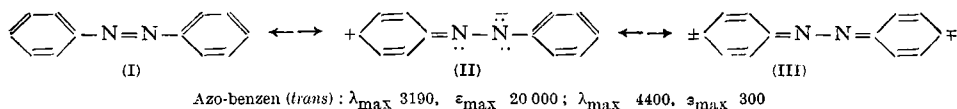


Aceste benzi sînt situate la lungimi de undă mai mici decît benzile K ale polienelor aciclice cu același număr de duble legături. Astfel, stirenul absoarbe la lungime de undă mai mică decît hexatriena (pag. 562). Grupa fenil este echivalentă, în ce privește deplasarea benzii de absorbție spre vizibil, cu 1 1/2 legături C=C alifaticе. Aceasta se explică, în mod natural, prin stabilitatea mare a nucleului benzenic.

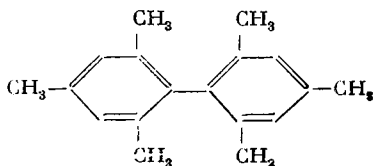
Prin conjugarea cromoforului benzenic cu alți cromofori simpli se observă, ca și în exemplele de mai sus, apariția unor benzi de conjugare de intensitate mare (benzi K); totodată apar însă și benzi de intensitate joasă și lungimi de undă mai mari, datorite, într-un mod neclarificat încă bine, unor tranziții la care participă electronii neparticipanți ai atomilor ce compun cromoforii respectivi :



Un exemplu interesant este azo-benzenul, (I), care prezintă o bandă de intensitate mare (K) datorită unei tranziții la un ion dipolar (II sau III) și o bandă de intensitate mică (probabil o tranziție N→T, la un biradical neformulat aici) :



Efecte de împiedicare sterică. Coplanaritatea cromoforilor conjugați poate fi împiedicată prin introducerea unor substituenți voluminoși, în anumite poziții. O dată cu aceasta dispar și efectele optice datorite conjugării. Așa de ex., la hexametil-bifenil, coplanaritatea inelelor fiind împiedicată de grupele metil din pozițiile *orto* (v. I, pag. 26), banda de conjugare de la 2515 Å lipsește, iar spectrul acestei substanțe este mult asemănător cu al mesitlenei :



Asemenea efecte de împiedicare a conjugării prin substituenți voluminoși, inclusiv a conjugării între nuclee aromatice și grupe auxocrome (v. mai departe), au fost decelate în spectrele multor alți compuși, printre care și unii coloranți. Spectrele electronice constituie un mijloc deosebit de sensibil pentru a recunoaște atât conjugarea cât și împiedicarea sterică a conjugării, căci conjugarea este mai puternică în stările excitate decât în starea fundamentală, așa că inhibarea ei poate fi mai bine observată.

Sisteme cromofore cu conjugare $p-\pi$. Grupe auxocrome. 1. Înlocuirea unui atom de hidrogen, la un cromofor, printr-un atom de halogen, O, N, S etc., produce o deplasare batocromă a spectrului de absorbție, după cum se poate vedea din tabelele 29 și 30, pentru cromoforul etenic și cromoforul benzenic.

Tabela 30

Influența auxocromilor asupra cromoforului benzenic
(în apă, cu puțin metanol)

X =	C_6H_5-X					
	Benzi E			Benzi B		
	λ_{max} Å	ϵ_{max}	$\Delta\lambda$	λ_{max}	ϵ_{max}	$\Delta\lambda$
H	2000	8000	—	2560	250	—
Cl	2100	8000	100	2635	190	75
HO	—	—	—	2700	1 450	140
CH_3O	2195	9500	195	2690	1 480	130
H_2N	2300	8000	300	2800	1 430	240
$(CH_3)_2N$	2510	14000	510	2999	2 300	430

Tabela 29

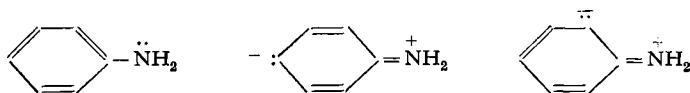
Influența auxocromilor asupra cromoforului etenic

X =	$CH_2=CH-X$		
	λ_{max} Å	ϵ_{max}	$\Delta\lambda$
H	1750	15 000	—
Cl	1850	10 000	100
OCH_3	1900	10 000	150
SCH_3	2280	8 000	530
$N(CH_3)_2$	2280	10 000	530

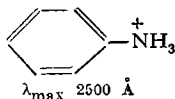
Substituenții a căror influență este redată în tabelele de mai sus (Cl, HO, NH_2 , NR_2) sînt tocmai auxocromii teoriei clasice (pag. 553).

În unele cazuri, deplasarea benzii de absorbție produsă de un auxocrom este chiar mai mare decât aceea ce rezultă din conjugarea a doi cromofori între ei. Astfel vinil-amina și sulfura de vinil (tabela 29) absorb la lungime de undă mai mare decât butadiena.

2. Acțiunea auxocromilor se datorește unei conjugări a electronilor lor neparticipanți, cu electronii π ai cromoforului (conjugare $p-\pi$), de ex. în cazul anilinei :

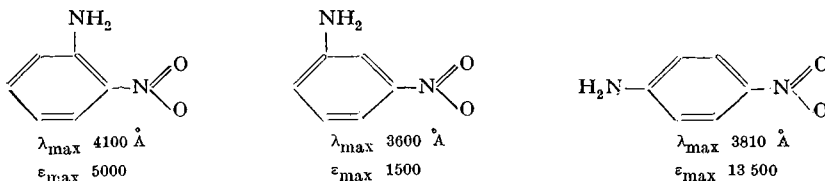


Dacă se blochează perechea de electroni neparticipanți ai substituentului, efectul acesta de conjugare dispăre. Astfel anilina, în soluție de acid sulfuric, absoarbe practic la aceeași lungime de undă ca benzenul nesubstituit :

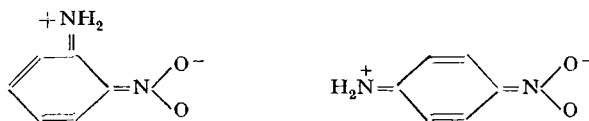


La fel α -naftil-amina prezintă, în soluție acidă, un spectru mult asemănător cu al naftalinei. (Privitor la blocarea, prin formare de sare, a auxocromilor din coloranți, v. pag. 579).

3. Poziția auxocromului, în molecula unui cromofor, este esențială pentru acțiunea sa batocromă. Vom menționa, ca exemplu, numai spectrele celor trei nitro-aniline (soluții în apă) :



După cum se vede, acțiunea auxocromă a grupeii NH_2 este mai puternică în *orto* și în *para* decît în *meta*. Aceasta se explică prin posibilitatea *o*- și *p*-nitro-anilinelor de a trece în forme chinoide, cu sarcini despărțite, în timp ce în *m*-nitro-anilină grupele NH_2 și NO_2 acționează independent asupra cromoforului benzenic (una prin efect $+E$, alta prin efect $-E$) :



La *o*-nitro-anilină maximumul benzii de absorbție este situat în regiunea vizibilă a spectrului ; la ceilalți doi izomeri numai o porțiune a benzii de absorbție trece de marginea vizibilului (v. mai sus). În soluție acidă, nitro-anilinele se transformă în cationii $\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH}_3^+$; spectrele acestor trei cationi sînt aproape identice între ele și cu al nitro-benzenului.

4. Conjugarea p - π , pe care se bazează efectul produs de auxocromi (v. mai sus), este cu atît mai puternică cu cît electronii neparticipanți ai auxocromului sînt mai „disponibili”, cu cît au un efect $+E$ mai mare. O disponibilitate mai mare a electronilor p echivalează însă cu o bazicitate mai mare. Aceasta explică vechea observație conform căreia puterea auxocromilor crește cu bazicitatea lor.

Astfel, într-o serie de coloranți trifenil-metanici, cu cele trei poziții *para* ocupate cu trei grupe auxocrome identice, culoarea variază cu natura grupeii auxocrome în modul următor :

—OH	—OCH ₃	—NH ₂	—N(CH ₃) ₂	—NHC ₆ H ₅
galben (Aurină)	portocaliu (Metil-aurină)	roșu-carmin (Fucsină)	violet (Cristal-violet)	albastru (Albastru de anilină)

După cum se vede, în această serie de coloranți, culoarea este cu atît mai închisă cu cît grupa auxocromă este mai bazică. O singură excepție se observă la albastrul de anilină. Acest colorant absoarbe la lungime de undă mai mare decît cristal-violetul, deci grupa $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ este mai puțin bazică decît grupa $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. Efectul puternic produs de grupa $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}$ se datorește unei conjugări între C_6H_5 și N, datorită căreia se lungeste sistemul polenic conjugat al cromoforului și este deci de altă natură decît efectul produs de ceilalți cromofori.

Despre influența auxocromilor asupra coloranților, v. pag. 576.

Influența conjugării σ - π . Introducerea unui substituent alchil, la un cromofor $C=C$, $C=O$, benzen etc. produce o deplasare batocromă a benzilor de absorbție, mai slabă decât aceea a auxocromilor tipici, dar totuși apreciabilă (cca. 50 Å pentru fiecare grupă alchil). Astfel la 3-octenă (cu două grupe alchil la cromoforul etenic), λ_{\max} este deplasat cu 100 Å spre lungimi de undă mai mari față de etenă (v. tabela, pag. 559). De asemenea spectrul toluenului conține o bandă cu λ_{\max} 2620 Å și ϵ_{\max} 300, corespunzând benzii de la 2550 Å a benzenului.

Efectul acesta, de mare importanță practică, este atribuit de obicei unei hiperconjugări a electronilor σ din legăturile $C-H$ cu electronii π ai dublelor legături (I, pag. 53), dar nu este exclus și un efect inductiv al grupelor alchil asupra electronilor π ai dublelor legături.

În cromoforii etenici izolați printr-o singură grupă CH_2 , de tipul :



se observă un efect de deplasare spre vizibil și de intensificare al maximumului benzii de absorbție, care se datorește probabil unei conjugări π - σ - π .

Sisteme cromofore ionice. S-a arătat mai sus că prezența unui singur cromofor nesaturat $C=C$, $C=O$ etc. în moleculele unui compus, determină o absorbție la lungimi de undă mici. Spectrele respective conțin, în general, două tipuri de benzi: *a.* benzi de intensitate mare, datorite unor tranziții electronice între stări fundamentale esențialmente neionice și stări excitate în care predomină structuri cu distribuție dipolară a electronilor π (tranziții $N \rightarrow V$, permise; *spectre de transfer de sarcină*, după Mulliken); *b.* benzi de intensitate mică, dar de lungime de undă mai mare, datorite unor tranziții cu energie mică produse de decuplarea electronilor π ai dublelor legături (*tranziții $N \rightarrow T$* , interzise).

Prin conjugarea cromoforilor nesaturați între ei (conjugare π - π) ei își pierd individualitatea și dau naștere unor noi benzi de absorbție unitare (benzi de conjugare) la lungimi de undă mai mari decât benzile cromoforilor respectivi izolați. Cromoforii nesaturați se mai pot conjuga și cu grupe conținând atomi O, N etc., donori de electroni (grupe cu efect $+E$ sau grupe auxocrome; conjugare p - π) și sînt influențați chiar de grupe alchil (conjugare σ - π), ceea ce are de asemenea drept urmare o deplasare

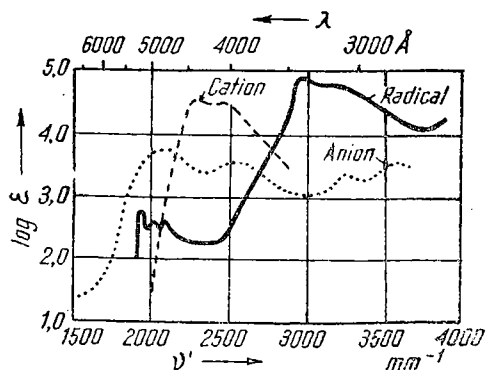
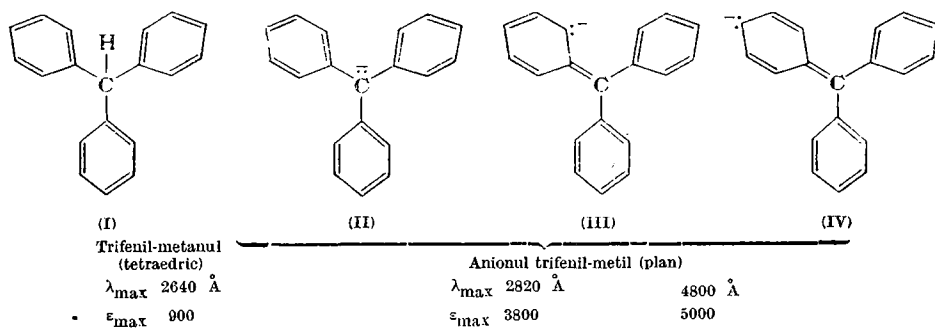


Fig. 44. Spectre de absorbție ale radicalului, cationului și anionului trifenil-metil.

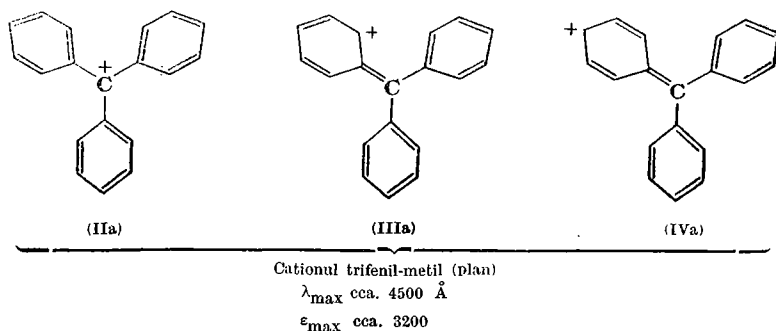
spre lungimi de undă mai mari și o intensificare a benzilor de absorbție. Absorbția are deci loc la lungimi de undă cu atât mai mari (energia tranzițiilor electronice este cu atât mai mică) cu cât sistemul conjugat al cromoforului este mai extins, cu cât contribuie un număr mai mare de structuri limită la molecula reală hibridizată.

Sistemele cromofore descrise mai sus, care pot fi numite *sisteme cromofore neionice*, nu sînt singurele posibile. Introducerea unei sarcini electrice permanente, într-un asemenea sistem, produce o schimbare profundă a spectrului, manifestîndu-se prin apariția de benzi noi la lungimi de undă mari, de obicei în vizibil.

Un exemplu simplu este anionul trifenil-metil (I, pag. 522), care are o culoare mult mai închisă decât trifenil-metanul din care provine prin pierderea unui proton (v. fig. 44). În timp ce în trifenil-metan (I), cele trei nuclee benzenice se comportă ca niște cromofori izolați, așa că spectrul acestei hidrocarburi este mult asemănător cu al toluenului, (λ_{\max} 2620 Å, ϵ_{\max} 300), în anionul trifenil-metil, perechea de electroni nu rămâne localizată la atomul central (II) ci printr-un fenomen de conjugare poate apărea în toate pozițiile *orto* și *para* ale nucleelor benzenice. Anionul trifenil-metil este deci un hibrid de rezonanță, rezultat din contribuția unei structuri (II), a șase structuri de tipul (III) și a trei structuri de tipul (IV) (în afară de structurile limită normale ale nucleelor benzenice). Structurile de tipul (III) și (IV) conțin sisteme polienice conjugate mai extinse decât (II). Un asemenea spectru a fost numit *spectru de rezonanță a sarcinii* (Mulliken, 1939); cromoforii respectivi pot fi numiți *cromofori ionici*:



Exact aceeași situație se întâlnește la cationul trifenil-metil (I, pag. 380), care poate fi considerat ca un hibrid de rezonanță a zece structuri de tipul:



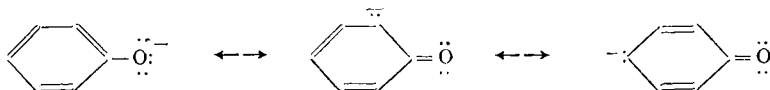
În sistemele cromofore ionice de acest fel, trecerea de la starea fundamentală la starea excitată nu comportă o separare de sarcini, ca la cromoforii neionici, ci numai o distribuție diferită a electronilor între diferitele stări posibile reprezentate prin structurile (II), (III) și (IV). Ne putem imagina (printr-o simplificare drastică) că structurile (III) și (IV) contribuie în mod mai substanțial la starea excitată decât la starea fundamentală. Diferențele

de energie între stările energetice reprezentate prin aceste structuri fiind mici, benzile de absorbție apar în spectru la lungimi de undă mari. Tranzițiile respective sînt însă tranziții permise cu probabilitate mare, de aceea coeficientul de extincție are valori foarte mari.

Halocromie. S-a observat încă de mult că numeroși compuși își închid culoarea cînd se transformă în ioni (cationi sau anioni). Fenomenul a fost numit *halocromie* (de la halos = sare, chromos = culoare).

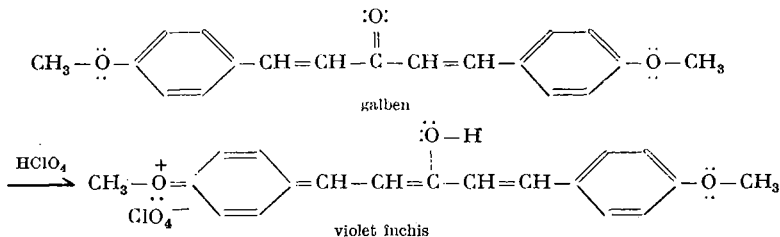
Se produce o închidere a culorii ori de cîte ori prin formarea unei sări se măresc posibilitățile de conjugare ale cromoforului. (Cînd aceasta nu este cazul, nu are loc o închidere a culorii; v. de ex. deschiderea culorii la trecerea anilinei în sulfatul ei, pag. 568). Următoarele exemple vor ilustra acest fenomen.

Prin transformarea fenolului în ionul de fenoxid, banda sa cu λ_{\max} 2700 Å este deplasată la 2900 Å. În ionul de fenoxid conjugarea electronilor p ai oxigenului cu electronii π ai nucleului este mai puternică decît în fenolul liber sau, altfel spus, grupa $-\text{O}^-$ este un auxocrom mai puternic decît grupa $-\text{OH}$:



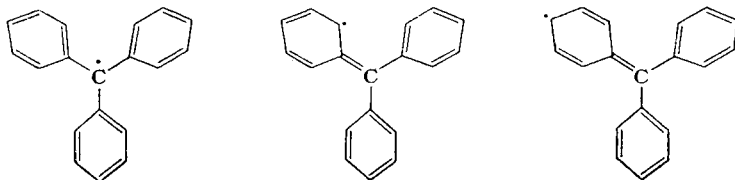
La nitro-fenoli, fenomenul este și mai accentuat, căci prin formare de săruri apare culoare vizibilă (pag. 15). Mulți coloranți fenolici își închid culoarea cînd trec în fenoxizi (v. hidroxi-chinonele, pag. 561; auramina, pag. 526).

Cetonele formează cu acizii tari (HCl , HClO_4 , H_2SO_4 etc.) la temperaturi joase, compuși cristalizați (de ex. $(\text{CH}_3)_2\text{CO} \cdot \text{HBr}$; p.t. -4°) ce disociază la încălzire. Cetonele formează de asemenea cu compuși deficienți în electroni (sau acizi generalizați ca AlCl_3 , SnCl_4 , SbCl_5 etc.), complexi cristalizați. Sărurile și complexii de acest fel ai cetoneilor α, β -nesaturate sînt de multe ori colorate (P. Pfeiffer). Fenomenul este și mai accentuat cînd sînt prezente și grupe auxochrome, cum este cazul la dimetoxi-dibenziliden-acetonă:



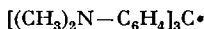
După cum se vede, prin formarea sării nu numai se lungeste sistemul polenic conjugat, dar devine posibilă apariția unui spectru de rezonanță a sarcinii, de un tip care va fi discutat mai departe, de ex. la coloranții cianinici.

Cromofori radicalici. Radicalul trifenil-metil conține un electron nepereche, care poate ocupa diferite poziții într-un sistem conjugat (v. și formularea din I, pag. 369):



Radicalul trifenil-metil (plan)	
λ_{\max} 3300 Å	5120 Å
ϵ_{\max} 8900	16

Spectrele acestor radicali conțin benzi de lungime de undă mare ce determină culoarea în vizibil (*spectre de rezonanță a electronului*). Cum aceste spectre nu implică deplasarea unei sarcini, ele sînt provocate de tranziții interzise, comparabile cu tranzițiile $N \rightarrow T$, și de aceea benzile respective au intensitate mică. Caracteristică pentru cromoforii radicalici este insensibilitatea la auxocromi. Astfel, radicalul liber al cristal-violetului :



are aceeași culoare galbenă ca radicalul trifenil-metil. Spectre de acest tip se mai întîlnesc la metal-cetili (I, pag. 361) și la semichinone (pag. 511).

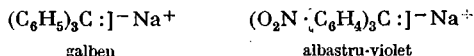
Cromoforii radicalici sînt fără însemnătate practică spre deosebire de cromoforii ionici ce apar în nenumărați coloranți.

Clasificarea coloranților. 1. Compușii numiți în mod curent coloranți pot fi clasificați după structura lor chimică sau după comportarea lor în procesul de colorare (v. pag. 476). De asemenea se poate încerca o clasificare a coloranților după natura sistemului cromofor pe care îl conțin. Din acest punct de vedere, aproape toți coloranții utilizați în tehnică se încadrează în una din următoarele două clase : A. *Coloranți cu sistem cromofor ionic* sau B. *Coloranți cu sistem cromofor neionic*.

Din prima clasă fac parte : coloranții trifenil-metanci, indofenolii, indaminele, coloranții azinici și acridinici, coloranții cianinici etc. În cea de-a doua se numără : coloranții azoici, hidroxi-chinonici, indigoidele, coloranții antrachinonici de cadă, porfirinele și ftalocianinele. Primii se caracterizează prin spectre de rezonanță a sarcinii, cei din urmă prin spectre de transfer de sarcină (tranziții $N \rightarrow V$, ducînd la benzi K de intensitate mare).

2. Coloranții din clasa A pot fi derivați (formal), aproape fără excepție, de la *cationi* ai hidrocarburilor și aceasta atît în cazul cînd ionul colorant respectiv este un cation (ca de ex. în cazul pararozanilinei) cit și atunci cînd este un anion (ca la fenoltaleină) (v. mai departe pag. 58c). Nu se cunosc decît puțini coloranți derivînd de la anioni ai hidrocarburilor, cum este de ex. trifenil-metilul sodat.

Privitor la acest compus din urmă este de remarcat că prin introducere de grupe NO_2 , în pozițiile *para* ale nucleelor sale benzenice, culoarea se închide și se intensifică mult :



Totodată stabilitatea ionului negativ crește ; în timp ce trifenil-metilul sodat este hidrolizat imediat de către apă, alcool etc., derivatul nitric este stabil în soluție apoasă.

Pentru descrierea influenței grupeii nitro, în cazuri de acest fel, s-a creat, mai de mult, termenul de *antiauxocrom*.

Din clasa aceasta face parte de ex. colorantul *auranția*, sarea de amoniu a hexanitrodifenilaminei (astăzi părăsit).

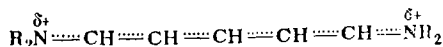
3. Clasificarea coloranților în două grupe, prin derivare de la două tipuri diferite de sisteme cromofore de bază, se referă numai la natura ionică sau neionică a sistemului cromofor, nu și la grupele ionice, de ex. SO_3^- etc., care pot fi introduse în moleculele lor și care de multe ori sînt fără influență asupra culorii (din cauză că nu se conjugă cu sistemul cromofor). Aceste grupe pot avea însă o mare importanță pentru fixarea colorantului pe fibră (v. și pag. 476).

Coloranți cu sistem cromofor ionic. 1. *Coloranți azometinici și cianinici*. Cea mai simplă clasă de coloranți de acest tip sînt *coloranții azometinici* sau *polimetinici* (W. König, 1922). Aceștia sînt compuși dintr-un

număr impar de grupe CH formînd o catenă cu doi auxocromi la margine. Distribuția electronilor p și π , în cationul unui asemenea colorant, poate fi reprezentată prin două formule, cu sarcina la una sau la cealaltă din margini ($R=H$ sau CH_3):

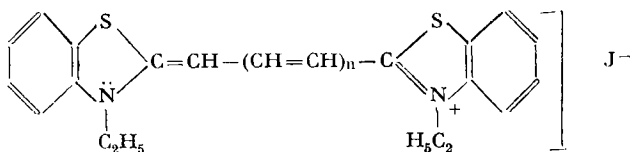


Aceste două formule sînt echivalente, stările electronice pe care le reprezintă au aceeași energie. (Alte distribuții electronice posibile în acești ioni, de ex. acelea cu sarcina pozitivă la grupele CH ale catenei, contribuie mult mai puțin la starea reală a moleculei decît stările cu sarcini marginale.) Sisteme electronice ce pot fi reprezentate prin asemenea formule cu sarcini marginale se numesc, în mecanica cuantică, „degenerate”. Sarcina este egal distribuită între cele două grupe auxocrome marginale. Situația aceasta poate fi reprezentată, în mod foarte adecvat, printr-o singură formulă de tipul :



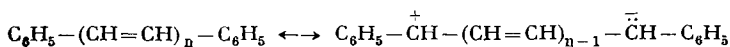
O caracteristică a sistemelor cromofore de acest tip este că energia stării excitate nu diferă mult de a stării fundamentale, tranziția electronică neimplicînd o separare de sarcini, ca la cromoforii neionici, ci numai o distribuție diferită a electronilor mobili între diferitele stări posibile. Din cauza aceasta energia de tranziție este mică ; absorbția are loc la lungime de undă mare.

Tipul acesta de absorbție a luminii este diferit de acela din sistemele polienice neionice. Lungirea catenei polienice prin introducerea unei grupe $C=C$, produce un efect batocrom mult mai puternic la coloranții cu cromofor ionic, decît la polienele neionice ; apoi, la coloranții ionici, efectul batocrom al introducerii unei grupe $C=C$ în catenă este independent de lungimea catenei polienice. Pentru exemplificare vom alege o serie de *coloranți cianinici*, care diferă de coloranții azometinici numai prin faptul că auxocromii marginali fac parte din inele heterociclice (în exemplul ales aici, din inele benzotiazolice) :



După cum se vede din curbele de absorbție reproduse în fig. 45, introducerea unei grupe $C=C$, în catena polienică, deplasează banda de absorbție spre roșu, în mod uniform, cu cca. 1000 Å.

Pentru comparație vom examina absorbția luminii în hidrocarburi din seria *difenil-polieneilor*, în care tranziția duce la structuri cu sarcini despărțite :



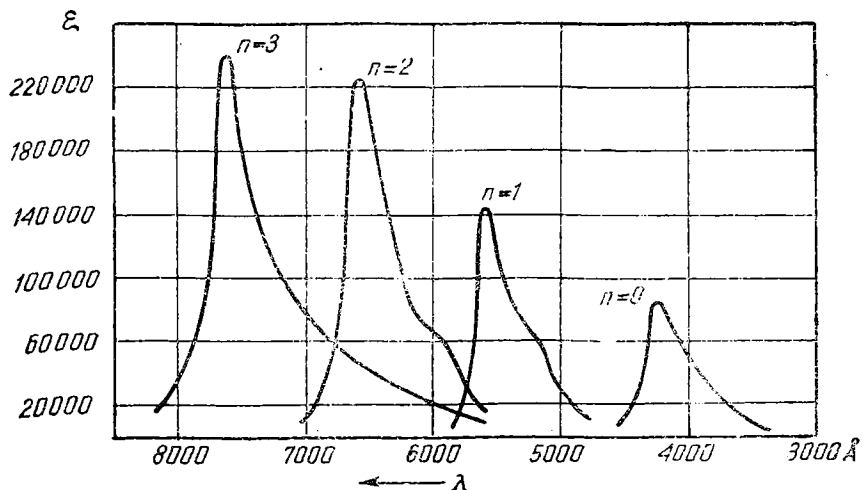


Fig. 45. Spectrele de absorbție ale seriei de coloranți cianinici formulați la pag. 726.

Spectrele de absorbție ale citorva termeni ai acestei serii sînt redatăe în tabela 31.

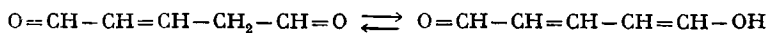
Tabela 31

Spectrele de absorbție ale difenil-polieneilor

$n=$	Compusul	λ_{\max} Å	ϵ_{\max}	$\Delta\lambda$
1	Stilben (<i>trans</i>)	3 060	24 000	—
2	Difenil-butadienă	3 340	40 000	280
3	Difenil-hexatrienă	3 580	75 000	240
4	Difenil-octatetraenă	3 840	86 000	260
5	Difenil-decapentaenă	4 030	94 000	190
6	Difenil-dodecahexaenă	4 200	113 000	170
7	Difenil-tetradecapentaenă	4 350	135 000	150

După cum se vede, la difenil-poliene lungirea catenei cu o grupă C=C deplasează banda de absorbție cu valori ($\Delta\lambda$) mai mici decît la coloranții cianinici, iar aceste deplasări sînt cu atît mai puțin pronunțate cu cît n este mai mare, tinzînd spre o limită (*serie convergentă*); la coloranții cianinici, după cum s-a arătat mai sus, adăugarea unei grupe C=C deplasează banda cu o valoare constantă și mare (*serie neconvergentă*; Brooker; G. Schwarzenbach).

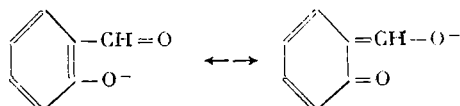
Coloranții azometinici pot fi considerați ca modele simple ale tuturor coloranților cu sistem cromofor ionic. Se cunosc și coloranți de tipul acesta („coloranți alifatici”) cu atomi de oxigen drept grupe marginale. Un exemplu simplu este *aldehida glutaconică* un compus tautomer, instabil, ce se obține din piridină prin deschiderea inelului (v. „Piridina”, pag. 709).



Aldehida glutaconică formează o sare de sodiu galbenă, al cărei anion poate fi reprezentat prin formule analoge cu ale azometinelor :



Aldehida glutaconică poate fi considerată ca un model simplu al coloranților cu cromofor ionic, acizi. La fel și fenoxidul galben al aldehidei salicilice (v. pag. 336) :



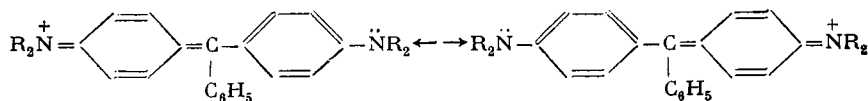
2. *Coloranți trifenil-metanici*. Prin introducerea unui auxocrom NR_2 ($\text{R}=\text{CH}_3$) în poziția *para* a unuia din nucleele benzenice ale cationului trifenil-metil (pag. 571), se ajunge la *ionul de fucson-îmoniu galben* (v. și pag. 527) :



Ion de dimetil-fucson-îmoniu
 λ_{max} 4800 Å ; ϵ_{max} cca. 16 000

Sistemul cromofor din ionul de dimetil-fucson-îmoniu este diferit de acela din cationul trifenil-metil, care are un orbital neocupat. Sistemul cromofor al ionului de fucson-îmoniu este cel chinonic (cu o contribuție conjugativă slabă a celor două grupe fenil).

Clorhidratul de dimetil-fucson-îmoniu nu este încă ceea ce se numește un colorant, căci intensitatea absorbției sale este mică. *Abia prin introducerea unui al doilea auxocrom se ajunge la un colorant adevărat, verdele malachit :*



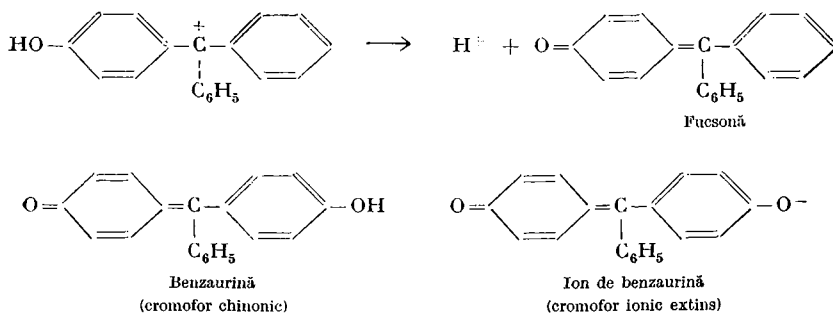
Verde malachit
 λ_{max} 6100 Å ; ϵ_{max} cca. 80 000

Sistemul cromofor al verdei malachit cuprinde două inele benzenice și este deci mult mai lung decât acela din ionul de fucson-îmoniu. Acest sistem cromofor este analog aceluia din coloranții azometinici și cianinici : un sistem polienic conjugat cu doi auxocromi marginali.

Se poate înțelege acum incapacitatea vechii teorii chinoide a coloranților de a „explica” culoarea numai cu ajutorul cromoforilor chinonici (v. pag. 553). Așa de ex., baza lui Homolka (pag. 527) are o culoare mult mai deschisă și mai puțin intensă decât sarea colorantă corespunzătoare, parafucsina, fiindcă în această bază, cromoforul chinoid nu se conjugă ionic cu auxo-

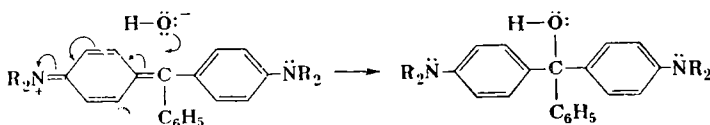
cromii NH_2 din celelalte inele. Din aceeași cauză, derivații chinoizi, neionizați, ai fenolftaleinei au culoare mai deschisă și mai puțin intensă decît formele ionice (v. pag. 580).

În mod similar se pot deriva coloranții trifenil-metanici acizi (pag. 533) de la cationul trifenil-metil :



După cum se vede, auxocromul HO conduce la coloranți acizi, iar auxocromul NR_2 la coloranți bazici ; sistemul cromofor este însă, în ambele cazuri, același. Așa se explică închiderea culorii în seria fucsonă, benzaurină, aurină (la coloranții cu cromofor anionic acționează batocrom grupele NO_2 , după cum s-a arătat mai sus).

La coloranții trifenil-metanici, electronii π ai sistemului cromofor sînt distribuiți, aproape în întregime, conform formulelor indicate mai sus pentru verdele malachit (pag. 576), cu sarcina repartizată uniform între atomii de azot marginali. Reactanții nucleofili puternici, cum este ionul hidroxil, HO^- , pot produce însă deplasări de electroni, legîndu-se covalent la atomul de carbon central al moleculei (efect E_d). Așa se explică formarea bazelor carbinolice (pag. 527) :



Odată cu suprimarea sarcinii ionice și întreruperea conjugării sistemului cromofor, dispăre și culoarea compusului în vizibil ; baza carbinolică absoarbe numai în ultraviolet.

3. *Influența simetriei moleculei asupra absorbției luminii.* Spectrul verdei malachit prezintă, alături de un maxim la 6100 Å, un al doilea maxim pronunțat, în vizibil, la 4300 Å (făcînd abstracție de un al treilea maxim în ultraviolet ; v. fig. 46). După o teorie a lui G.N. Lewis și M. Calvin (în al cărui detaliu nu intrăm) fenomenul acesta este determinat de geometria moleculei colorantului (care după cum s-a mai spus este plană). Banda cu lungimea de undă cea mai mare (numită în această teorie banda α) s-ar datori unui sistem electronic oscilant

orientat în sensul axei celei mai lungi a moleculei și incluzând cei doi auxocromi; banda mai puțin intensă și cu λ_{\max} mai mic (y) este produsă de un sistem oscilant perpendicular pe cel dintâi. În cristal-violet, cu molecule simetrice, cele două tipuri de absorbție se contopesc. Spectrul

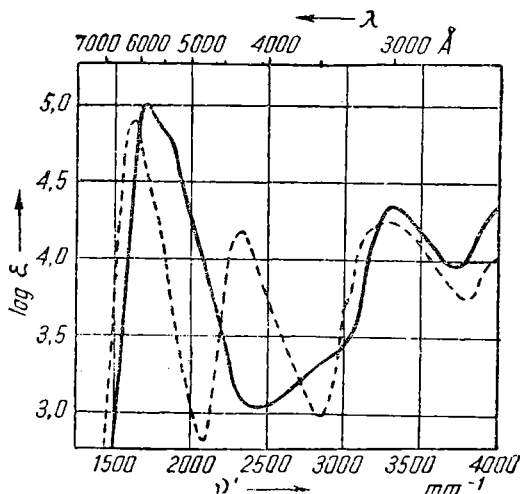
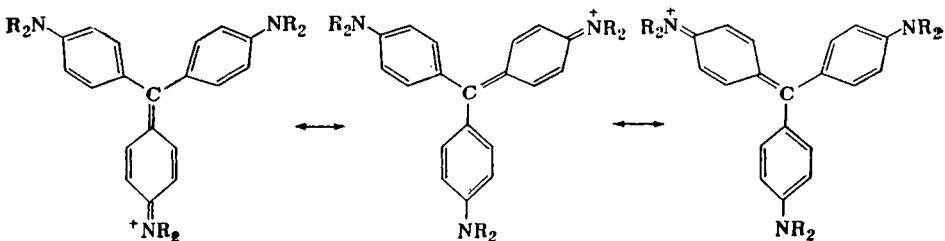
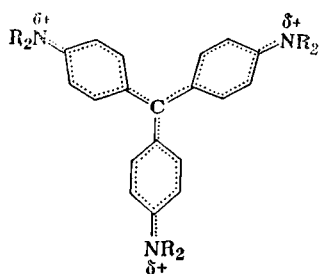


Fig. 46. Spectrele de absorbție ale coloranților: verde malachit (-----) și cristal-violet (——).

cristal-violetului conține o singură bandă în vizibil, de intensitate mare. Repartiția simetrică a electronilor π , în molecula cristal-violetului, este cel mai bine reprezentată prin trei scheme limită echivalente ($R = \text{CH}_3$):



Aceeași repartiție electronică se poate exprima și printr-o singură formulă :

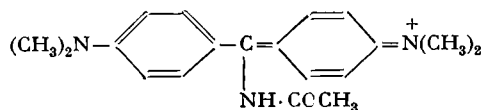


• Cristal-violet
 λ_{\max} 5900 Å : ϵ_{\max} cca. 100 000

Simetria perfectă a moleculei cristal-violetului mai are și un alt efect asupra spectrului de absorbție, anume λ_{\max} a benzii din vizibil este situată la lungime de undă mai mică decât banda corespunzătoare a verdelui malachit (culoarea este mai deschisă). Fenomenul este datorit unei degenerescențe mecanic-cuantice mai avansate a sistemului electronic conjugat în cristal-violet față de verdele malachit, ceea ce determină o stabilizare a moleculei, adică o micșorare a energiei nivelului fundamental, în timp ce nivelul stării excitate este aproximativ același în ambii coloranți. Energia de tranziție este deci puțin mai mare în cristal-violet decât în verdele malachit.

Dacă se înlocuiește, în ionul colorant al cristal-violetului, una din grupele NH_2 prin alt auxocrom, de ex. prin OCH_3 , simetria moleculei este desființată. Spectrul acestui compus prezintă două maxime, unul din ele la lungime de undă puțin mai mare decât λ_{\max} a cristal-violetului, întocmai ca spectrul verdelui malachit. De aceea colorantul acesta este verde.

Culoarea mult mai deschisă a *auraminei*, în comparație cu a colorantului lui Michler (pag. 525), se datorește întreruperii conjugării sistemului cromofor principal, din moleculă, prin introducerea grupe NH_2 , donoare de electroni, la mijlocul acestui sistem. În auramină, grupa „auxocromă” NH_2 nu amplifică conjugarea cromoforului, ci o inhibă, prin electronii ei neparticipanți ce intervin în sistem (micșorează sarcina pozitivă a auxocromilor marginali). Acest efect dispăre însă, dacă se blochează electronii neparticipanți ai grupe NH_2 printr-un efect de conjugare; auramina acilată este albastră :



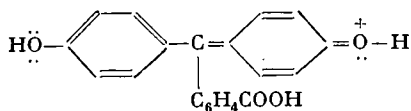
4. *Acțiunea grupelor auxocrome, în coloranții trifenil-metanici*, poate fi pusă în evidență într-o experiență simplă. Dacă se acidulează o soluție apoasă de cristal-violet cu un acid tare, unul din auxocromi este scos din funcțiune prin formare de sare și apare culoarea verdelui malachit. Adăugarea de mai mult acid blochează și al doilea auxocrom și se obține culoarea galbenă deschisă a sării de dimetil-fucson-imoniu. Alcalinizând soluția se observă aceleași virări de culoare, în sens invers (comportare ca indicator).

Un fenomen similar se observă la *verdele-metil*, un colorant (astăzi părăsit) obținut din cristal-violet, prin metilare cu CH_3Cl la una din grupele $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$. Aceasta se transformă în grupa cuaternară $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$, desființându-se astfel acțiunea ei auxocromă (v. pag. 518). Sub acțiunea căldurii (de ex. a fierului de călcat asupra unei stoffe vopsite) se produce o degradare Hofmann a grupe $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+$ și se regenerează grupa $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$; totodată reapare culoarea violetă.

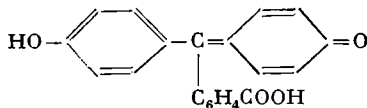
5. *Influența acidității mediului*. S-a menționat, în mai multe locuri, fenomenul de schimbare a culorii anumitor coloranți, în funcție de pH -ul soluției (pag. 498 și paragraful precedent). Toți coloranții care arată asemenea virări de culoare în funcție de aciditatea mediului sînt coloranți cu sistem cromofor ionic.

Interesant este faptul că prin acidulare sau alcalinizare foarte puternică, dincolo de scara obișnuită a pH -ului (pH 1—14), se produc de asemenea virări caracteristice de culoare. Acestea se datoresc formării de săruri sau intrării de ioni HO^- în moleculă, după cum se poate vedea din

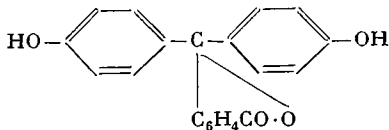
modificările de culoare și de structură, suferite de fenolftaleină, în soluții de diferite acidități (G. Schwarzenbach, 1937) :



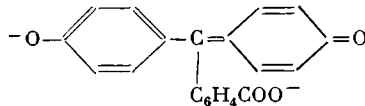
(A) Oranj-brun, H_2SO_4 conc.
(cation)



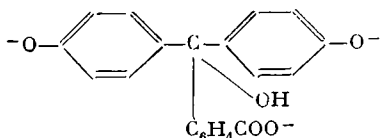
(B) Roz palid, HCl 9–12 N
(chinonă, neionizată ; ester metilic cunoscut, v. pag.534).



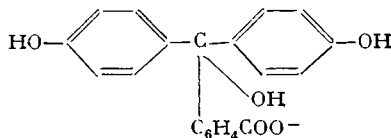
(C) Incolor
 pH 1–8
(lactonă)



(D) Roșu-violet intens
 pH 8–12
(anion bibazic ; anion monobazic,
cu HO fenolic și COO^- , probabil nu poate exista).



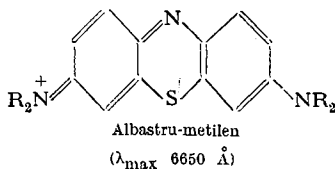
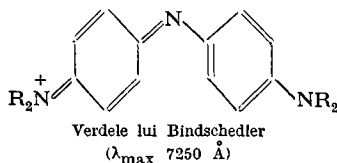
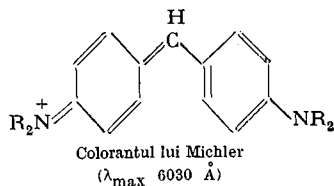
(E) Incolor, NaOH conc.
(anion tribazic al carbinolului)



(F) Incolor
din (E) prin neutralizare cu CH_3COOH , la 0° (anion
monobazic al carbinolului) trece în lactona (C) la încălzire slabă.

După cum se vede, formele colorate intens (A) și (D) au sisteme cromofore simetrice, cu sarcina egal repartizată între atomii marginali. Forma (B) este colorată slab, fiind o chinonă neionizată (de tipul bazei lui Homolka). În mediu neutru se formează ușor lactona, în mediu puternic bazic forma carbinolică, ambele incolore prin intreruperea conjugării sistemului cromofor.

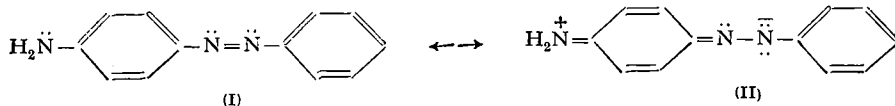
6. Înlocuirea unei grupe CH, în catena polienică, printr-un heteroatom. Efectul ciclizării. Verdele lui Bindschedler (pag. 508) se deosebește de colorantul lui Michler (pag. 525), prin înlocuirea grupei CH centrale cu un atom de azot. Această înlocuire are un efect batocrom puternic, explicabil prin electronegativitatea azotului, mai mare decât a carbonului (N fiind mai atrăgător de electroni, mărește sarcina pozitivă a auxocromilor marginali).



Trecerea de la verdele lui Bindschedler la albastrul-metilen deschide, pe de altă parte, mult, culoarea. Acest efect hipsochrom este datorit atomului de sulf, fixat de sistemul cromofor conjugat, care micșorează, prin electronii săi neparticipanți, sarcina pozitivă a auxocromilor marginali (efect similar cu al grupei NH₂ în auramină). Coloranții fenazinici (cu grupe NH sau NC₆H₅, în locul atomului S din albastrul-metilen; v. pag. 519) au nuanțe și mai deschise (roșii), din cauza efectului + E mai puternic al azotului, în comparație cu al sulfurii.

Coloranți cu sistem cromofor neionic. Varietatea imensă a structurilor coloranților din această clasă nu permite o clasificare după o schemă simplă. Absorbția luminii în acești coloranți este determinată de tranziții electronice permise (N → V) în sisteme conjugate extinse (v. pag. 563). Aceste sisteme sînt sensibile la acțiunea auxocromilor, într-un mod similar cu cel observat la coloranții cu sistem cromofor ionic (pag. 569 și 579).

Acțiunea auxocromilor apare deosebit de clar la coloranții azoici. Culoarea portocalie a azo-benzenui este datorită unei benzi de intensitate mică în vizibil (λ_{max} 4400 Å; v. fig. 47). Afară de aceasta azo-benzenui mai arată o absorbție de intensitate mare în ultraviolet (λ_{max} 3200 Å). La *p*-nitro-azobenzen, cromoforul NO₂, introdus în poziția *para*, determină prin conjugare o ușoară deplasare spre roșu, spectrul păstrîndu-și însă alura generală. La *p*-amino-azobenzen (I) auxocromul NH₂ din poziția *para* produce o deplasare imensă a benzii de intensitate mare, pînă în vizibil. Închiderea și intensificarea culorii sînt produse de conjugarea *p*- π , ducînd la o repartitie a electronilor în sensul formulei (II) :



În *p*-hidroxi-azobenzen (v. fig. 47), auxocromul HO produce un efect similar, dar mai slab; banda de intensitate mică nu este încă complet acoperită.

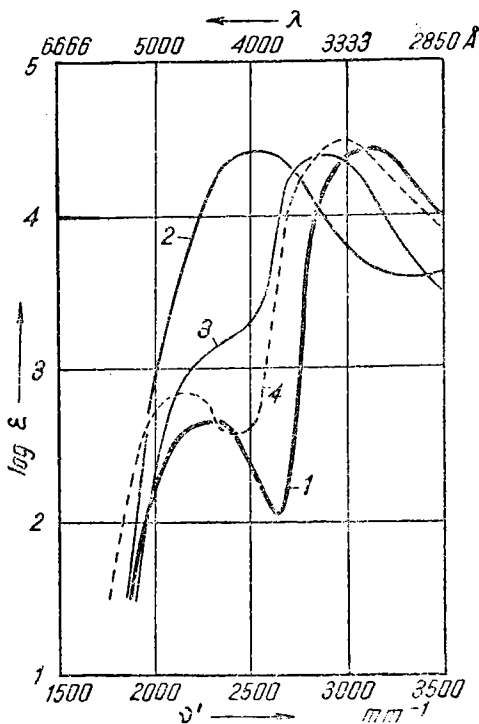
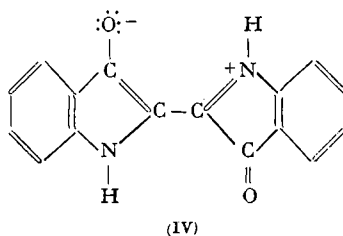
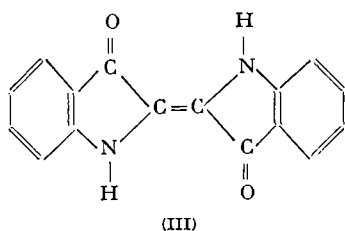


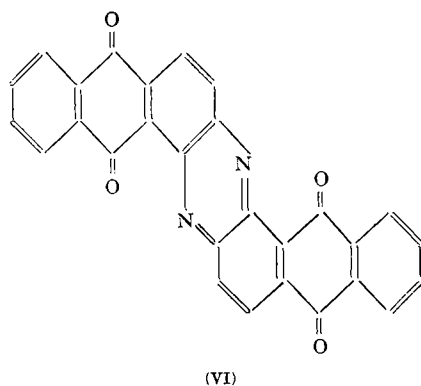
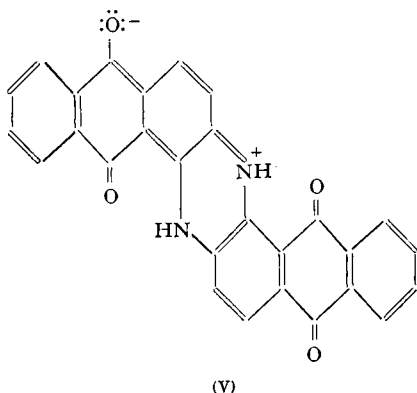
Fig. 47. Spectrele de absorbție ale azobenzenului și ale unor derivați substituiți ai săi :
 1. Azobenzen; 2. *p*-Amino-azobenzen; 3. *p*-Hidroxi-azobenzen; 4. *p*-Nitro-azobenzen.

La coloranții de cadă, relațiile între structură și culoare au fost studiate mai puțin. Se admite că absorbția luminii în *indigo* (pag. 647) duce de la starea fundamentală, în care repartiția electronilor corespunde într-o mare măsură structurii (III), la stări excitate în care predomină distribuții electronice conform unor structuri de tipul (IV) și poate altele similare :



Structura (IV), cu o legătură simplă în locul dublei legături din poziția centrală a moleculei, explică ușurința mare a izomerizării *cis* → *trans* la indigo (v. pag. 650).

La fel culoarea închisă a *albastrului-indantren* (v. formula pag. 546) se datorește repartiției electronilor conform unei formule (V) și a altora similare. Contribuția grupelor NH la culoare reiese și din faptul că *diantrachinonazina* (VI) (obținută din albastru-indantren prin dehidrogenare cu hipoclorit) are o culoare mult mai deschisă, verde-gălbuie.



Influența dizolvantului asupra culorii. În timp ce spectrul coloranților cu cromofor ionic nu variază decît puțin cu natura dizolvantului (dar în schimb suferă transformări discontinue în funcție de aciditatea mediului, v. pag. 579), la coloranții cu cromofori neionici se observă variații considerabile, continue, ale culorii (λ_{\max}) cu natura dizolvantului.

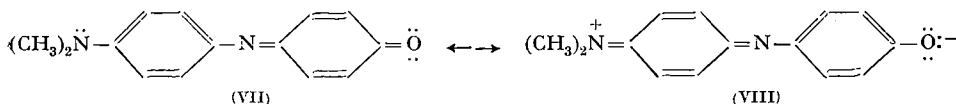
Un exemplu îl constituie colorantul indofenolic (o indoanilină, v. pag. 507) *albastru-fenol* (VII). Variația absorbției acestui colorant în diferiți dizolvanți este redată în tabela 32.

T a b e l a 32

Absorbția colorantului albastru-fenol în dife:riți dizolvanți

Dizolvant	Constantă dielectrică la 20°	Prima bandă de absorbție λ_{\max} Å
Apă	80	6680
Metanol	34	6120
Acetonă	21	5820
Ciclohexan	2	5520

După cum se vede, deplasarea benzii de absorbție (λ_{\max}), cind se trece de la un dizolvant foarte polar, cum este apa (cu constanta dielectrică cea mai mare) la un dizolvant nepolar cum este ciclohexanul, este de 1100 Å; culoarea virează de la verde albastrui la roșu purpur. În amestecuri de dizolvanți se obțin deplasări intermediare ale benzii de absorbție:



Un fenomen întru totul analog a fost observat la *indigo*, după cum rezultă din datele tabelii 33. Cea mai mare lungime de undă se observă la colorantul solid, căci în această stare fiecare moleculă este înconjurată de alte molecule puternic polare de colorant. Cea mai mică lungime de undă se observă în vaporii de indigo, în care moleculele izolate scapă de orice influență imediată.

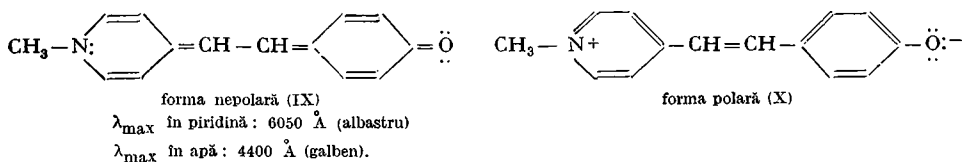
Conform teoriei (I, pag. 111), forma nepolară (III) este puțin influențată de un dizolvant polar, în timp ce la forma dipolară (betainică) (IV), interacțiunea va fi puternică, prin formarea de legături ion-dipol cu moleculele dizolvantului. Prin aceste legături, forma dipolară se stabilizează, energia ei scade. Urmează de aici că prima stare excitată, la care forma (IV) aduce o contribuție mai mare decât la starea fundamentală (în care predomină forma III), este stabilizată mai mult decât aceasta, nivelul ei de energie scade mai mult sub influența unui dizolvant polar decât nivelul stării fundamentale. Energia tranziției electronice este astfel micșorată; absorbția are loc la lungimi de undă cu atât mai mari, cu cât dizolvantul este mai polar.

T a b e l a 33

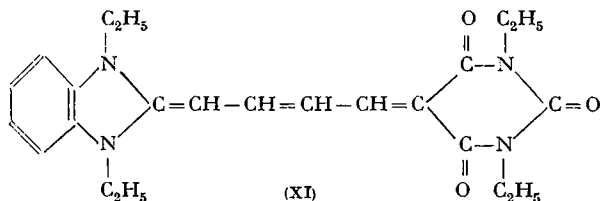
Absorbția indigoului în dife:riți dizolvanți

Dizolvant	Constantă dielectrică la 20°	Prima bandă de absorbție λ_{\max} Å
Solid	—	6780
Anilină	7,3	6300
Acid acetic	6,4	6159
Cloroform	5,0	6048
Xilen	2,4	5909
Vapori la 320°	(1)	5460

Deosebit de interesant este faptul că la unii coloranți din această clasă forma nepolară (IX) este mai stabilă decât forma polară (X). Aici absorbția este mai puternică în dizolvanții nepolari (sau slab polari de ex. în piridină; constantă dielectrică 12) decât în apă (Brooker):



Fenomenul acesta, al deplasării „anormale” a benzii de absorbție cu polaritatea dizolvanțului, este deosebit de accentuat la *coloranții merocianinici* („parțial cianinici”; neionici, cu cromofor nepolar) (Brooker; Chipriarov). Unii dintre acești coloranți se caracterizează printr-un moment electric neobișnuit de mare, ceea ce dovedește contribuția predominantă a formei dipolare la starea fundamentală, în concordanță cu rezultatul cercetării spectrale. La merocianina (XI) s-a măsurat $\mu = 17,7$ D, cel mai mare moment electric observat pînă acum la o moleculă organică neionică (se formulează aici numai forma nepolară):



Cercetările acestea prezintă un mare interes teoretic fiindcă dovedesc realitatea formelor dipolare, deosebite de cele nepolare numai prin locul unor perechi de electroni (structuri limită de rezonanță) și confirmă astfel deplasările de electroni prevăzute de teorie.

PARTEA V

COMBINAȚII HETEROCICLICE CU CARACTER AROMATIC

În capitolele precedente au fost descrise numeroase combinații conținând un heteroatom, și chiar mai mulți, într-un ciclu. Vom aminti eterii ciclici ai glicolilor, cum sînt oxidul de etilenă și dioxanul (I, pag. 409—410), anhidridele și imidele ciclice ale acizilor dicarboxilici (I, pag. 651 și 685), aminele secundare ciclice (I, pag. 450), lactonele (II, pag.120), monozaharidele (II, pag.216) etc.

Heteroatomii mai frecvent întîlniți sînt oxigenul și azotul, dar se cunosc cicluri conținând și alte elemente, de ex. sulf, seleniu, fosfor, arsen, siliciu și metale, dintre acelea care se leagă de carbon prin covalențe.

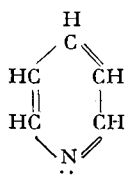
Compușii heterociclici de tipul menționat nu se deosebesc în mod esențial, în ce privește comportarea chimică, de compușii aciclici cu structură analogă. Ca și în clasa cicloparafinelor se cunosc în număr mai mare și sînt mai stabili compușii heterociclici cu inele de cinci și de șase atomi, ceea ce se datorește faptului că unghiurile de valență ale heteroatomilor menționați nu diferă mult de unghiul de valență al carbonului. Eterii ciclici se aseamănă, în comportarea lor chimică, cu eterii aciclici, la fel și anhidridele, imidele și lactonele. Din această cauză, este justificată tratarea compușilor heterociclici de acest tip împreună cu compușii aciclici, cu structură și comportare similară.

Există însă o altă categorie de combinații heterociclice, mai sărace în hidrogen, care se deosebesc mult, prin însușirile lor, de toate celelalte combinații ciclice și aciclice și care se aseamănă mai degrabă, prin stabilitatea și reacțiile lor, cu benzenul și derivații săi. Acești *compuși heterociclici cu caracter aromatic* au o comportare chimică atît de caracteristică, încît tratarea lor separată este neapărat necesară. Numeroși reprezentanți ai acestei clase sînt produși naturali sau sintetici, de cea mai mare importanță practică.

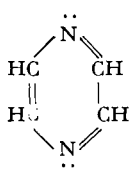
Structura și caracterul chimic general al combinațiilor heterociclice.

1. Singurii heteroatomi care se întîlnesc în combinațiile heterociclice cu caracter aromatic sînt azotul, oxigenul și sulfurul. Acestea sînt singurele elemente, afară de carbon, capabile de a forma duble legături și deci de a lua parte la construcția unor inele aromatice.

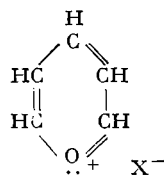
Compușii heterociclici cu caracter aromatic au inele de șase atomi sau de cinci atomi. În cele dintâi, un heteroatom sau mai mulți înlocuiesc grupe CH din molecula benzenului, de ex. :



Piridină

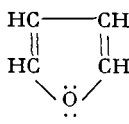


Pirazină

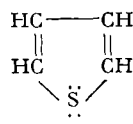


Sare de piriliu

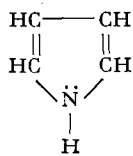
Neașteptat este faptul că și unele combinații heterociclice cu inele de cinci atomi de carbon pot de asemenea avea caracter aromatic, uneori foarte pronunțat :



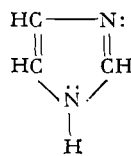
Furan



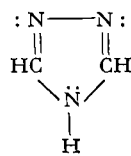
Tiofen



Pirrol

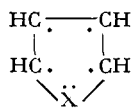


Imidazol

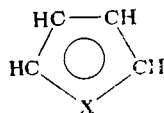


1,3,4-Triazol

După cum s-a arătat în alt loc (I, pag. 257 și II, pag. 343), starea aromatică este determinată de prezența a șase electroni π într-un ciclu. Acest *sextet aromatic* este realizat, în compușii heterociclici cu cicluri de cinci atomi, prin participarea a doi electroni p ai heteroatomului, împreună cu patru electroni π ai dublelor legături. Cei șase electroni contribuie în mod egal la popularea celor trei orbitali moleculari extinși (aromatici) ai inelului. Această repartiție a electronilor nelocalizați se poate reprezenta prin formule de tipul următor (v. și pag. 346) :



sau mai bine :



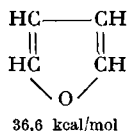
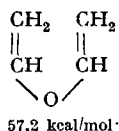
În compușii heterociclici aromatici cu cicluri de cinci atomi, delocalizarea perechii de electroni a heteroatomului este atât de completă încât acesta rămâne cu o sarcină parțială pozitivă, cu toate că, în toate celelalte combinații, atomii de O, N și S sînt mai electronegativi decît carbonul. Măsurători de momente electrice confirmă, de ex. la pirrol ($\mu = 1,8$ D), polaritatea pozitivă a atomului de azot, prevăzută de teorie (Sutton, 1952).

În compușii aromatici cu cicluri de șase atomi, cum sînt piridina, pirazina, pirimidina etc., sextetul aromatic este constituit din trei perechi de electroni π , la fel ca în benzen. Azotul fiind mai electronegativ decît carbonul (adică mai atrăgător de electroni, din cauza sarcinii sale nucleare mai mari) se produce o deplasare generală a electronilor din nucleu înspre atomii de azot ai ciclului. Momentul electric considerabil, ce ia naștere astfel (2,2 D la piridină) are polul negativ la atomul de azot și are deci orientare opusă aceleia din ciclurile de cinci atomi. Repartiția diferită a electronilor, în ciclurile de cinci și de șase atomi, explică deosebirile marcate ce se observă în comportarea lor chimică, de ex. între pirrol și furan de o parte și piridină de alta.

Nu se cunosc compuși heterociclici aromatici cu inele de șapte atomi, comparabili cu tropona și ionul de tropiliu (pag. 34). Asemenea inele probabil nici nu sînt posibile cu heteroatomii donori de electroni, ca O, N și S, dar ar putea eventual exista cu atomi deficienți în electroni ca borul.

2. Stabilitatea aromatică se măsoară prin *energia de conjugare* (energie de rezonanță, I, pag. 252). Aceasta a fost determinată din căldurile de ardere, găsindu-se, la inelele fundamentale, următoarele valori: furan 22 kcal/mol; pirol 24 kcal/mol; tiofen 28 kcal/mol; piridină 23 (după alte date 40 kcal/mol).

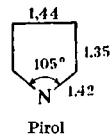
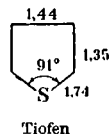
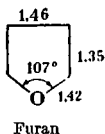
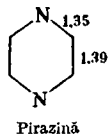
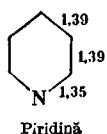
Energia de conjugare poate fi determinată și din căldurile de hidrogenare (determinate exact de G. B. Kistiakowsky; v. I, pag. 206). La divinil-eter și furan au fost găsite următoarele călduri de hidrogenare:



de unde rezultă, prin diferență, o energie de conjugare de 20,6 kcal/mol pentru furan.

Dintre cei trei compuși cu cicluri de cinci atomi, menționați mai sus, furanul are caracterul aromatic cel mai puțin pronunțat, iar tiofenul cel mai pronunțat, în concordanță cu succesiunea energiilor de conjugare.

3. *Distanțele interatomice* determinate experimental pledează de asemenea pentru o conjugare de tip aromatic (legăturile simple, din formulele convenționale, fiind găsite mai scurte, iar legăturile duble mai lungi decît legăturile de același tip din molecule fără conjugare). Inelele heterociclice aromatice au structură plană. Următoarele dimensiuni au fost măsurate prin metoda difracției electronilor (Schomaker și Pauling, 1939):



În ciclurile de șase atomi, legăturile C—C au aceeași lungime ca în benzen, iar legăturile C—N sînt mult mai scurte decît în moleculele neconjugate. De asemenea, și în pirol, distanțele CN sînt mult mai scurte decît în moleculele neconjugate, ceea ce arată că legăturile CN au un caracter pronunțat de dublă legătură (I, pag. 256). Remarcabil este unghiul de valență al sulfului din tiofen, de 91°, egal cu acela din hidrogenul sulfurat. Aceasta dovedește slaba hibridizare a legăturilor atomului de sulf (v. I, pag. 51).

4. *Bazicitatea heteroatomilor.* a. Reactivitatea heteroatomilor din compușii heterociclici cu caracter aromatic diferă mult de reactivitatea acelorași atomi în compuși similari aciclici sau ciclici nearomatici. În special este caracteristică *bazicitatea scăzută* a acestor atomi. Astfel piridina ($K = 5,6 \cdot 10^{-10}$) este o bază de cca. trei milioane de ori mai slabă decît hexahidropiridina sau piperidina ($K = 1,6 \cdot 10^{-3}$; v. I, pag. 453; comparați cu anilina). Bazicitatea grupei NH prin pirol este încă și mai mică,

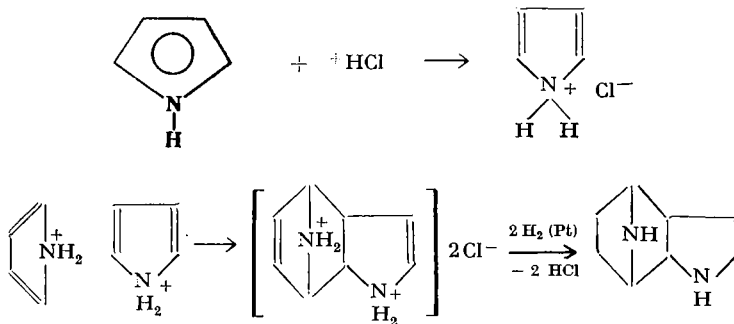
așa încît practic nici nu poate fi pusă în evidență prin metodele curente (tratată cu acizi tari, pirolul se polimerizează; acest fenomen nu este străin de bazicitatea grupei NH, după cum se va arăta mai jos). Pirolul este pe de altă parte un acid slab, formînd săruri cu metalele puternic electropozitive.

De asemenea este slab bazic tiofenul care, spre deosebire de tioeterii alifatici, nu formează săruri de sulfoniu și nu dă un sulfoxid prin oxidație (I, pag. 418 și 420). În schimb imidazolul, care conține doi atomi de azot în ciclu, este mult mai bazic decît pirolul și formează un clorhidrat cristalizat fără să se polimerizeze.

Bazicitatea scăzută a pirolului se datorește implicării electronilor neparticipanți ai heteroatomului în conjugarea aromatică a ciclului (pag. 586 și pag. 611); prin această electronii atomului de azot sînt mai puțin disponibili decît într-o amină alifatică, pentru a lega un proton și a forma cu acesta o sare oniu. Bazicitatea scăzută a piridinei este surprinzătoare la prima vedere căci, după cum se va arăta mai departe (pag. 599), densitatea de electroni la azotul din piridină este mărită, prin deplasarea electronilor π înspre acest atom, grație efectului său inductiv atrăgător de electroni. Bazicitatea scăzută a piridinei se datorește hibridizării, de un tip deosebit, a azotului în acest compus (și în azine).

Atomul de azot din piridină contribuie cu un orbital p nehibridizat la conjugarea aromatică a ciclului, întocmai ca o grupă CH din benzen (v. I, pag. 254). Cealți trei orbitali ai azotului, dintre care unul este ocupat de perechea de electroni neparticipanți, se află deci în starea de hibridizare sp^2 . Un asemenea orbital are o proporție mai mare de componentă s , decît orbitalul ocupat de electronii neparticipanți într-o amină alifatică, de ex. trimetil-amina (sp^3). Orbitalii s avînd un nivel de energie mai scăzut decît orbitalii p , electronii din orbitalii hibridizați cu o proporție mărită de s sînt legați mai puternic de nucleu și bazicitatea atomului de azot respectiv este astfel micșorată. Din aceeași cauză, atomul de azot din nitrili (cu electronii neparticipanți într-un orbital sp) este încă și mai slab bazic, iar molecula N_2 nu este bazică de loc (electronii neparticipanți aflîndu-se în acest caz într-un orbital s pur).

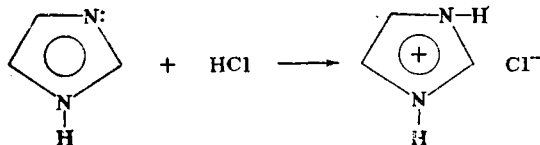
b. Polimerizarea pirolului sub influența acizilor tari se explică fără îndoială în modul următor. Prin formarea sării, conjugarea aromatică este desființată. Sarea ce la naștere conține două duble legături adevărate, conjugate, analoge aceloră din ciclopentadienă. Ca și aceasta, cationul pirolului se polimerizează prin sinteză dien (R. Robinson):



Pentru a confirma această interpretare s-a efectuat polimerizarea pirolului, în acid acetic în condițiile unei hidrogenări catalitice (H₂ și Pt), obținîndu-se un derivat hidrogenat al indolului cu o punte NH, așa cum s-a formulat mai sus (C.D. Nenițescu și V. Ioan, 1950).

Prin formarea sării de potasiu, conjugarea aromatică a pirolului nu este turburată. De aceea această sare este stabilă.

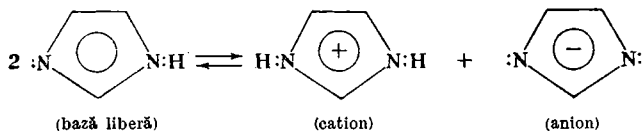
c. Spre deosebire de pirol, imidazolul își păstrează conjugarea aromatică neschimbată, atunci când formează un cation cu un acid tare :



d. *Asocierea moleculară a azollilor.* Pirolul se deosebește și în alte proprietăți fizice și chimice de imidazol și de alți azoli. Astfel este surprinzătoare marea deosebire între punctele de fierbere, deși acești compuși au practic aceeași greutate moleculară :

	Pirol	Imidazol	1,3,4-Triazol	Tetrazol
P.f.	130°	256°	260°	subl.
P.t.	lichid	90°	121°	156°

Prin determinări de greutate moleculară în dizolvanți nepolari s-a stabilit că imidazolul este puternic asociat (în apă este însă monomer, din cauza solvătării). Asociația s-ar putea datori unor legături de hidrogen. Explicația aceasta nu este însă complet satisfăcătoare știut fiind că legăturile de hidrogen între NH și N sunt slabe. O altă interpretare, deosebit de interesantă, se bazează pe faptul că imidazolul este simultan o bază relativ tare și un acid slab ; este deci posibilă o autoprotoliză (I, pag. 165) o moleculă cedind un proton care este acceptat de o altă moleculă (W. Hückel, 1952), ceea ce la imidazol se poate reprezenta astfel :

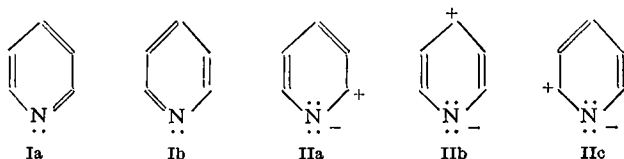


Atît anionii cît și cationii azollilor, astfel formați, au structură mai simetrică decît bazele libere corespunzătoare, ceea ce permite o repartiție mai uniformă a electronilor π (v. un caz similar la guanidină, I, pag. 722) ; ionii conțin deci un sistem electronic mai stabil decît baza liberă. Ionizarea de acest tip a fost pusă în evidență în mod clar prin spectre infraroșii (W. Otting, 1956). În soluții concentrate, în dizolvanți nepolari, se formează asociații de mulți anioni și cationi, uniți cap la cap în șiruri lungi ; în soluții mai diluate, aceste agregate sînt alcătuite dintr-un număr mai mic de ioni. Interpretarea aceasta concordă cu faptul că, în soluție concentrată, momentul electric al imidazolului este 6,2 D, dar scade cînd se diluează soluția, la 3,8 D. Această teorie a ionizării intramoleculare explică în mod simplu o altă proprietate importantă, *tautomeria azollilor*, după cum se va arăta în alt loc (pag. 661 și 670).

Rolul jucat de grupa NH în asociația azollilor se poate vedea și din faptul că N-alkil-imidazolii au puncte de fierbere mult mai scăzute decît imidazolul însuși. Astfel N-metil-imidazolul fierbe la 198°, iar N-amil-imidazolul, a cărui greutate moleculară este aproape de două ori aceea a compusului de bază, fierbe totuși mai jos decît acesta (245°).

5. *Comportarea chimică. a.* Pe baza mării asemănări structurale dintre piridină și benzen se poate prevedea o mare asemănare în comportarea chimică a acestor două substanțe. După cum se știe, reacțiile cele mai caracteristice ale benzenului, acelea care determină caracterul aromatic, sînt reacțiile de substituție electrofilă (I, pag. 266). Experiența arată că piridina reacționează și ea după acest mecanism (nitrare, sulfonare,

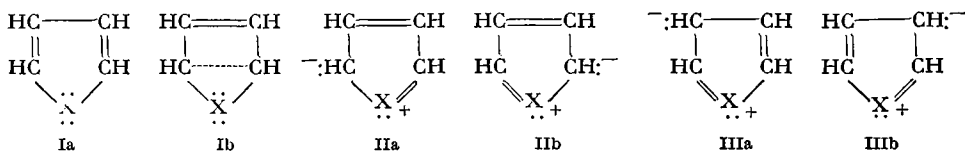
halogenare, v. pag. 701) însă considerabil mai încet decât benzenul. Cauza acestei diferențieri rezidă fără îndoială în electronegativitatea mult mai mare a azotului, în comparație cu a carbonului. Aceasta determină o scădere generală a densității electronilor din nucleu (prin efect inductiv $-I$) și o scădere selectivă a densității de electroni în pozițiile α , α , γ (efect de conjugare $-E$). Repartiția electronilor în piridină este reprezentată în esență prin structuri Kekulé de tip I, la care se adaugă structuri cu sarcini despărțite de tip II :



După cum se vede, pozițiile din nucleul piridinei mai puțin sărăcite în electroni sînt pozițiile β , ceea ce se confirmă prin experiență, substituțiile electrofile producîndu-se tocmai în aceste poziții. Pe de altă parte pozițiile α și γ , cu densitate de electroni scăzută, sînt accesibile reacțiilor de substituție nucleofilă. Comportarea aceasta amintește întru totul pe a nitro-benzenului, în care grupa nitro produce un efect atrăgător de electroni asemănător (v. pag. 16 și 98)

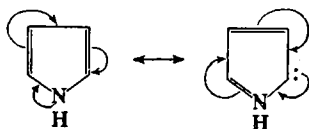
Inerția piridinei în reacțiile de substituție electrofilă este accentuată de faptul că majoritatea acestor reacții se efectuează într-un mediu puternic acid (nitrarea, sulfonarea), în care piridina este conținută sub forma ionului de piridiniu, rezultat din fixarea unui proton la azot. În acest ion, efectul electrostatic atrăgător de electroni al atomului de azot este mult mărit prin sarcina ionică pozitivă.

b. În compușii heterociclici cu cicluri de cinci atomi, repartiția electronilor este mult deosebită de aceea din ciclurile de șase atomi, de ex. din piridină. S-a arătat mai sus că în ciclurile de cinci atomi, heteroatomul are polaritate pozitivă. Repartiția electronilor în aceste cicluri se poate reprezenta printr-o serie de scheme sau structuri limită, cum sînt cele de mai jos. Structurile Ia și Ib corespund celor două structuri ale butadienei (I, pag. 54). Pe de altă parte structurile dipolare IIa, b și IIIa, b, care provoacă o creștere a densității de electroni la atomii de carbon ai ciclului, contribuie în mod substanțial la repartiția electronilor în moleculă (în timp ce în benzen și chiar în piridină, structurile dipolare, în starea fundamentală, sînt neglijabile) :



Este deci de așteptat ca acești compuși cu cicluri de cinci atomi să dea deosebit de ușor reacții de substituție electrofilă la atomii de carbon ai ciclului, ceea ce experiența confirmă întru totul. Se mai poate prevedea că repartiția electronilor în nucleu are loc într-o proporție mai mare conform schemelor de tipul II decât a schemelor de tipul III, fiindcă, în structurile de tipul II, cele două sarcini despărțite, de semn contrar, sînt mai apropiate și travaliul consumat pentru despărțirea de sarcini este mai mic decât la structurile de tipul III. Este deci de așteptat ca substituția electrofilă să aibă loc de preferință în cele două poziții α și, numai dacă acestea sînt ocupate, să aibă loc în pozițiile β , ceea ce iarăși se confirmă experimental.

După cum se vede, reprezentarea repartiției electronilor cu ajutorul schemelor de valență (în sensul teoriei rezonanței), permite o privire mai exactă a comportării moleculelor decât formularea mai sumară (în sensul teoriei orbitalilor moleculari) folosită mai sus (pag. 586) pentru pirol și imidazol. Acest sistem de formulare din urmă are însă avantajul de a scoate mai bine în evidență, atunci cînd este necesar, simetria moleculelor. O altă formulare posibilă este :



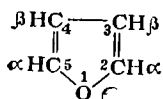
c. Studiul comportării chimice a compușilor heterociclici cu inele de cinci atomi simpli a arătat că proprietățile cele mai aromatice (comportarea chimică cea mai asemănătoare cu a benzenului) o are tiofenul. Dimpotrivă, furanul are în multe dintre reacțiile sale caracter nesaturat alifatic, iar pirolul prezintă un caracter aromatic reactiv, mult asemănător cu al fenolilor. În aceste deosebiri de reactivitate se recunosc deosebiri de electronegativitate ale heteroatomilor O, N și S. Oxigenul, cel mai electronegativ dintre aceste elemente, reține cel mai strîns electronii săi π ; în consecință, structurile limită II și III, de mai sus, contribuie mai puțin în hibridul de rezonanță al furanului decât în acela al tiofenului, în care sulful, mai puțin electronegativ, reține mai puțin strîns electronii săi.

În sistemele heterociclice cu doi heteroatomi mai intervin, în afară de electronegativitatea heteroatomilor, și unii factori constituționali. Astfel, pirazolul are un caracter aromatic mai pronunțat decât imidazolul, izomer cu el.

Mai este de remarcat că substituenții atrăgători de electroni (cu efecte $-I$ și $-E$) cum sînt grupele COOH , CO , NO_2 etc. accentuează caracterul aromatic și stabilizează nucleeele de care sînt legați. Prin micșorarea densității de electroni a nucleului, acești substituenți măresc participarea perechii de electroni a heteroatomului, la sextetul aromatic al ciclului (v. exemple la furan). Dimpotrivă, grupele OH și NH_2 (cu efecte $+E$) măresc densitatea de electroni din nucleu, accentuînd caracterul nesaturat și atenuînd pe cel aromatic. De aceea, hidroxi- și amino-derivații din seria furanului, tiofenului și pirolului sînt combinații nestabile.

I. INELE DE CINCI ATOMI, MONO-HETEROATOMICE

1. GRUPA FURANULUI



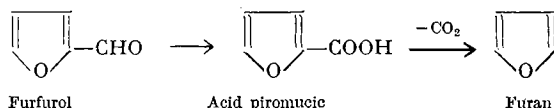
Furan

Furanul apare în cantități mici în fracțiunile volatile ale gudroanelor de la distilarea lemnului, împreună cu α -metil-furanul sau silvanul.

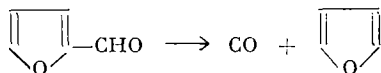
Nomenclatură. Pozițiile, în compușii heterociclici, se notează cu cifre, începând cu heteroatomul. În ciclurile cu mai mulți heteroatomi, numerotația începe cu unul din ei, în așa mod încât ceilalți să capete numerele cele mai mici posibile. Când heteroatomii nu sînt identici, se dă prioritate oxigenului, după care urmează sulfurul, apoi azotul.

În compușii mono-heteroatomici, pozițiile substituenților se notează și prin litere grecești, pozițiile echivalente fiind marcate cu aceleași litere.

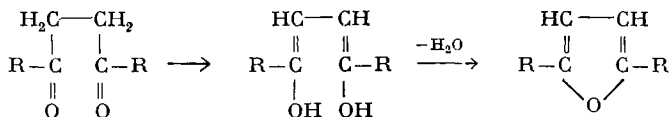
Metode de preparare. 1. Furanul se prepară prin decarboxilarea acidului piromucic (obținut din furfurool; v. mai departe). Decarboxilarea se efectuează prin distilare cu calce sodată sau cu o amină terțiară (chinolină) și o cantitate mică de cupru (la 220°):



2. De asemenea se obține furan prin decarbonilarea furfuroolului, la trecere, împreună cu vapori de apă, peste un catalizator de cromit de zinc, la 400° (Whitman, 1945):



3. O metodă generală pentru sinteza inelului furanic constă în încălzirea 1,4-dicetonelor cu acizi, clorură de zinc sau pentoxid de fosfor. Se formează derivați alchilați ai furanului:



Din acetonil-acetonă (pag. 73) se obține astfel 2,5-dimetil-furanul, iar din esterul diacetil-succinic (pag. 71) acidul 2,5-dimetil-3,4-furan-dicarboxilic. (Despre comportarea similară a unei 1,4-dialdehide, v. I. pag. 582).

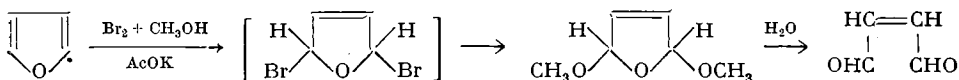
4. *Furfuroolul*, cel mai ușor accesibil dintre derivații furanului, se obține în cantități industriale din materiale bogate în pentozani (tărițe,

coceni, coji de semințe de floarea soarelui și de ovăz), prin încălzire cu acid sulfuric diluat (Doebereiner, 1832) (v. formularea reacției, pag. 224). Furfurotul (de la latinescul furfur = tărițe) a dat numele său întregii clase. Din furfurotul se obțin numeroși derivați furanici, după cum se va arăta în cele ce urmează.

Proprietăți. Reacții. 1. *Furanul* este un lichid incolor, cu p.f. 31°, și miros slab de cloroform. În apă este insolubil, se amestecă însă cu toți dizolvanții organici. Bazele nu au nici o acțiune asupra furanului; poate fi încălzit cu sodiu metalic fără să sufere vreo transformare. Acizii îl polimerizează însă repede transformându-l într-o pulbere amorfă și colorată, nedefinită. Furanul și derivații lui colorează în verde o sursă de brad, mușată în acid clorhidric (reacție a ligninei).

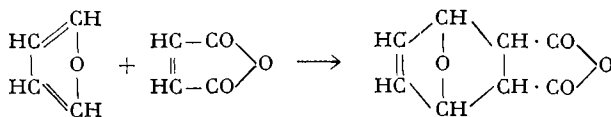
Furanul are un caracter chimic în parte nesaturat, în parte aromatic, căci dă atât reacții de adiție cât și reacții de substituție. Aceeași comportare o prezintă și omologii alchilați, ai furanului.

a. Furanul reacționează cu halogenii prin adiție în pozițiile 1,4. Produsul de adiție cu bromul, 2,5-dibrom-2,5-dihidrofuranul, nu poate fi izolat din cauza nestabilității sale. Dacă se efectuează adiția de brom în soluție de metanol, în prezență de acetat de potasiu, se obține 2,5-dimetoxi-2,5-dihidrofuranul, a cărui structură a fost dovedită prin hidroliză, o reacție care duce la aldehydă maleică (Clauson-Kaas, 1947):

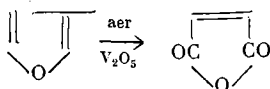


Prin clorurarea furanului cu Cl₂, în CH₂Cl₂, la -40°, se obține, prin substituție, un amestec de 2-clor-, 2,5-diclor-, 2,3,5-triclor- și tetraclor-furan.

b. O reacție de adiție caracteristică a furanului este *sinteza dien* cu filodiene reactive, de ex.:



c. Inelul furanic este sensibil față de agenții oxidanți. Furanul se autooxidează la aer, polimerizându-se totodată. Trecut în amestec cu aer, peste un catalizator de pentoxid de vanadiu, la 320°, furanul se transformă în anhidridă maleică:

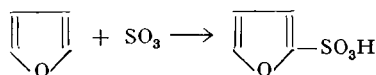


Furfurotul reacționează la fel, dînd de asemenea anhidridă maleică.

Inelul furanului se deschide în mod similar la tratare cu agenți oxidanți, chiar la temperatură joasă, de ex. cu acid azotic. Derivații

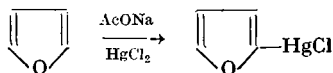
furanului cu substituenți atrăgători de electroni, ca CHO și COOH, sînt însă mai stabili față de agenții oxidanți (v. pag. 591).

d. Se cunosc puține reacții de substituție ale furanului simplu. Prin tratare cu aductul SO₃-piridină se obține acid furan-sulfonic (Terentiev, 1947) :



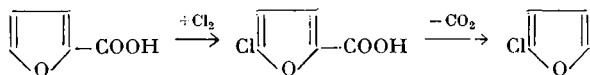
Alchilarea furanului prin metoda Friedel-Crafts și metode similare nu reușește, din cauza tendinței mari de rezinificare, atât a compusului inițial cît și a produșilor de reacție. Sinteza cetonelor după Friedel-Crafts poate fi însă efectuată în condiții blinde, cu anhidridă acetică și ZnCl₂ sau SnCl₄ drept catalizatori. Grupa acil intră în poziția α.

e. Furanul și derivații săi se mercuriază ușor, prin tratare cu acetat mercuric sau cu clorură mercurică, în prezență de acetat de sodiu (Gilman, 1933) :

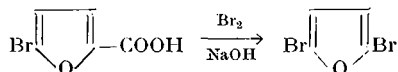


Cu exces de acetat mercuric se pot introduce mai multe grupe HgCl în moleculă.

2. *Halogeno-furani*. Comportarea furanului simplu față de halogeni a fost descrisă mai sus. Derivații monosubstituiți în poziția α ai furanului se obțin mai bine pornind de la acidul piromucic. Acesta se clorurează și se bromurează ușor, în poziția 5, iar acizii halogenați se decarboxilează prin încălzire cu pulbere de cupru în soluție de piridină :



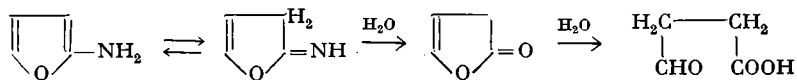
Acidul 5-brom-piromucic, obținut în mod similar, se transformă în 2,5-dibrom-furan, prin tratare cu brom în prezență de alcalii :



Compușii organo-mercurici ai furanului trec în halogeno-furani, prin tratare cu iod în iodură de potasiu, cu brom sau cu clorură de sulfuri în dizolvanți nepolari.

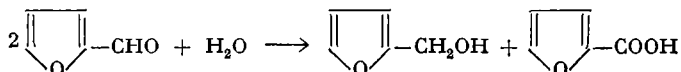
2-Iod-furanul reacționează cu magneziu metalic, în eter absolut, dînd un compus organo-magnezian.

Încercările de a prepara hidroxi- și amino-furani au arătat că acești compuși sînt foarte nestabili, din cauza tendinței de a trece în forme iminice, respectiv cetonice sau lactonice, de ex. :

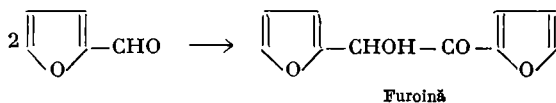


3. *Furfurotul, furfural, furfuraldehidă* este un lichid incolor, cu p.f. 161°. La aer se colorează galben și apoi brun, datorită unei rășini ce ia naștere prin autoxidare. Mirosul furfurolului seamănă cu al aldehydelor aromatice.

Reacțiile furfurolului sînt, de asemenea, mult asemănătoare cu ale aldehydelor aromatice. Prin oxidare furfurotul trece în *acid piromucic*, iar prin reducere în *alcool furfurilic*. Ambii acești compuși se formează și prin reacție Cannizzaro, la tratarea furfurolului cu hidroxizi alcalini concentrați :

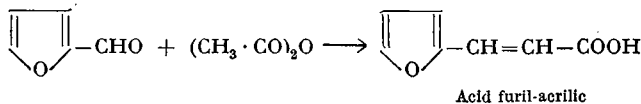


Sub influența catalitică a cianurii de potasiu, furfurotul suferă o condensare de tip benzoinic (I, pag. 568) și dă *furoina* :



Această hidroxi-cetonă trece, prin oxidare, în dicetona corespunzătoare, *furilul*. Încălzit cu hidroxizi alcalini, furilul suferă o transpoziție benzilică și dă *acidul furilic*, analog acidului benzilic (I, pag. 579).

Furfurotul poate lua parte, prin grupa sa aldehydică, la numeroase reacții de condensare. El reacționează, de ex., cu anhidridă acetică, în prezența acetatului de sodiu, potrivit schemei reacției Perkin (I, pag. 552) și dă *acidul furil-acrilic*, analog acidului cinamic :

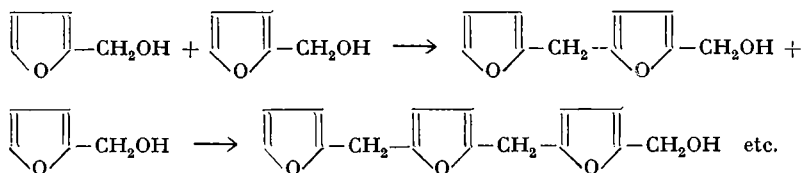


Furfurotul dă, în prezență de acid clorhidric sau acetic, produși de condensare intens colorați cu anilina (roșu), benzidina (albastru), xilidina (roșu), orcina și resorcina (albastru-violet). Aceștia servesc în determinarea analitică a furfurolului precum și a pentozelor din care provine acesta. Furfurotul servește, în mari cantități, ca dizolvant selectiv pentru rafinarea uleiurilor minerale și vegetale. De asemenea servește la fabricarea de rășini fenol-furfurolice, asemănătoare cu bachelita, și ca materie primă pentru alcool furfurilic, alcool tetrahidro-furfurilic, tetrahidro-furan și alți derivați. Prin oxidarea furfurolului cu clorat de sodiu, în soluție

apoasă, în prezență de săruri de vanadiu, se obține acid fumaric; oxidarea furfuroului în fază gazoasă, cu aer, peste pentoxid de vanadiu, duce la anhidridă maleică.

Alcoolul furfurilic, $C_4H_3O \cdot CH_2OH$, este un lichid incolor cu p.f. 170° , miscibil cu apa și cu dizolvanții organici uzuali în orice proporție. Se obține din furfurool prin hidrogenare cu un catalizator de cupru-crom-oxid, la 150° și la presiuni mari de H_2 . Deasupra temperaturii de 200° se mai formează și metil-furan (care în anumite condiții poate deveni produsul principal al reacției), alături de alcool tetrahidro-furfurilic, 1,2- și 1,5-pentandiol și chiar pentanoli, ultimii prin hidrogenoliză. În cantități mici, alcoolul furfurilic se obține prin reacție Cannizzaro mixtă, din furfurool și formaldehidă (I, pag. 566).

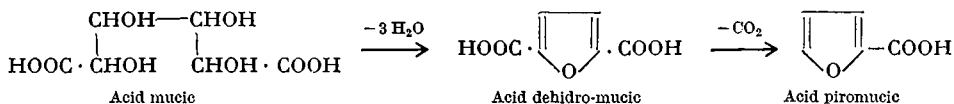
Alcoolul furfurilic dă cu acizii rășini rezistente la coroziune, precum și cleiuri sau cimenturi, utilizate în amestec cu diferite materiale anorganice și organice. Se admite următorul mecanism al reacției de policondensare :



Hidroximetil-furfuroolul, a cărui formare din hexoze sub acțiunea acizilor a fost arătată mai înainte (pag. 224), dă (ca și furfuroolul) prin condensare cu resorcină, în prezența acidului clorhidric, un precipitat colorat intens roșu. Reacția aceasta servește la deosebirea mierei naturale de cea artificială. Ultima se prepară din zaharoză, prin hidroliză (inversie) cu acizi diluați, și conține mici cantități de hidroximetil-furfurool.

Mercaptanul furfurilic, $C_4H_3O \cdot CH_2SH$, este componenta principală a aromei cafelei prăjite. Se obține și sintetic.

4. *Acidul piromucic, acidul furoic, acidul 2-furan-carboxilic*, a fost obținut întâi prin distilarea uscată a acidului mucic (v. pag. 221) (Scheele, 1780) :

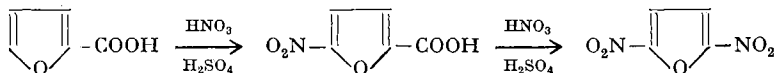


Metoda preparativă actuală constă în oxidarea furfuroului cu permanganat de potasiu sau, mai bine, cu oxigen, în suspensie apoasă slab alcalină, în prezența unui catalizator compus din oxid cupric cu urme de oxid de argint. De asemenea se obține acid piromucic prin reacția Cannizzaro descrisă mai sus.

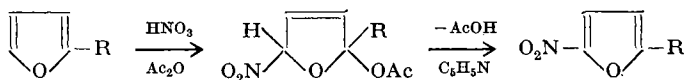
Acidul piromucic formează cristale cu p.t. 133° , ce nu se colorează la aer ca majoritatea celorlalți derivați ai furanului. Se dizolvă greu în apă rece, ușor în apă caldă. Acidul piromucic formează derivați funcționali normali (clorură acidă, anhidridă, esteri, amide). De asemenea poate fi substituit la nucleu prin halogenare, sulfonare și reacții Friedel-Crafts.

5. *Nitro-furani*. Numai acizii carboxilici ai furanului sînt suficient de stabili spre a suporta nitrarea cu acid azotic concentrat sau cu un

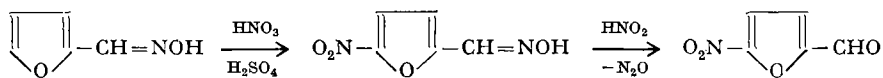
amestec nitrant; ceilalți derivați ai furanului se rezinifică în aceste condiții. Acidul piromucic dă prin nitrare cu amestec nitrant acidul 5-nitro-piromucic, care însă se transformă în parte, sub acțiunea amestecului de acizi, în 2,5-dinitro-furan:



Furanul simplu și mulți derivați ai săi, printre care și furfurotul, se pot nitra printr-un procedeu în două stadii. Primul constă în tratarea derivatului furanic la -10° , cu un amestec de acid azotic și anhidridă acetică; se obține un produs de adiție acetilat care, tratat cu piridină, elimină acid acetic dând un α -nitro-furan (Marquis, 1902; Gilman, 1930) (R = H sau grupa CHO, care trece în $\text{CH}(\text{OAc})_2$):

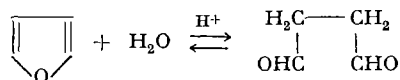


În mod neprevăzut, oxima furfurolului suportă nitrarea cu un amestec nitrant obișnuit, fără a se rezinifica (Nenițescu și C. Bucur, 1949):



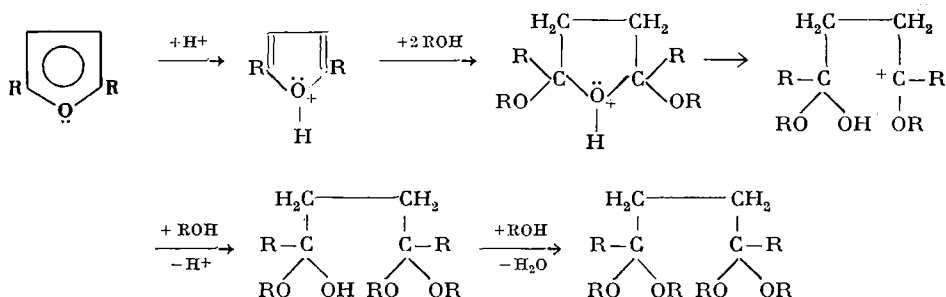
5-Nitro-furfuraldoxima astfel obținută poate fi transformată în 5-nitro-furfurotul, prin hidroliză sau mai bine prin reacție cu acid azotos. 5-Nitro-furfurotul, un compus stabil cu p.t. 33° , dă o serie de derivați funcționali și trece, prin oxidare, în acidul 5-nitro-furoic. Semicarbazona 5-nitro-furfurolului se utilizează, sub numele de nitro-furan, ca medicament bacteriostatic.

6. Reacții de deschidere a inelului furanic. a. Inversarea reacției de formare din compuși 1,4-dicarbonilici. Prin încălzire cu metanol uscat conținând HCl (metanoliză) furanul trece în succin-dialdehidă sau mai exact în acetalul ei. După cum se știe, această reacție este reversibilă (Harries, 1898):

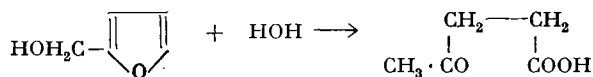


α -Metil-furanul, tratat la fel, se transformă în aldehydă levulică iar 2,5-dimetil-furanul în acetonil-acetonă. Aceste reacții de deschidere ale ciclului furanic (ca și cele descrise mai departe) sînt însoțite de o rezinificare avansată. Acizii furan-carboxilici și nitro-furanii sînt mult mai rezistenți față de acizi, decît furanul și omologii săi; furfurotul are o comportare intermediară.

Mecanismul probabil al reacției este următorul: întâi se fixează un proton la oxigen; prin aceasta este desființată conjugarea aromatică și devine posibilă adăția de alcool la dublele legături, cu formarea unui acetal ciclic, care suferă apoi alcooliză:

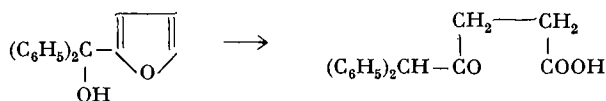


b. Deschiderea inelului la alcoolul furfurilic și derivații săi. Prin tratarea alcoolului furfurilic cu acizi foarte diluați, în soluție apoasă, se obține acid levulic:

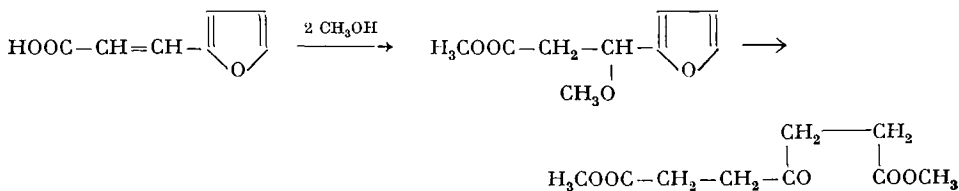


Tratat în mod similar cu metanol conținând puțin HCl, alcoolul furfurilic (la fel și eterul său metilic) se transformă în esterul metilic al acidului levulic (Pummerer, 1923).

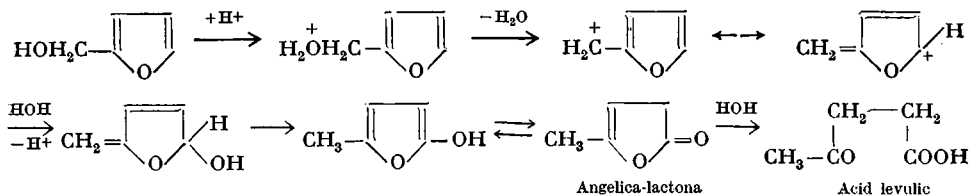
2-Furil-carbinolii și 5-alkil-2-furil-carbinolii se comportă la fel (Cicibabin, 1932; Ușakov, 1944), de ex.:



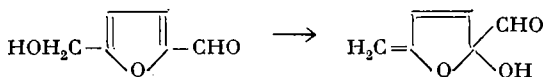
Înrudită, în mod evident, cu aceste reacții este deschiderea ciclului, observată la unii compuși nesaturați ai furanului, cum este acidul furil-acrilic, la tratare cu HCl în metanol (Markwald, 1887). Intermediar se adătează fără îndoială metanol la dubla legătură, formându-se eterul unui furil-carbinol, care trece în esterul acidului 4-ceto-pimelic:



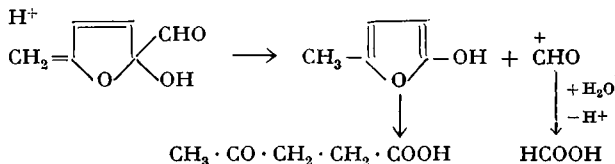
Mecanismul probabil al acestor reacții este redat în următoarea schemă, în care apare intermediar angelica-lactona (v. pag. 103), ca rezultat al unei transpoziții alilice viniloge :



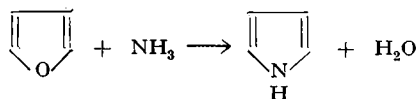
O variantă a acestei reacții este cunoscuta formare a acidului levulic din hexoze. După cum s-a arătat înainte (pag. 224), în această reacție se formează întâi *hidroximetil-furfurolul*, care se transformă apoi în acid levulic și acid formic. Se poate admite că primele patru stadii ale reacției decurg în același mod ca mai sus :



Sub acțiunea unui proton, care se fixează la grupa CH_2 , se elimină apoi ionul ^+CHO din moleculă (Isbell, 1944) :



c. *Transformarea furanului în pirol* reușește prin trecere, împreună cu amoniac, peste un catalizator de oxid de aluminiu activat, la 400—450° (randament 20—40% ; Juriev, 1936) :

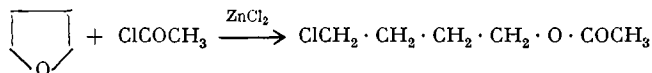


Intermediar se produce, fără îndoială, o deschidere a nucleului prin adiție de amoniac și o închidere a inelului, cu eliminare de apă.

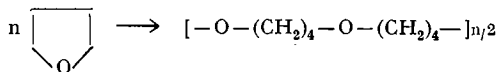
Derivați hidrogenați ai furanului. Prin hidrogenarea catalitică a furanului și a derivaților săi se obțin compuși diferiți, după catalizatorul folosit și condițiile de lucru aplicate. Catalizatorul de cupru-crom-oxid hidrogenează, în general, numai grupele nesaturate din catena laterală, în timp ce nichelul, în special nichelul Raney, hidrogenează și nucleul. La temperatură mai ridicată, toți catalizatorii produc hidrogenoliza nucleului. Din cauza aceasta, este necesar să se efectueze reacțiile de hidrogenare a nucleului furanic în condiții riguros controlate.

1. *Tetrahidro-furanul*, lichid incolor, cu p.f. 65—66° se obține din furan prin hidrogenare în prezența nichelului (sau din 1,4-butandiol, prin deshidratare, v. I, pag. 238). Tetrahidro-furanul este miscibil cu

apa, etanolul și eterul, în orice proporție; servește ca dizolvant (de ex. pentru reacții Grignard) și drept punct de plecare pentru numeroase sinteze, de ex. a butadienei (I. pag. 238) și a acidului adipic (I, pag. 627). Prin tratare cu acid clorhidric, la temperatură mai înaltă, se formează 1,4-diclor-butan, care reacționează cu NaCN dând nitrilul adipic, un intermediar al fabricării fibrei sintetice nylon (I, pag. 686). Din tetrahydrofuran și anhidridă acetică se obține diacetatul 1,4-butandiolului, care prin hidroliză dă acest glicol. Cu clorura de acetyl, tetrahydro-furanul trece în 1-clor-4-acetoxi-butan :

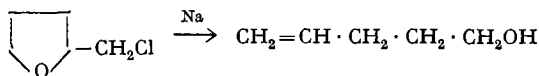


Ca și alți eteri, tetrahydro-furanul reacționează la temperatură joasă cu oxigenul din aer, dând un peroxid exploziv. În prezența clorurii de aluminiu sau a clorurii de fer, activate cu HCl, se polimerizează formând rășini (H. Meerwein, 1939) utilizate ca uleiuri de uns :

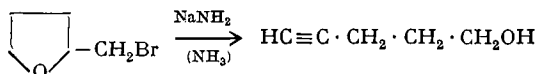


2. *Alcoolul tetrahydro-furfurilic* se obține prin hidrogenarea furfuralului, cel mai bine cu nichel Raney, la 90°, sau cu cromit de nichel, la 150°, sub presiune de hidrogen. Alcoolul tetrahydro-furfurilic este un lichid incolor, cu p.f. 178°. Este utilizat ca dizolvant, iar esterul său cu acidul oleic ca plastifiant pentru policlorura de vinil.

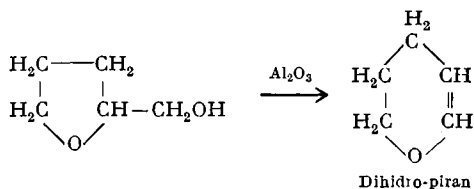
Prin tratare cu clorură de tionil și piridină, alcoolul tetrahydro-furfurilic trece în clorura de tetrahydro-furfuril; sub influența pulberii de sodiu metallic, acest compus se transformă în penten-(4)-ol-(1) (R. Paul, 1935) :



Bromura de tetrahydro-furfuril, tratată cu amidură de sodiu în amoniac lichid, dă în mod similar pentin-(4)-ol-(1) :



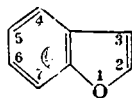
Deosebit de interesantă este deshidratarea, însoțită de o izomerizare a ciclului, pe care o suferă alcoolul tetrahydro-furfurilic când este trecut peste un catalizator de oxid de aluminiu, la 400° (R. Paul, 1933) :



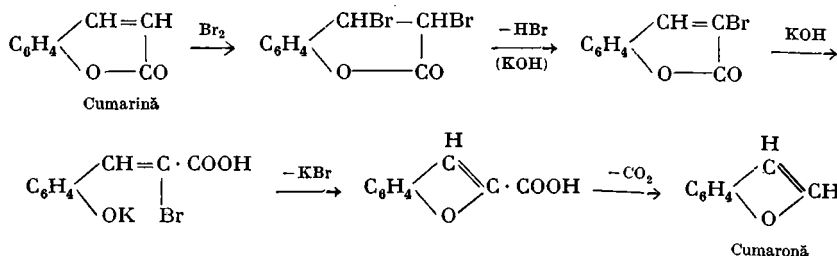
Dihidro-piranul astfel obținut și-a găsit numeroase utilizări în sinteze (v. pag. 372 și 683).

Cumaronă (Benzo-furanul). Sistemul condensat compus dintr-un inel benzenic și unul furanic, α,β -benzo-furanul, poartă numele obișnuit de *cumaronă*.

Cumaronă (lichid cu p.f. 173°) se găsește în gudroanele cărbunilor de pământ. Sintetic a fost obținută pornindu-se de la cumarină (v. pag. 181), care se transformă într-o dibromură, iar aceasta, prin tratare cu hidroxid de potasiu, elimină acid bromhidric și trece în acidul cumaron- α -carboxilic, sau „acidul cumarilic”. Prin distilarea acestui acid cu var se obține apoi cumaronă (Perkin, Fittig) :

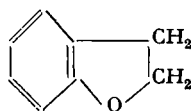


Cumaronă



Ca și furanul, cumaronă se polimerizează ușor sub influența acizilor, dând rășina de cumaronă. În industrie se întrebuințează, pentru prepararea acestei rășini, fracțiunile gudroanelor de cărbuni fierbând în jurul temperaturii de fierbere a cumaroniei. Acestea conțin și metil-cumaronie, precum și inden, ai căror polimeri se formează, sub acțiunea acidului sulfuric, împreună cu ai cumaroniei. Rășina de cumaronă servește la fabricarea de lacuri.

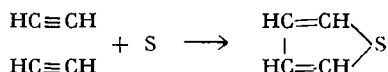
Prin hidrogenare, cumaronă adăunează ușor doi atomi de hidrogen, dând *dihidro-cumaronă* sau *cumaranul*, cu formula :



Caracterul nesaturat al cumaroniei este mai pronunțat decât al furanului : prin adăune de brom, la dubla legătură, se formează o dibromură de cumaronă. Cumaronă poate da însă și produși de substituție aromatică : prin nitrare se obține 2-nitro-cumaronă.

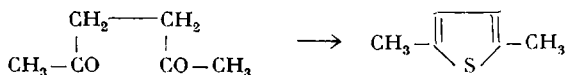
Cumaranona, 3-ceto-cumaranul, se obține din esterul fenilic al acidului clor-acetic. Prin tratarea acestuia cu clorură de aluminiu se formează un amestec de *o*- și *p*-hidroxi-clor-acetofenone (transpoziție

Metode de preparare. 1. Tiofenul se obține sintetic, prin trecerea acetilenei peste pirită încălzită la 300° :

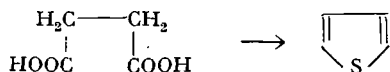


Mai ușor se obține tiofenul trecând butan (sau butenă, respectiv butadienă) împreună cu vapori de sulf, printr-un tub încălzit la 550–700° (Hansford, Rasmussen, Sachanen, 1948). Din *n*-pentan și izopentan se obțin, în mod similar, α -metil-tiofen, respectiv β -metil-tiofen.

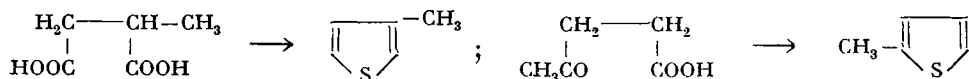
2. O metodă generală pentru închiderea nucleului tiofenic constă în încălzirea 1,4-dialdehidelor sau dicetonelor, a 1,4-ceto-acizilor sau a acizilor 1,4-dicarboxilici, cu așa numita trisulfură de fosfor (în realitate un amestec de P_4S_3 cu P_4S_7) sau cu pentasulfură de fosfor (P_4S_{10}) (Paal, 1886). Astfel, din acetonil-acetonă se obține 2,5-dimetil-tiofen (v. și I, pag. 582) :



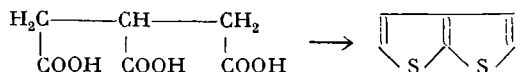
Acidul succinic încălzit cu trisulfură de fosfor dă tiofen :



Acidul metil-succinic, tratat în mod asemănător, dă β -metil-tiofen. Acidul levulic trece în α -metil-tiofen :



Din acidul tricarbolic sau din acidul citric se formează, prin încălzire cu sulfură de fosfor, un compus biciclic, conținând două inele de tiofen, *tioftenul* :

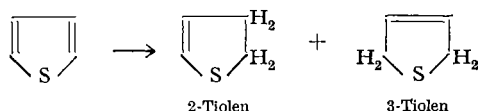


Proprietăți și reacții. *Tiofenul* este un lichid incolor, cu p.f. 84,1° și p.t. -38°, nemiscibil cu apa, miscibil cu dizolvanții organici; are un miros slab, puțin caracteristic.

1. Dintre toți compușii heterociclici, tiofenul se aseamănă cel mai mult cu benzenul, în ce privește comportarea chimică. După cum rezultă din metodele de preparare, tiofenul este stabil la temperatură înaltă, dar în general este mai reactiv față de agenții chimici decât benzenul. Acizii

tari (sulfuric, fosforic), pământurile montmorilonitice și silicații de aluminiu sintetici la 80–100°, polimerizează tiofenul, dând un trimer și un pentamer. Clorura de aluminiu, introdusă în tiofen lichid, se acoperă momentan cu o rășină amorfă, desactivându-se, așa că excesul de tiofen rămâne neformat. (Din cauza aceasta clorura de aluminiu nu poate fi folosită drept catalizator în reacțiile de tip Friedel-Crafts ale tiofenului, iar benzenul întrebunțat în aceste reacții trebuie să fie liber de tiofen.) Potasiul metalic descompune tiofenul cu formare de sulfură de potasiu; sodiul metalic este însă inactiv. Tiofenul suferă autoxidare la lumină.

2. Tiofenul dă *reacții de adiție* asemănătoare cu ale benzenului. Astfel tiofenul reacționează cu sodiu metalic, în amoniac lichid conținând metanol și dă dihidro-derivați, întocmai ca benzenul (Birch, 1950) (v. I, pag. 249):

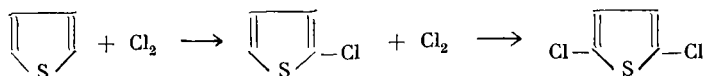


De asemenea, tiofenul poate fi hidrogenat catalitic (v. mai departe).

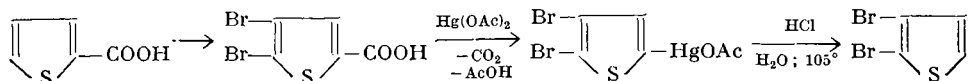
Tiofenul reacționează cu esterul diazo-acetic la fel ca benzenul (I, pag. 249) și adăunează patru atomi de clor la cele două duble legături.

3. *Reacțiile de substituție* electrofilă sînt reacțiile caracteristice ale tiofenului. În toate aceste reacții, pozițiile α se ocupă întotdeauna cele dintîi atunci cînd sînt libere.

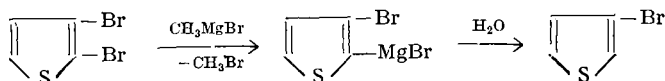
α . Prin introducere de clor în tiofen se formează (alături de produsul de adiție menționat mai sus) 2-clor-tiofen și 2,5-diclor-tiofen:



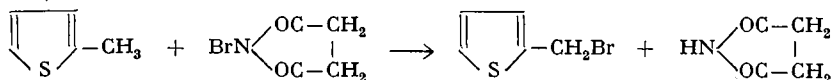
De asemenea, tiofenul, tratat cu brom, trece în 2-brom-tiofen, 2,5-dibrom-tiofen, 2,3,5-tribrom-tiofen și tetrabrom-tiofen. Prin bromurarea acidului tiofen-carboxilic se obține acidul 2,3-dibrom-tiofenic care poate fi transformat în 2,3-dibrom-tiofen, în modul următor:



Acest compus trece în 3-brom-tiofen, prin următoarele reacții:



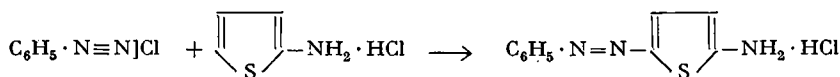
Metil-tiofenii se pot bromura, în catena laterală, cu brom-succinimidă (I, pag. 213) :



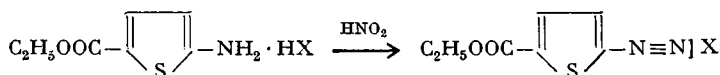
b. Nitro-tiofeni. Tiofenul nu se poate nitra prin metodele obișnuite. Pentru prima oară s-a reușit nitrarea tiofenului prin introducerea unui curent de aer, saturat cu vapori de tiofen, în acid azotic fumans. Cel mai bine se obține 2-nitro-tiofenul prin nitrarea tiofenului cu acid azotic dizolvat într-un amestec de acid acetic cu anhidridă acetică (nitrát de acetyl). Continuând nitrarea se obține 2,5-dinitro-tiofen (90—95%) alături de 2,4-dinitro-tiofen (5—10%)

2- și 3-Nitro-tiofenii sînt substanțe cristalizate (p.t. 46,5° și 79°) cu miros amintind pe al nitro-benzenului.

c. Amino-tiofeni. 2- și 3-Amino-tiofenii, obținuți prin reducerea nitro-tiofenilor, sînt substanțe distilabile numai în atmosferă de gaz inert; la aer se rezinifică. Nu pot fi diazotați, dar pot cupla cu diazo-derivați aromatici :



În schimb amino-tiofenii, substituiți cu grupe atrăgătoare de electroni, se diazotează după tipul aminelor aromatice, iar sărurile de diazoniu obținute cuplează normal cu β-naftol :

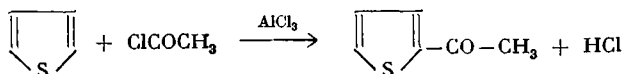


Hidroxi-tiofenii simpli sînt la fel de nestabili ca amino-tiofenii.

d. Alchilarea nucleului tiofenic cu halogenuri de alchil și clorură de aluminiu nu reușește din cauza arătată mai sus. În schimb se poate alchila tiofenul cu olefine și diferiți catalizatori (ca BF_3 , H_2SO_4 de 80%, SnCl_4 și chiar AlCl_3), sau cu alcooli și ZnCl_2 . Reacția de clorometilare (I, pag. 265) este de asemenea aplicabilă în grupa tiofenului.

Spre deosebire de reacțiile de nitrare și bromurare, care au loc practic numai în pozițiile α, reacțiile de alchilare conduc la un amestec de părți aproximativ egale de α- și β-alchil-tiofeni. (Această derogare de la regula generală a pr oritășii substituției în pozițiile α coincide cu formarea de izomeri meta, în proporție mare, la alchilarea alchil-benzenilor).

e. Cetonele tiofenului se obțin prin reacția Friedel-Crafts :

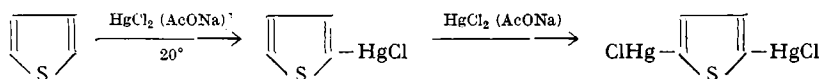


Pentru a evita polimerizarea tiofenului sub influența clorurii de aluminiu, se prepară întâi combinația moleculară de adădire a acestei cloruri cu clorura acidă (I, pag. 536) și se adaugă tiofenul la sfârșit. De asemenea se poate folosi ca dizolvant nitro-benzenul care dă cu clorura de aluminiu un complex (v. pag. 333), în care activitatea clorurii de aluminiu este atenuată. Au fost de asemenea folosite, pentru obținerea cetonelor, unele variante ale reacției Friedel-Crafts (de ex. înlocuirea clorurii de aluminiu prin SnCl_4 sau ZnCl_2 , sau prin BF_3 în prezență de anhidride ale acizilor). Cetonele tiofenului, cunoscute în număr mare, servesc ca materii prime pentru mulți alți derivați ai acestui compus heterociclic.

Acizi carboxilici ai tiofenului se obțin din acetil-tiofeni prin oxidare cu hipocloriți (v. pag. 7) și prin diferite alte metode, cunoscute din seria benzenului.

4. *Derivați organo-metalici ai tiofenului.* Halogeno-tiofenii formează cu magneziul compuși organo-magnezieni, comportându-se în această privință la fel ca halogeno-benzenii.

Deosebit de ușor se obțin derivații mercurati ai tiofenului, prin tratare cu acetat mercuric sau cu clorură mercurică, în prezența acetatului de sodiu (pentru neutralizarea acidului clorhidric rezultat):



Prin tratare cu acizi tari, grupa HgCl este înlocuită cu hidrogen; prin tratare cu Br_2 sau J_2 ea este înlocuită cu Br sau J .

5. *Derivați hidrogenați ai tiofenului.* S-a crezut multă vreme că hidrogenarea catalitică a tiofenului nu este posibilă din cauza otrăvirii catalizatorilor (benzen cu un conținut de 1% tiofen nu poate fi hidrogenat cu platină sau nichel; nichelul Raney a fost folosit pentru eliminarea ultimelor urme de tiofen din benzen).

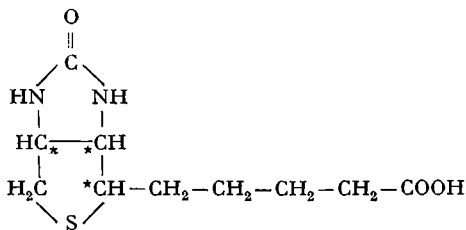
Totuși, tiofenul a putut fi hidrogenat cu paladiu depus pe cărbune (Mozingo, 1945) sau cu sulfură de molibden la 200° și 200 At, obținându-se tetrahidro-tiofen. Hidrogenarea în condiții energice duce la eliminarea completă a sulfului din moleculă și la formarea unei hidrocarburi saturate. Reacția aceasta a fost folosită pentru stabilirea structurii, la unii omologi ai tiofenului.

Tetrahidro-tiofenul sau *tiofanul* este un lichid cu p. f. 119° și cu un miros pătrunzător, foarte neplăcut. Spre deosebire de tiofen și de majoritatea derivaților săi, tetrahidro-tiofenul trece prin oxidare într-o sulfonă.

Din unele petroluri au fost izolați numeroși omologi ai tetrahidro-tiofenului (petrolurile românești sînt foarte sărace în sulf și de aceea nu par să fi fost cercetate în acest sens).

Biotina este o vitamină hidrosolubilă (v. pag. 277) din grupa factorilor de creștere numiți Bios¹⁾, care controlează diviziunea celulară. Biotina este indispensabilă înmulțirii drojdiilor și a altor microorganisme. Este mult răspândită în vegetale și animale, dar pretutindeni în concentrații foarte mici. Rolul biotinei în organismul omenesc nu este încă bine lămurit, se știe însă că ea este necesară pentru funcțiunea normală a pielii (vitamină H).

Biotina a fost izolată cristalizată de Kögl (1936) din gălbenușul de ou și mai târziu de du Vigneaud din ficat. Structura a fost stabilită prin reacții de degradare și prin mai multe sinteze ale biotinei racemice, din care s-a obținut apoi (+)-biotina, identică cu cea naturală :



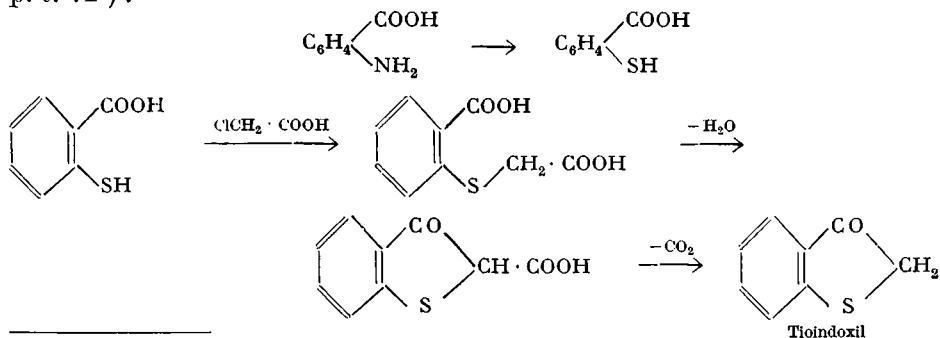
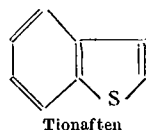
Biotină

Molecula biotinei conține trei atomi de carbon asimetrici. Sint deci posibili opt stereoisomeri optic activi, formind patru racemici. În biotina naturală cele două inele sint unite între ele prin valențe *cis*.

Tionaftenul (benzo-tiofenul). Sistemul biciclic, compus dintr-un inel benzenic condensat cu un inel tiofenic, are însușiri asemănătoare naftalinei (miros ; p.f. 221° ; p.t. 32°).

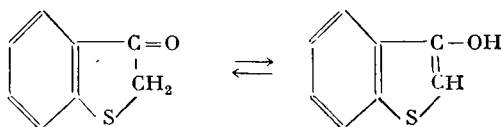
Tionaftenul este un produs sintetic, fără întrebuințări practice. Unii derivați ai săi servesc însă la fabricarea unor coloranți importanți.

3-Hidroxi-tionaftenul, numit și *tioindoxil* din cauza mării sale asemănări cu derivatul corespunzător al indolului (v. indoxilul, pag. 644), se prepară pornindu-se de la acidul antranilic (pag. 469), care se transformă prin diazotare și tratare cu sulfură de sodiu sau cu alți reactanți similari (v. I, pag. 488) în *acid tio-salicilic*. Acesta se condensează cu acid cloracetic și apoi se ciclizează prin încălzire cu hidroxid de sodiu. Acidul hidroxi-tionaftenic, astfel obținut, fiind un acid β-cetonic se decarboxilează ușor și dă tioindoxil (cristale incolore cu miros de naftol ; p. t. 71°) :

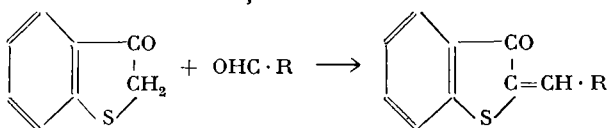


1) Numele acesta datează dintr-o epocă în care structurile substanțelor respective nu erau încă cunoscute. Grupa factorilor Bios cuprinde : *mezo*-inozita (Bios I ; v. I, pag. 368), biotina (Bios II), acidul pantotenic (Bios III ; v. pag. 399) și aneurina (v. pag. 753).

La tioindoxil se observă o tautomerie, potrivit următoarelor formule :



Se cunosc derivați și reacții ale ambelor forme. Astfel tioindoxilul cuplează cu săruri de diazoniu și dă, cu acidul azotos, un nitrozo-derivat, întocmai ca naftolii. Pe de altă parte, tioindoxilul se condensează cu aldehidele și cu cetonele dând combinații colorate :



Printre combinațiile de felul acesta, numite *tioindigoide*, se numără câțiva coloranți tehnici importanți (v. pag. 652).

3. GRUPA PIROLULUI

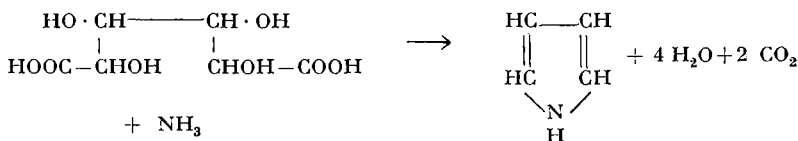
Pirolul are o importanță deosebită fiindcă din el derivă colorantul roșu al singelui și cel verde al frunzelor. În natură se găsește și numeroși derivați hidrogenați ai pirolului conținând inelul pirolidinic, ca de ex. prolina și hidroxi-prolina din clasa amino-acizilor (pag. 365) și alcaloizii : stahidrina (pag. 398), higrina, cuschigrina, nicotina, cocaina etc. (pag. 936, 941 și 949).

Cunoștințele noastre despre chimia pirolului, în special despre coloranții din frunze și sînge, le datorim în mare parte lucrărilor lui Hans Fischer (1917—1945).

Pirolul își trage numele (uleiu roșu) de la o veche reacție de recunoaștere, care constă în introducerea, în vapori de pirol, a unei surcele de brad udată cu acid clorhidric ; lignina din lemn se colorează roșu.

Origine și sinteze. 1. Pirolul se găsește, în cantități mici, în gudroanele cărbunilor de pămînt (F. Runge, 1834) și, în cantități ceva mai mari, alături de omologii săi, în gudroanele rezultate de la distilarea distructivă a unor materiale bogate în proteine, cum sînt oasele și coarneaule.

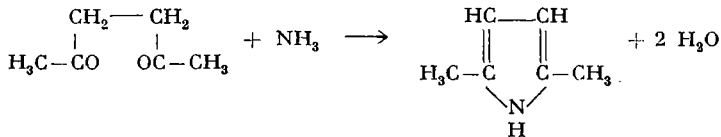
2. Pe cale sintetică, pirolul se prepară prin distilarea uscată a sării de amoniu a acidului mucic (obținut la rîndul său prin oxidarea lactozei cu acid azotic, v. pag. 221) :



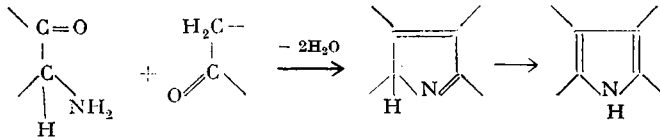
Dacă se pornește de la sarea acidului mucic cu o amină primară, se obțin derivați substituiți la azot ai pirolului; cu metil-amină se formează astfel N-metil-pirolul, cu anilină N-fenil-pirolul etc.

O metodă mai nouă pentru obținerea pirolului din furan a fost menționată mai sus (pag. 599).

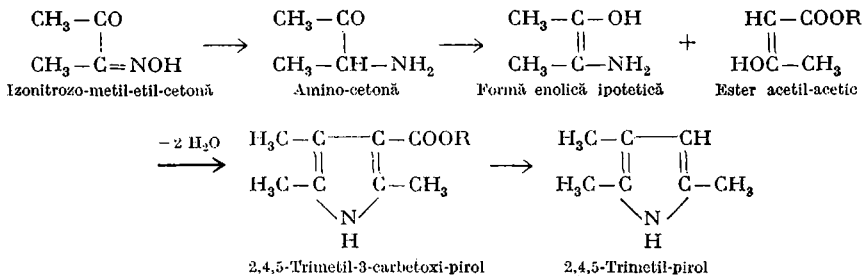
3. Omologii pirolului, în special metil-pirolii, se obțin prin diferite metode sintetice. Una dintre ele constă în tratarea 1,4-dialdehidelor sau 1,4-dicetonelor cu amoniac sau cu o amină primară (v. și I, pag. 582):



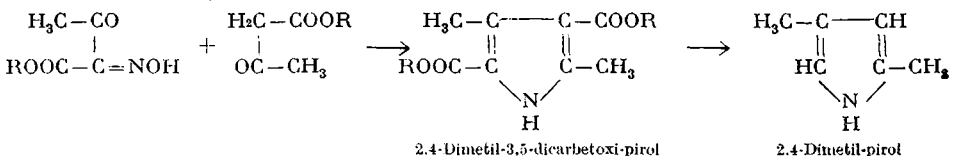
4. Aplicații întinse pentru obținerea de omologi ai pirolului are sinteza lui L. Knorr (1911) constând din condensarea unei α -amino-cetone cu o cetonă:



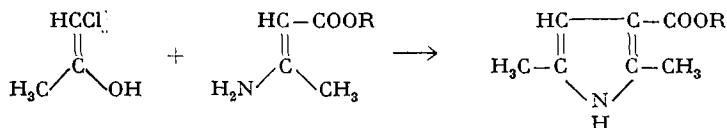
Mult mai bine decât cetonile simple reacționează esterii β -cetonici sau β -dicetonele; în locul amino-cetonelor se utilizează de obicei α -izonitrozo-cetone (I, pag. 577), care se reduc cu zinc, în soluție de acid acetic, în prezența esterului β -cetonic sau a β -dicetonei. Se obțin astfel esteri ai acizilor metil-pirolilor sau cetone ale metil-pirolilor. Acizii obținuți prin hidroliză se decarboxilează ușor la încălzire, dând metil-pirolii, după cum se vede din următoarele exemple ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$):



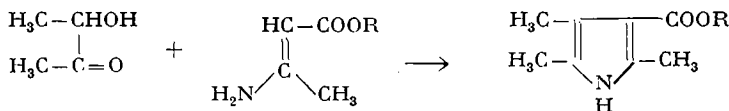
Dacă se aplică această metodă la esterul izonitrozo-acetil-acetic (pag. 75), se obține, în mod asemănător, un dimetil-pirol:



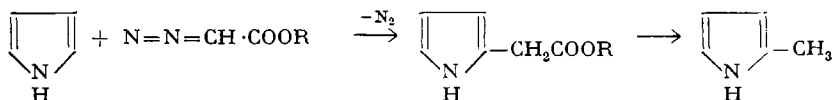
5. Prin tratarea clor-acetonei cu ester acetil-acetic și amoniac se obține 2,5-dimetil-3-carbetoxi-pirol (A. Hantzsch, 1890). Intermediar se formează, fără îndoială, ester β -amino-crotonic :



6. O metodă cu aplicații largi constă în condensarea α -hidroxi-cetonei cu ester β -amino-crotonic (Nenițescu, I. Necșoiu și M. Zalman, 1956) :



7. Se pot obține derivați metilați ai pirolului, pornind de la pirol sau de la omologi ai lui, prin condensare cu ester diazo-acetic; întâi se formează esterii acizilor piril-acetici care, după saponificare, se decarboxilează ușor la încălzire (Nenițescu și E. Solomonica, 1931) :



8. Se mai pot obține derivați alchilați ai pirolului pornindu-se de la aldehydele sau cetonele pirolului, prin reducere după metoda Kijner-Wolff (I, pag. 562).

Însușiri și reacții. *Pirolul* proaspăt distilat este un lichid incolor, cu p. f. 130° și miros caracteristic. La aer și la lumină se colorează repede roșu-brun; cu timpul se rezinifică.

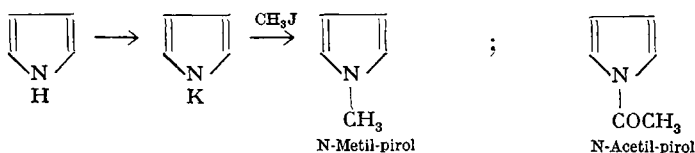
1. Față de baze pirolul este stabil; acizii îl rezinifică imediat, transformându-l într-un polimer imperfect caracterizat, cu compoziția aproximativă $(\text{C}_4\text{H}_5\text{N})_3 \cdot \text{HCl}$ (despre mecanismul polimerizării, v. pag. 588). Omologii pirolului, de ex. metil-pirolii, sînt mult mai stabili față de acizi; cu acizii concentrați formează însă și ei dimeri.

2. Pirolul este o bază extrem de slabă, după cum s-a mai spus (pag. 587). Alchil-pirolii sînt baze puțin mai tari, dar esterii și cetonele pirolice sînt baze mai slabe decît pirolul nesubstituit.

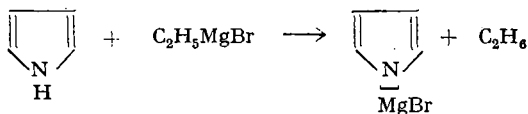
Multe din reacțiile pirolilor prezintă o remarcabilă asemănare cu ale fenolilor, după cum se poate vedea din următoarele exemple.

3. Pirolul reacționează cu potasiu metallic și chiar cu hidroxid de potasiu anhidru, la cald, dînd *pirolatul de potasiu*. Sodiul metallic reacționează mult mai încet, iar hidroxidul de sodiu practic de loc; cu amidura de sodiu se obține în α pirolat de sodiu. Acești compuși metalici se hidrolizează cu apa regenerînd pirolul. Pirolatul de potasiu reacționează cu halo-

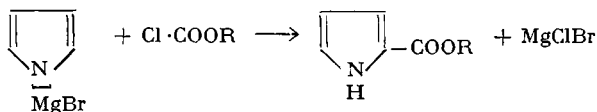
genuri de alchil sau cu cloruri acide dînd derivați substituiți la azot ai pirolului :



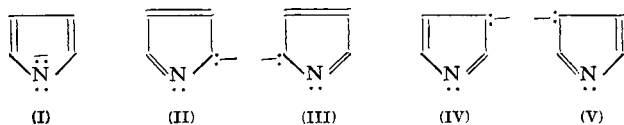
Comportarea aceasta de acid slab a pirolului și a derivaților săi se manifestă și față de compușii organo-magnezieni care sînt descompuși de către pirol, cu formarea unor derivați magnezieni ai acestora :



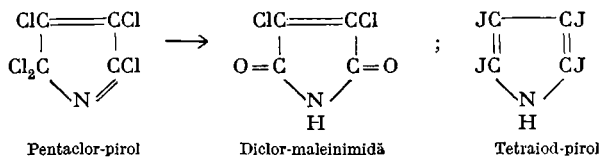
Prin tratarea acestor derivați magnezieni, cu cloruri acide, cum sînt clorura de acetyl sau cloroformiatul de etil (I, pag. 700), se formează derivați substituiți la carbon ai pirolului :



Din cauza aceasta s-a admis că, în acești compuși organo-magnezieni, magneziul este legat de carbon. Mai probabil este că unirea magneziului de pirol este electrovalentă, în felul indicat în formulele de mai sus, iar ionul pirilic este un hibrid de rezonanță al mai multor structuri, printre care predomină (II) și (III) :

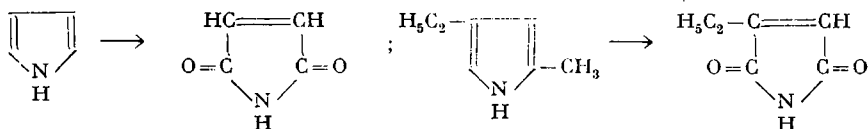


4. *Halogenii* reacționează energic cu pirolul, așa că, pentru a evita rezinificarea este necesar să se lucreze în soluție diluată. Prin acțiunea clorului se obține astfel *tetraclor-pirolul* (p.t.110°). *α-Clor-pirolul* și *α,α'-diclor-pirolul* se obțin prin acțiunea clorurii de sulfură asupra pirolului în soluție eterică. Acești compuși sînt nestabili și se descompun repede, de aceea nu au utilizări în sinteze. Clorurarea totală, prin acest procedeu, duce la *pentaclor-pirol*, un derivat al formei piroleninice (v. mai departe). Structura acestora rezultă din faptul că hidroliza cu apă caldă duce la *diclor-maleinimidă* :



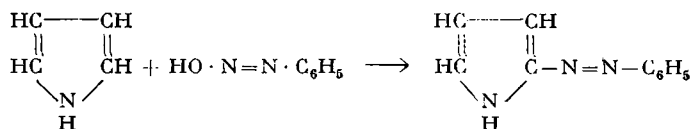
Tetraiod-pirolul, numit și *iodol*, se obține prin tratarea pirolului cu iod, în prezența alcaliilor; formează cristale galbene, inodore, care se descompun pe la 140°.

5. Prin *oxidarea* pirolului cu acid cromic se obține *maleinimidă*. Alchil-pirolii reacționează la fel, păstrându-se numai substituții din pozițiile β :



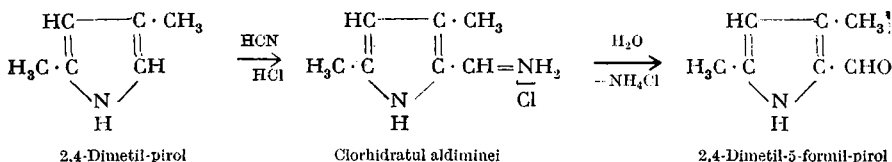
Se cunosc nitrozo-, nitro-, amino- și hidroxi-derivați ai pirolilor. Toți acești compuși sînt nestabili sau puțin studiați.

6. Pirolul cuplează, ca și fenolii, cu derivați diazoici aromatici și dă coloranți azoici:



În aceste reacții, și în toate celelalte reacții de substituție ale nucleului pirolic, noul substituent intră în pozițiile α . Dacă acestea sînt ocupate se substituie și pozițiile β .

7. *Aldehidele din seria pirolului* sînt materii prime importante pentru sinteza porfirinelor. Aldehidele omologilor pirolului se obțin, după H. Fischer, prin tratarea pirolilor cu acid cianhidric și acid clorhidric uscat (v. metoda Gattermann pentru prepararea aldehidelor fenolice, pag. 334):

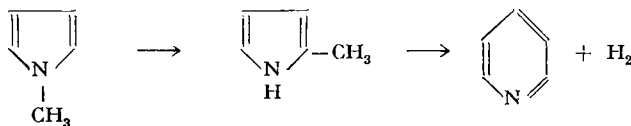


Înlocuind, în această reacție, acidul cianhidric prin nitrili, se obțin cetone ale pirolilor (reacție Hoesch, pag. 335).

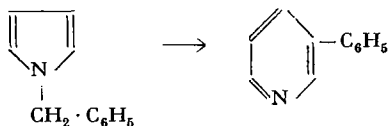
Metoda aceasta nu se poate aplica la prepararea aldehidei pirolului propriu-zis, fiindcă pirolul se rezinifică imediat ce vine în contact cu acidul clorhidric, după cum s-a mai spus. α -Aldehida pirolului (α -formil-pirolul) se obține, cu randament mic, din pirol și cloroform, în prezența hidroxidului de sodiu, după metoda Reimer și Tiemann de preparare a aldehidelor fenolice (pag. 332). Aldehidele pirolice sînt substanțe cristalizate, incolore, care dau cele mai multe dintre reacțiile grupei aldehidice. Ele formează oxime și se condensează cu acid malonic (I, pag. 553).

8. *Acizii pirolului* se obțin sub formă de esteri, fie prin sinteze ale ciclului pirolic, cum este sinteza Knorr (v. mai sus), fie prin intermediul compușilor magnezieni ai pirolilor. La topire, acizii pirolului se decarboxilează, asemănându-se în aceasta cu acizii fenolici (pag. 177). Interesant este faptul că se decarboxilează ușor, la încălzire, și acizii piril-acetici, menționați mai sus, care nu conțin carboxilul legat direct de nucleul pirolic.

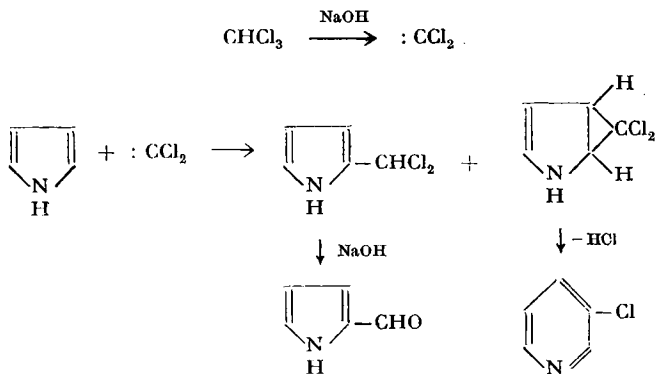
9. *Reacții de izomerizare, lărgire și deschidere a inelului pirolic.* Prin încălzirea energetică a derivaților N-substituiți ai pirolului, de ex. la trecerea derivaților alchilați ai pirolului prin tuburi înroșite, se produc două feluri de transformări: *a.* grupa alchilică migrează de la atomul de azot la un atom de carbon; *b.* se produce o lărgire a ciclului și se formează derivați ai piridinei:



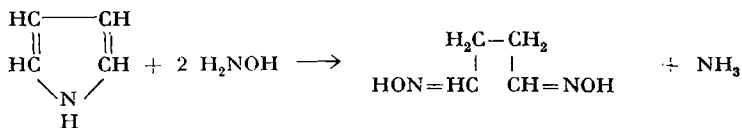
Atomul de carbon legat de azot sau în poziția α se regăsește în poziția β a piridinei. Dacă, de ex., se supune pirogenării N-benzil-pirol, se obține β -fenil-piridina:



O lărgire asemănătoare a ciclului se produce și în condițiile relativ blânde ale reacției Reimer-Tiemann (v. mai sus). În această reacție se formează, alături de α -pirol-aldehidă, și β -clor-piridină. Mecanismul acestei reacții comportă probabil apariția intermediară a clorurii de carbenă (I, pag. 724):

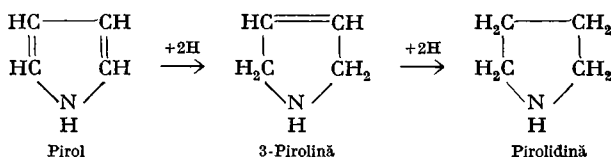


La tratarea pirolului cu hidroxilamină, în mediu alcalic, are loc o *deschidere a ciclului*, și se obține dioxima unui derivat 1,4-dicarbonilic (G. Ciamician). Din pirol se formează astfel succin-dialdoxima:



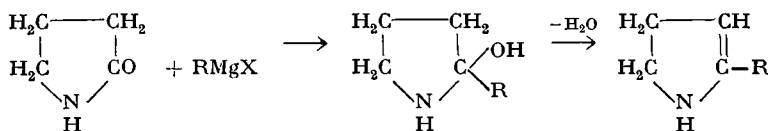
Reacția aceasta poate fi considerată ca o inversare a reacției de formare a derivaților pirolici, din compuși 1,4-dicarbonilici (pag. 609 și I, pag. 582).

Derivați hidrogenați ai pirolului. 1. Prin reducerea pirolului cu pulbere de zinc și acid acetic se obține un dihidro-derivat, *3-pirolina*. Reducerea energetică cu acid iodhidric și fosfor, la 250°, sau hidrogenarea cu nichel în fază gazoasă la 200°, sau cu platină în soluție de acid acetic, duc la tetrahidro-pirol sau *pirolidină*:



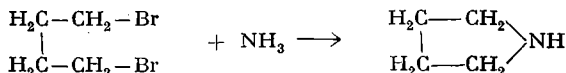
Poziția dublei legături, între atomii 3—4, în pirolină, a fost stabilită prin ozonizare, care duce la acidul amino-diacetic, $\text{HN}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$.

2. 2-Pirolineline au fost obținute prin diferite metode sintetice, de ex. prin acțiunea compușilor organo-magnezieni asupra α -pirolidonei:

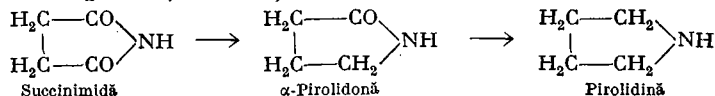


2-Pirolineline sînt mai puțin stabile decît 3-pirolineline. Ele se rezinifică în contact cu aerul și sînt reduse ușor la pirolidine, prin tratare cu staniu și acid clorhidric. 3-Pirolineline dimpotrivă nu se rezinifică și se reduc greu.

3. Pirolidina se mai poate obține din 1,4-diamino-butan (putrescina, v. I, pag. 450) sau din 1,4-dibrom-butan și amoniac (sau *p*-toluen-sulfonamidă):

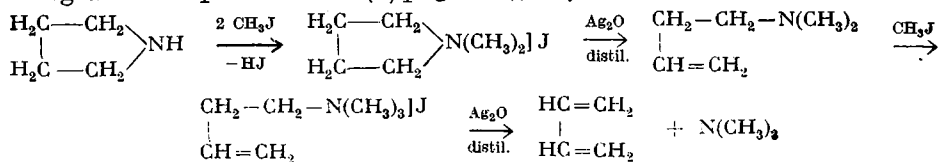


O altă metodă constă în hidrogenarea electrolică a succin-imidei, cu o catodă de plumb, în soluție de acid sulfuric:



Pirolidina este un lichid incolor, cu p. f. 88° și un miros amoniacal puternic, miscibil cu apa și cu dizolvanții organici. Este o bază tare, dînd reacțiile normale ale unei amine secundare alifatică.

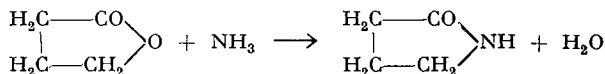
Inelul pirolidinic se poate deschide prin metoda metilării totale și a degradării după Hofmann (I, pag. 465), obținîndu-se butadienă:



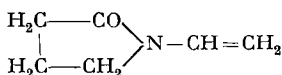
Pornindu-se de la 3-metil-pirolidină se obține în mod similar 2-metil-butadienă sau izopren. Pirolul având un caracter bazic extrem de slab nu formează săruri cuaternare.

O altă metodă pentru deschiderea inelului pirolidinic constă în benzoiare și tratare cu pentaclorură de fosfor, obținându-se 1,4-diclorbutan (v. I, pag. 688).

4. α -Pirolidona, lactama acidului γ -amino-butiric este un lichid cu p.f. 245° (p.t. 24,5°). În afară de metoda menționată mai sus, mai servește pentru obținerea α -pirolidonei reacția γ -butiro-lactonei (pag. 121) cu amoniac lichid, la 200° și 200 At (W. Reppe, 1945):

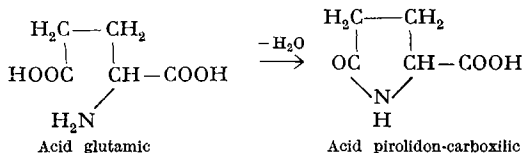


Prin tratare cu acetilenă, sub o presiune de 20 At, (în prezența derivatului sodat al pirolidonei) se obține *N*-vinil-pirolidonă:



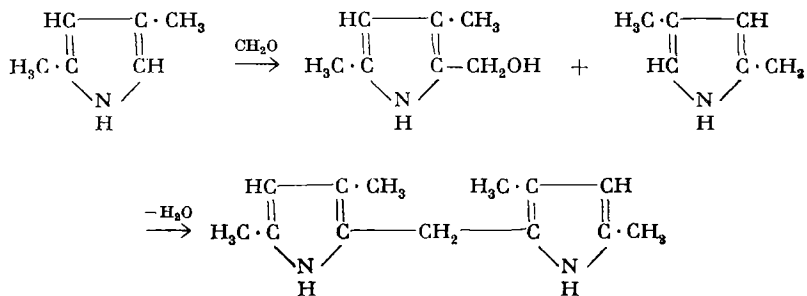
Acest compus se polimerizează, după schema vinilică, cu apă oxigenată drept promotor. *Poltvinil-pirolidona* astfel obținută formează în apă o soluție coloidă, care se utilizează ca înlocuitor pentru plasmă sanguină, sub numele de periston.

Acidul pirolidon-carboxilic (acidul piro-glutamic) este interesant prin ușurința cu care se formează din acidul glutamic (pag. 400), anume fiind se încălzește acesta, la 150°:

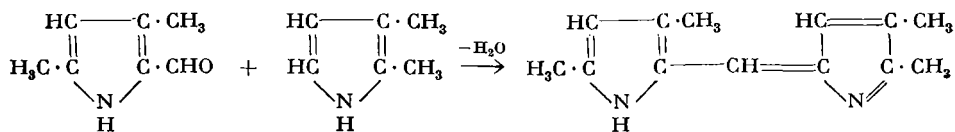


În natură, în special în vegetale, se găsește câțiva derivați ai pirolidinei (cum sînt alcaloizii nicotina, cocaina etc.). Doi amino-acizi importanți, izolați din proteinele naturale, *prolina* (acidul pirolidin- α -carboxilic) și *hidroxi-prolina*, sînt de asemenea derivați ai pirolidinei (v. pag. 365).

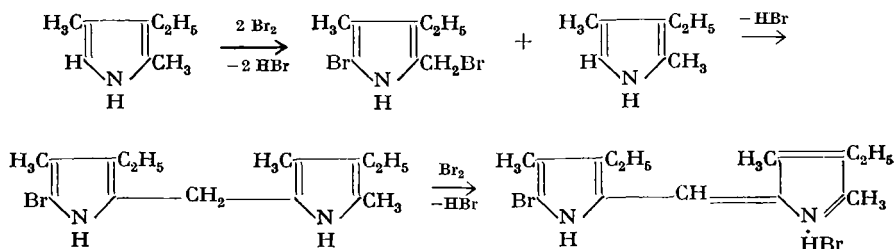
Dipiril-metani și coloranți dipiril-metenici. Prin condensarea derivaților pirolului cu formaldehidă, în mediu alcalic, se formează alcooli primari; în mediu acid iau naștere *dipiril-metani*, numiți și *pirometani*:



Comportarea aceasta amintește pe a fenolilor (I, pag. 555—56). Pirometanii sînt combinații cristalizate, incolore. Prin oxidare cu elorură ferică sau bicromat, pirometanii elimină doi atomi de hidrogen și trec în coloranți dipiril-metenici sau pirometene. Aceste combinații se pot obține și direct prin condensarea, în mediu acid, a aldehydelor pirolice cu un derivat pirolic :

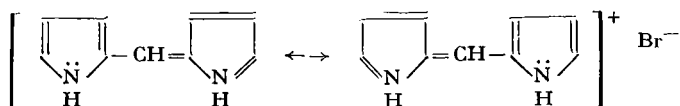


Se mai pot obține pirometene simetrice prin condensarea pirolilor substituiți, cu acid formic sau cu ortoformiat de etil în prezența unui acid tare. Pirometene bromurate se obțin ușor prin acțiunea bromului asupra unor derivați pirolici, substituiți cu H și CH₃ în α și α' :

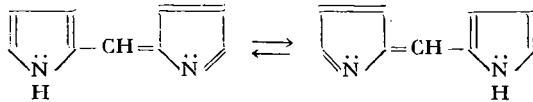


Pirometenele sînt galbene sau portocalii. Ele au caracterul unor baze monoacide tari, formînd săruri frumos cristalizate. Aceste săruri trec ușor, prin tratare cu alcalii, în baze libere (anhidrobaze) deosebindu-se prin aceasta de coloranții di- și trifenil-metanici care, tratați în mod similar, dau baze carbinolice (pag. 525 și 526).

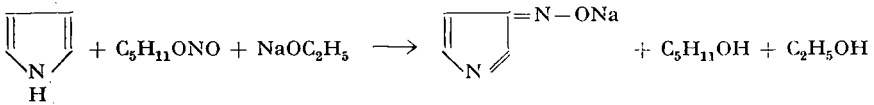
Pirometenele cu substituenți diferiți în cele două inele ar trebui să existe în două forme izomere, după cum inelul din dreapta sau cel din stînga adoptă forma pirolenică. O izomerie de acest fel nu a fost însă observată. Cu alte cuvinte, nu se poate preciza care dintre inele are forma pirolică și care pe cea pirolenică. În sărurile pirometenelor, există rezonanță între două structuri limită, deosebindu-se numai prin pozițiile unor perechi de electroni (comparați cu coloranții azometinici și cianinici, pag. 574) :



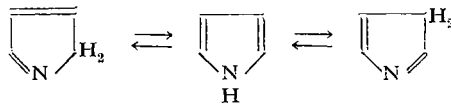
În bazele libere respective ar trebui să existe deci tautomerie, între două forme deosebindu-se și prin poziția atomului de hidrogen; acesta poate fi situat fie la unul, fie la celălalt dintre atomii de azot. Cum la pirometenele substituite diferit în cele două nuclee nu s-au putut izola forme tautomere, transformarea formei labile în cea stabilă se produce probabil extrem de repede :



După cum se vede, în formulele bazelor libere ale pirometenelor, unul din inelele pirolice apare într-o formă izomeră, *forma pirolenică*. Această formă se întâlnește și în unii compuși monociclici, cum sînt de ex. sărurile de sodiu ale izonitrozo-pirolilor, obținute din pirol, nitrit de amid și etoxid de sodiu (compușii liberi respectivi sînt de obicei, foarte nestabili) :

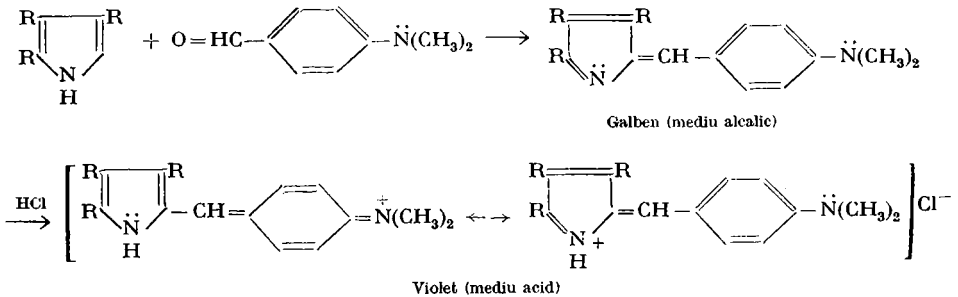


Nu există însă nici un indiciu experimental pentru existența unor forme pirolenice tautomere, de felul următor, la pirolul simplu :



Reacțiile care s-ar putea interpreta prin apariția intermediară a unei asemenea forme sînt cu mare probabilitate reacțiile uneia din structurile limită formulate la pag. 590 (v. „Dubla reactivitate”, pag. 85).

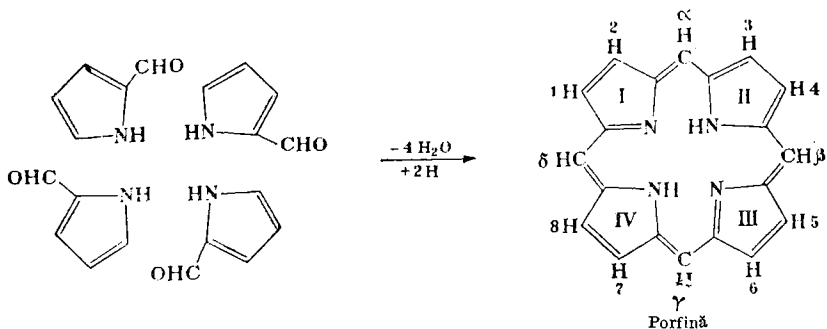
Reacția lui P. Ehrlich, pentru identificarea compușilor pirolici, constă într-o colorație violetă produsă de *p*-dimetil-amino-benzaldehidă, în mediu acid. Reacționează acei compuși pirolici care au cel puțin o grupă CH liberă la nucleu :



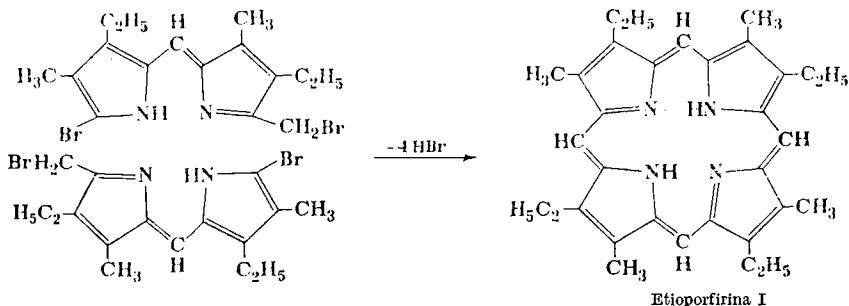
Cationul intens colorat, al produsului de condensare, este mezomer între două structuri dintre care predomină, probabil, cea chinoidă.

Coloranți cu patru cicluri pirolice. Cercetarea coloranților din sînge și frunze a arătat că aceștia au o structură neobișnuită, moleculele lor conținând un sistem de patru inele pirolice, unite între ele, în pozițiile α , prin patru grupe CH. Acest sistem „macrocielic” a fost numit *porfină*. Porfina conține opt atomi de hidrogen (în pozițiile β ale nucleelor pirolice) care pot fi substituiți prin alchili sau alte grupe; rezultă astfel *porfirine*. Un număr mare de porfirine au fost izolate din coloranții singelui și ai frunzelor, după cum se va arăta mai departe; multe porfirine au fost obținute sintetic.

Porfina a fost sintetizată prin încălzirea α -pirol-aldehidei cu acid formic (catalizator acid de dehidratare și simultan donor de hidrogen) (H. Fischer, 1935) :



Multe sinteze ale porfirinelor pornesc de la pirometene. Astfel, etio-porfirina I (v. pag. 621) se obține din brom-pirometena descrisă mai sus (pag. 616), bromurată la grupa metil și tratată cu acid sulfuric la temperatura camerei (H. Fischer și J. Klarer, 1926) :



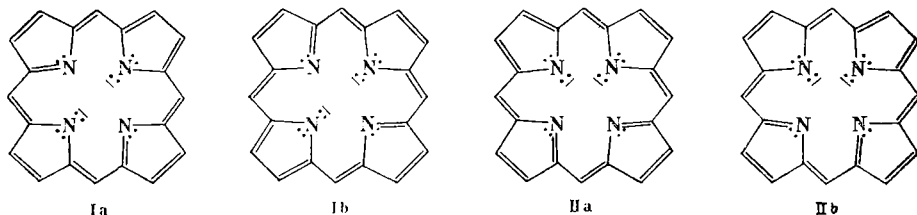
Porfina formează cristale colorate roșu închis, greu solubile, ce nu se topește pînă la 360° și se descompune deasupra acestei temperaturi. Porfina și derivații ei sînt compuși stabili, cu caracter aromatic. Porfirinele pot fi sulfonate cu oleum și nirate cu acid azotic deosebindu-se astfel de pirolul simpli. De asemenea dau cetone prin reacția Friedel-Crafts (v. pag. 622). Porfirinele au spectre caracteristice ; acestea servesc pentru identificarea lor.

Porfina și derivații ei formează combinații complexe cu metalele cum sînt fierul, magneziul, cuprul și vanadiul. În aceste combinații, metalul înlocuiește cei doi atomi de hidrogen ai azotului și este legat de toți patru atomii de azot (v. formula heminei, pag. 622).

Structura nucleului porfinic. Sistemul polienic neîntrerupt din nucleul porfinic nu poate fi decît plan, așa cum s-a stabilit prin cercetarea cristalelor cu raze X la ftalocianine, cu structură înrudită (v. pag. 651). Energia de conjugare, calculată din căldurile de ardere ale mai multor porfirine, este de cca. 250 kcal/mol, mult mai mare decît aceea a patru nuclee pirolice (v. pag. 587).

Aceasta explică marea stabilitate chimică și caracterul aromatic al porfirinelor. După cum se vede din formule, nucleul porfinic cuprinde 11 duble legături și 4 perechi de electroni neparticipanți la azot, deci în total 30 electroni aromatici; nucleul porfinic îndeplinește deci condiția stării aromatice cuprinsă în regula lui Hückel ($4n + 2$ pentru $n=7$) (v. pag. 3.3).

Pentru o mai bună înțelegere a mezoimeriei inelului porfinic, vom considera întâi ionul bivalent rezultat prin eliminarea a doi protoni dela azot:

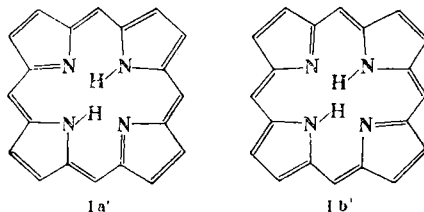


După cum se poate ușor vedea, sînt posibile 12 structuri limită, avînd, două cite două, sarcinile negative la aceiași atomi de azot. (Dintre acestea sînt redatate mai sus numai două perechi de structuri limită.) Cum toate aceste structuri nu diferă între ele decît prin deplasări de electroni, este evident că electronii adoptă repartiția cea mai simetrică posibilă. Cele două sarcini sînt deci repartizate uniform între cei patru atomi de azot. Un ion metallic bivalent se va plasa în centrul inelului, în cîmpul celor patru centre ale sarcinilor negative.

Porfina neionizată diferă de ionul formulat mai sus prin faptul că cei doi atomi de hidrogen sînt legați covalent de azot, după cum s-a dovedit pe cale spectrală (M. Calvin). Protonii pot însă migra ușor de la atomul de azot de care sînt legați la atomul de azot vecin. Este ușor de văzut că pot exista astfel șase forme tautomere. Fiecare dintre acestea este un hibrid de rezonanță între două structuri limită, comparabile întru totul cu două structuri Kekulé ale benzului. (Se reprezintă mai jos numai o singură pereche de structuri de acest fel: Ia' și Ib'.) Nucleul porfinic prezintă așadar un fenomen complex de tautomerie-mezomerie, ce poate fi reprezentat prin (v. și tautomeria azolilor, pag. 664 și 670):



Important este faptul că cele patru nuclee pirolice din porfină sînt echivalente, iar locul atomilor de hidrogen este nedefinit. Dacă atomii de hidrogen ar fi localizați la anumiți atomi de azot, derivații monosubstituiți ai porfinei ar trebui să apară în forme izomere care în realitate nu au putut fi găsite (această problemă ca la benzen, I, pag. 250). Inelul porfinic se reprezintă de obicei prin formula Ia' de mai jos, după W. Küster și H. Fischer, cu aceeași semnificație ca o singură formulă Kekulé pentru benzen.



În favoarea tautomeriei, descrisă mai sus, pledează și faptul că porfirinele au un caracter amfoter. Titrarea potențiometrică a porfirinelor cu acizi tari, în soluție de acid acetic, arată că acestea conțin două grupe bazice de tărie mijlocie, comparabile cu ale nucleului pirolenic din pirometene și alte două grupe bazice foarte slabe, comparabile cu ale nucleului pirolitic. Pe de altă parte, nucleul porfinic conține doi atomi de hidrogen slab acizi și este evident că aceștia provin de la grupele N—H. Trecerea protonilor de la grupele acide la grupele bazice, în spațiul liber central al inelului porfinic, nu este altceva decît o protoliză intramoleculară, însoțită de o schimbare a repartiției electronilor π din sistemul conjugat.

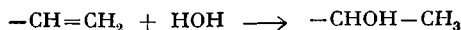
În afară de structurile limită discutate mai sus, sînt posibile și altele, cu sarcini despărțite, care de asemenea stabilizează molecula.

Colorantul singelui. 1. Hemul și hemina. Colorantul singelui *hemoglobina* este o cromoproteidă compusă dintr-o proteină, globina, și colorantul propriu-zis, *hemul*, $C_{34}H_{32}O_4N_4Fe$ (v. pag. 454). Hemul este o combinație a *protoporfirinei*, $C_{34}H_{34}O_4N_4$, cu fer bivalent legat complex. Hemul este extrem de nestabil.

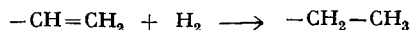
Prin tratarea hemoglobinei, la cald, cu acid acetic și clorură de sodiu are loc, pe lângă separarea hemului de globină, și oxidarea ferului legat complex la stare trivalentă. Se obțin astfel cristalele frumoase, roșii, stabile ale *heminei*. Aceasta are formula brută $C_{34}H_{32}O_4N_4FeCl$ și conține clor ionizat. *Hematina*, mai puțin stabilă, conține fer trivalent ca și hemina, iar ionul Cl este înlocuit prin OH. Combinația hematinei cu globina poartă numele de *methemoglobină* (v. pag. 455).

Hemina a servit ca punct de plecare pentru cercetarea structurii colorantului din singe, întreprinsă la începutul acestui secol de M. Nencki, W. Küster, O. Piloty și R. Willstaetter și desăvîrșită în perioada 1920—1945 de H. Fischer.

2. *Porfirine*. Pentru eliminarea ferului din hemină, aceasta se tratează cu acizi și metale (Pd sau mai bine Fe); se formează astfel *protoporfirină*. În condiții puțin diferite, tratarea heminei cu acizi produce, pe lângă eliminarea ferului, adăția a două molecule de apă, obținîndu-se *hematoporfirina*. Adăția apei are loc la cele două catene laterale vinilice ale protoporfirinei (v. formula completă mai departe):

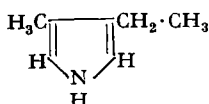


Mesoporfirina, $C_{34}H_{38}O_4N_4$, se obține prin reducerea blindă a heminei sau a protoporfirinei cu acid iodhidric sau catalitic. În această porfirină, cele două grupe vinil ale protoporfirinei sînt înlocuite cu grupe etil:

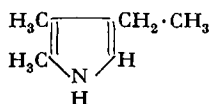


Etioporfirina, $C_{32}H_{38}N_4$, se formează din mesoporfirină, prin eliminarea a două molecule de CO_2 , la încălzire cu hidroxizi alcalini.

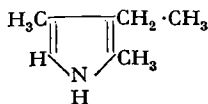
3. La stabilirea structurii heminei și a protoporfirinei au fost de mare ajutor *degradările* reductive și oxidative ale moleculei. Prin tratarea energetică a heminei cu acid iodhidric concentrat se obțin opt substanțe, patru alchili-pirol, numiți *hemopirol*i, și patru acizi carboxilici. Cei patru hemopirolii au următoarele formule, determinate prin sinteză:



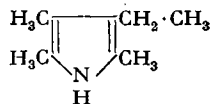
Opsopirol



Hemopirol



Criptopirol

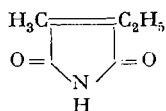


Filopirol

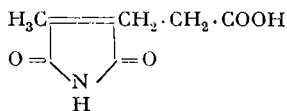
Cei patru *acizi hemopirol-carboxilici* derivă din hemopirolii, și anume conțin grupa carboxil în prelungirea grupei etil.

Hemopirolii au, după cum se vede, în pozițiile β , aceiași substituenți, metil, și etil, iar acizii posedă, în aceste poziții, o grupă metil și un rest de acid propionic; sînt substituite deosebit numai pozițiile α .

Prin oxidarea mesoporfirinei cu acid cromic se obține *metil-etil-maleinimidă* și așa-numitul *acid hematic*. Acești produși de degradare conțin, în pozițiile β , aceiași substituenți ca hemopirolii și acizii hemopirolocarboxilici. Prin oxidarea, în același fel, a heminei sau a protoporfirinei se formează numai acid hematic :



Metil-etil-maleinimidă



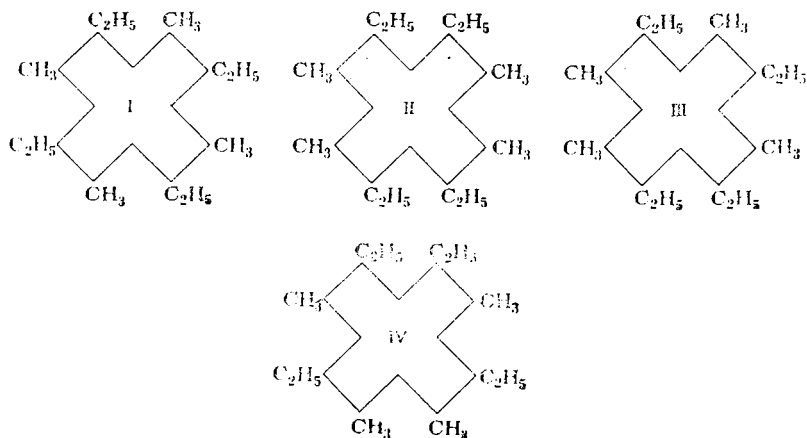
Acid hematic

S-a tras de aici concluzia că cele patru nucleee pirolice, care alcătuiesc nucleul protoporfirinei, sînt legate între ele prin grupe CH, în pozițiile α . Aceste grupe apar ca grupe CH₃, în pozițiile α ale pirolilor rezultați la reducere; faptul că rezultă toți cei patru pirolți posibili dovedește că ruperea reductivă a nucleului porfinic are loc la întîmplare, la toate legăturile posibile. Oxidarea, după schema cunoscută (pag. 612), are loc tot numai în poziția α . Nucleeele pirolice care conțin o grupă vinil în poziția β , cum este cazul la hemină și la protoporfirină, se distrug complet la oxidare; de aceea, din acești compuși se obține numai acid hematic.

Mai rezultă din aceste reacții de degradare că toate cele patru nucleee pirolice, din molecula heminei respectiv a protoporfirinei, conțin în poziția β o grupă metil; două din aceste nucleee conțin în poziția β' un rest de acid propionic, iar celelalte două, o grupă care trece prin adiția a doi atomi de hidrogen în etil; aceasta nu poate fi decît o grupă vinil.

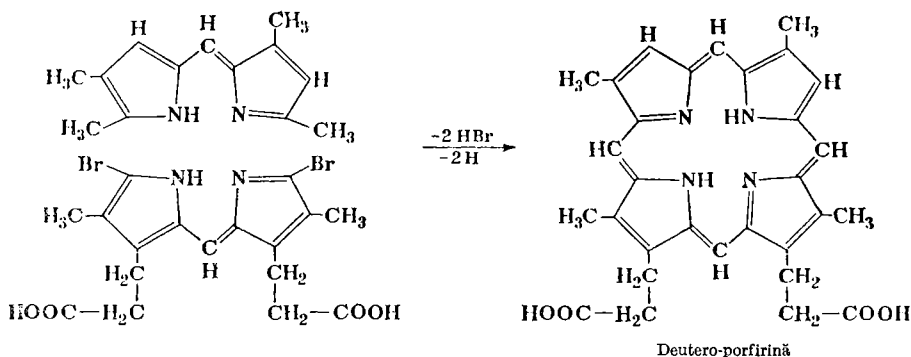
Prin aplicarea degradării reductive cu acid iodhidric la etioporfirină se obțin numai hemopirolii formulați mai sus, dar cu randament dublu; oxidarea etioporfirinei duce numai la metil-etil-maleinimidă. De aici rezultă că fiecare din cele patru inele pirolice ale etioporfirinei conține, în pozițiile β , o grupă metil și o grupă etil.

4. *Sinteze*. Sînt patru etioporfirine izomere posibile, corespunzînd următoarelor formule simplificate :

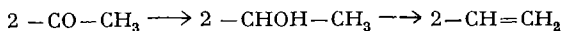


Sinteza etioporfirinei I a fost formulată mai sus. Prin metode similare au fost sintetizate și celelalte trei etioporfirine. Etioporfirina III s-a dovedit identică cu cea obținută din hemina naturală. În modul acesta s-au stabilit pozițiile catenelor laterale și în compușii precursori ai etioporfirinei, mesoporfirina și protoporfirina.

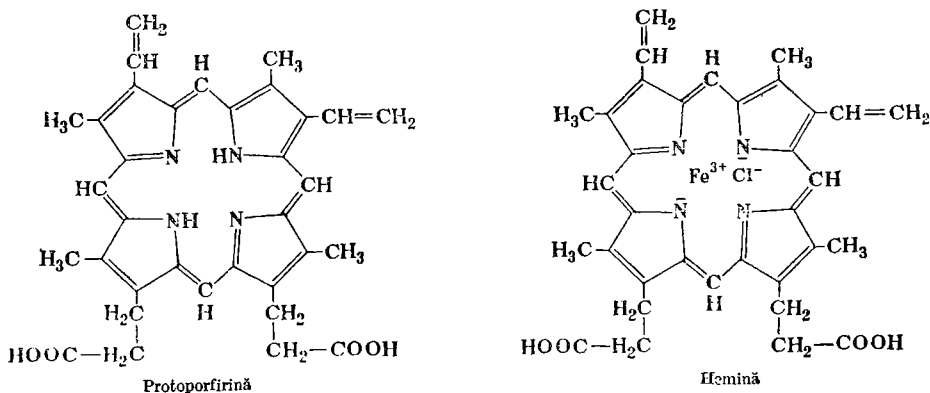
Structura protoporfirinei și totodată a heminei a fost stabilită printr-o sinteză ce pornește de la o tetrametil-pirometenă menționată mai sus (pag. 616) și de la o pirometenă bromurată. Prin topirea acestora cu acid succinic se obține *deutero-porfirina* :



Pentru introducerea grupelor vinil în deutero-porfirină s-a supus această substanță unei condensări de tip Friedel-Crafts (cu anhidridă acetică și SnCl_4). În modul acesta s-au înlocuit cei doi atomi de hidrogen liberi, ai nucleului porfinic, prin grupe acetil, obținându-se diacetil-deutero-porfirina. Prin reducere catalitică, substanța aceasta trece în hematoporfirină, care prin deshidratare dă protoporfirina :

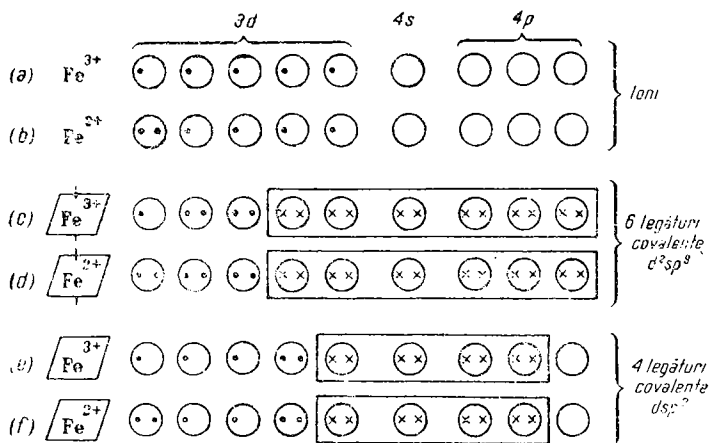


Prin introducerea ferului, legat complex, în protoporfirină, se obține, în sfârșit, hemina (H. Fischer și K. Zeile, 1929) :



În molecula hemului și a heminei trebuie să ne imaginăm ionul de fer situat în centrul moleculei și menținut în această poziție de câmpul electric emanând de la cei patru atomi de azot. Cele două sarcini negative ale ionului de porfirină nu sînt localizate la doi atomi de azot, cum s-a formulat mai sus, ci sînt repartizate, uniform, simetric, din cauza conjugării, asupra celor patru atomi de azot.

5. *Natura legăturii ferului în hemină și în derivații ei* decurge în mod deosebit de instructiv din măsurători magnetice. După cum se știe, ionii Fe^{3+} și Fe^{2+} conțin 24 respectiv 25 electroni. Omitînd cei 18 electroni interiori care alcătuiesc straturile completate, stabile, ale argonului, mai rămîn 6, respectiv 7 electroni, care sînt orînduiți în orbitali d așa cum se arată în schema de mai jos. Ionul feric are deci cinci electroni decuplați (a), cite unul în fiecare orbital $3d$, iar ionul feros (b) are patru asemenea electroni. În această schemă mai este reprezentată ocuparea cu electroni a orbitalilor, în complexii octaedrici covalenți de tipul fericianurii (c) (un electron decuplat) și al ferocianurii (d) (nici un electron decuplat), precum și în complexii ipotetici plani ai ferului tri- respectiv bivalent (e și f) (cu trei, respectiv doi electroni decuplați).



Numărul electronilor decuplați dintr-o moleculă poate fi evaluat prin măsurarea susceptibilității magnetice a compusului respectiv. După cum se știe (v. formula 5, în I, pag. 98), moleculele cu 0-5 electroni decuplați au următoarele momente magnetice :

Electroni decuplați	0	1	2	3	4	5
μ în magnetoni-Bohr	0	1,73	2,83	3,87	4,90	5,92

Măsurătorile magnetice la hemine (cu diferiți anioni) și la hematină duc la momente magnetice variind între 5,71 și 5,89; în compuşii aceştia ferul este deci conținut în formă ionică, ca Fe^{3+} . Hemul are un moment magnetic corespunzînd unui număr de 4 electroni decuplați și conține deci Fe^{2+} .

Hemoglobina (Hb) are un moment magnetic ($\mu = 5,46$ magnetoni-Bohr) mai mare decît valoarea teoretică de 4,90 corespunzînd unui număr de 4 electroni decuplați. Diferența este atribuită influenței reciproce ale celor patru resturi de hem, așezate paralel în macromoleculă (Pauling). Cu atît mai curios este faptul că oxihemoglobina (HbO_2), carboxihemoglobina, precum și compuşii hemoglobinei cu ionii cian au momente zero și conțin deci toți electronii cuplați. În oxihemoglobină, provenită din împreunarea a două molecule paramagnetice, se produce fără îndoială o transformare adîncă a ambelor componente. Orbitali pătratici (e) se întîlnesc probabil în unii derivați ai hematinei și poate în ftalocianina feroasă (f).

Alte hemine naturale. 1. După cum s-a spus și mai înainte, singele tuturor vertebratelor conține aceeași hemină. Chiar în drojdia de bere s-a

găsit o hemină identică celei din animalele superioare. O singură excepție cunoscută este hemina din *clorocruorină*, pigmentul respirator verde din singele unor anelide, cum este viermele spirografis, din marea Mediterană. Această *hemină de spirografis* se deosebește de hemina obișnuită prin faptul că, în locul grupei vinilice din poziția 2 (v. notația în formula de la pag. 622), conține o grupă aldehidică, CHO.

2. *Fermentul respirator și sistemul citocromilor*. După cum a observat întâi Otto Warburg (începând din 1918), celulele aerobe, de orice fel, conțin o enzimă necesară respirației, pe care a numit-o *fermentul respirator* (despre modul de acțiune al acestei enzime și al celor descrise mai departe, v. cap. „Enzime”). Fermentul respirator este o cromoproteidă conținând drept grupă prostetică o hemină (este deci un hemocromogen, v. pag. 790). Din cauza concentrației sale prea mici în celule, fermentul respirator nu a putut fi izolat în substanță, dar el este bine caracterizat prin spectrul și prin comportarea sa. Cu foarte mare probabilitate grupa prostetică a fermentului respirator este identică aceleia din clorocruorină, menționată mai sus.

Citocromii, descoperiți de Keilin (1925), sînt enzime ce apar în toate celulele animale sau vegetale capabile de a respira. Ca și fermentul respirator sînt cromoproteide conținând drept grupă prostetică hemine. Pot exista într-o formă oxidată și o formă redusă (conținând Fe^{3+} respectiv Fe^{2+}). Studiul spectrelor arată că citocromul nu este o substanță unitară, ci un amestec de cel puțin trei substanțe. Cel mai bine este cunoscut *citocromul c*, singurul solubil și singurul care a putut fi izolat (din drojdia de brutărie), în timp ce ceilalți citocromi rămîn fixați de fragmentele celulelor.

Citocromul c este redus de agenți reducători slabi ca fenilen-diamina și cisteina; forma redusă nu se reoxidează prin simpla agitare a soluției într-o atmosferă de oxigen. Reoxidarea se produce însă în prezența unei suspensii de celule. Acestea conțin o enzimă care catalizează oxidarea citocromului, *citocrom-oxidaza*. Citocromul c conține o grupă prostetică înrudită de aproape dar nu identică cu hemul din hemoglobină. *Citocromul b*, după cele știute pînă azi, are o grupă prostetică identică cu a hemului. *Citocromul a* s-a dovedit, în urma unui studiu spectroscopic îngrijit, a fi un amestec de două componente a_1 și a_2 . Ambele au o grupă prostetică al cărui spectru se aseamănă mult cu acela al clorocruorinei. Citocromul a_1 , la fel ca și c, în forma redusă nu este autoxidabil ci necesită citocrom-oxidază pentru a se oxida. Citocromul a_2 se oxidează prin simplu contact cu oxigenul și se mai deosebește de ceilalți citocromi și prin aceea că dă un compus cu oxidul de carbon, la fel ca hemoglobina și ca fermentul respirator. Este extrem de probabil că citocromul a_2 , citocrom-oxidaza și fermentul respirator sînt una și aceeași substanță (Keilin; Melnick).

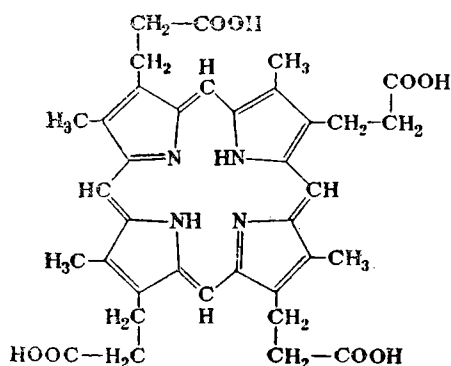
3. *Catalaza*, enzima care catalizează descompunerea apei oxigenate, în O_2 și H_2O , a fost obținută în stare cristalizată. Catalaza din ficatul de cal are greutatea moleculară 225 000, iar aceea din ficatul de bou, 248 000. Prima conține patru, cea de-a doua, două grupe prostetice, în macromoleculă. Grupa prostetică a fost separată de proteină și s-a dovedit identică heminei obișnuite. Catalaza se întilnește în toate celulele animalelor și ale plantelor superioare și inferioare.

Peroxidaza catalizează oxidări prin apă oxigenată. Unii compuși aromatici ușor oxidabili, cum sînt benzidina sau rășina de guaiac, nu sînt oxidați de apa oxigenată singură. În prezența materialelor conținând per-

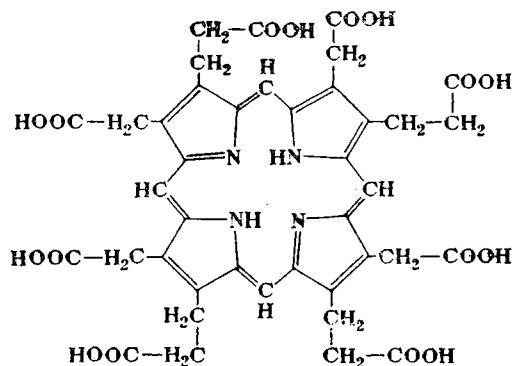
oxidază, ei sînt însă transformați în compuși puternic colorați. Pirogalolul este oxidat de apa oxigenată în prezența peroxidazei pînă la purpurogalină (pag. 348). Peroxidaza se găsește în multe plante, dar numai rar în organe și secreții animale, de ex. în leucocite și în lapte. Grupa prostetică a peroxidazei este o hemină, probabil identică aceleia din colorantul singelui.

Porfirine naturale. Sinteza și degradarea hemului în organism. 1. Într-o maladie congenitală rară (porfirinurie) apar în sînge, în urină și în excremente, în cantități uneori mari, *koproporfirina* și *uroporfirina*. Aceste porfirine nu conțin grupe vinil și sînt, în schimb, mai bogate în carboxili: koproporfirina are patru grupe COOH, sub forma a patru resturi de acid propionic (cîte unul la fiecare inel pirolic alături de o grupă metil), iar uroporfirina are opt grupe COOH (cîte un rest de acid propionic și un rest de acid acetic, la fiecare inel pirolic).

Aceste porfirine patologice se mai caracterizează prin așezarea catenelor laterale, care este diferită de aceea din protoporfirină dar identică aceleia din etioporfirina I (v. pag. 618). De aceea ele se numesc *koproporfirina I* și *uroporfirina I*. Alături de aceste porfirine dar în cantități mult mai mici se mai formează, în aceste cazuri patologice, și *koproporfirina III* și *uroporfirina III* cu aceeași așezare a catenelor laterale ca în protoporfirina III (naturală). Aceste porfirine III se produc și în cazul intoxicațiilor cu plumb și cu sulfonal. Ele apar sub formă de porfirine libere și nu de complexi cu fer.



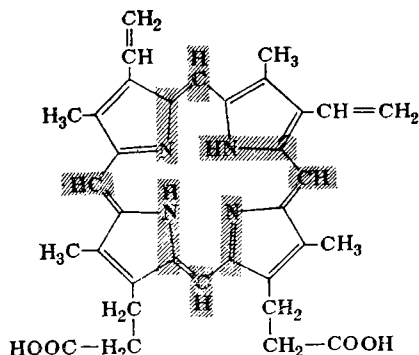
Koproporfirina III



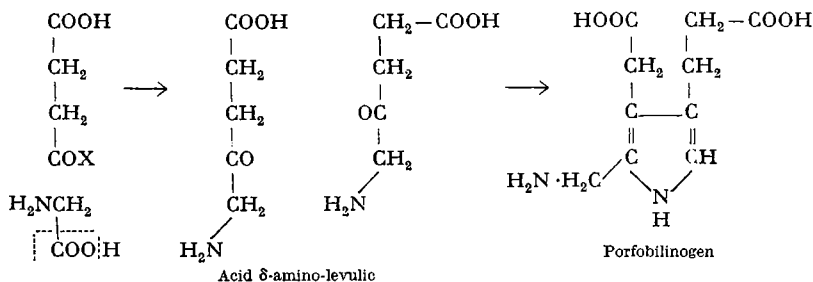
Uroporfirina III

2. *Biosinteza hemului* este astăzi cunoscută în multe din amănunțele ei, prin tehnica atomilor marcați. Sinteza hemoglobinei, în mamifere, are loc în formele tinere ale globulelor roșii, în timp ce acestea se găsesc încă în măduva oaselor. La păsări sinteza se continuă și în sînge (care conține globule roșii tinere cu nucleu). Prin adăugare de $H_2^{16}N \cdot CH_2 \cdot COOH$, de $H_2^{14}C \cdot COOH$ și de alte molecule marcate s-au putut încorpora atomii marcați respectivi în molecula hemului. Prin degradarea sistematică a heminei izolate din acest sînge s-a putut stabili apoi că unii atomi ai moleculei provin din glicocol (și anume numai din grupa $H_2N \cdot CH_2$ a acestuia), iar alții din acid acetic (D. Rittenberg și D. Shemin; A. Neuberger și H. M. Muir; G. H. Cookson și

C. Rimington, 1945—1950). În formula de mai jos sint hașurați atomii originari din glicocol; ceilalți atomi provin din acid acetic.

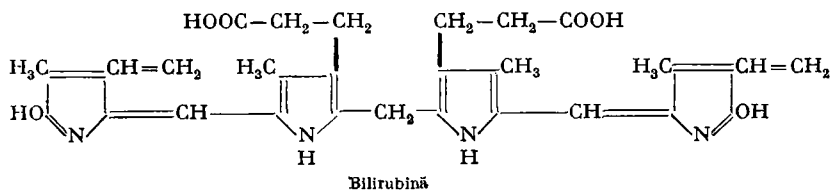


Acidul acetic ia parte la biosinteza hemului sub forma unuia din intermediarii ciclului acidului citric (pag. 261), anume a acidului succinic. Combinația acestuia cu coenzima A (pag. 771) reacționează cu glicocolul dând acid δ -amino-levulic. Două molecule din acest acid se combină apoi spre a da un derivat pirolic, *porfobilinogenul* (X = restul de coenzimă A) :



Porfobilinogenul a fost izolat din urina bolnavilor de porfirinurie acută (I. Waldenström și B. Vahlquist, 1939). Prin tratare cu HCl 0,5 *n*, porfobilinogenul trece în uroporfirină III. Atât acidul δ -amino-levulic, cât și porfobilinogenul se transformă, când sint tratați cu sânge de pasăre hemolizat (care conține o enzimă specifică), în prezența aerului (oxidare) în uro-, koproporfină și protoporfirină. Uroporfirina și koproporfirina sint deci intermediari în biosinteza protoporfirinei.

3. *Degradarea hemului în organism. Bilirubina*, colorantul galben-brun din fiere, provine din hem, prin degradare oxidativă normală, în ficat și în alte organe. În unele boli de ficat, scurgerea normală a fierei în intestin fiind împiedicată, bilirubina apare în țesuturi și în urină. Structura bilirubinei a fost stabilită prin degradare oxidativă și sinteză (H. Fischer).



Din formula aceasta se vede că molecula heminei se rupe oxidativ la grupa CH din poziția α , a nucleului porfinic, grupă care se și elimină (v. notația în formula de la pag. 618).

Clorofila. Colorantul verde din frunze, numit *clorofilă* (de către Pelletier și Caventou, 1819), a fost studiat întâi de Berzelius (1837) și recunoscut, prin studii optice de către Stokes (1854), ca un amestec de patru substanțe, două clorofile și două carotinoide. Separarea celor două clorofile a fost efectuată de M. Tvet (1906), cu ajutorul metodei cromatografice descoperită cu această ocazie. Cele două clorofile *a* și *b* sînt însoțite întotdeauna, în cloroplastele din frunzele verzi, de două carotinoide, *carotina* și *xantofila* (v. cap. „Carotinoide”). Printre cercetătorii care au adus contribuții importante în acest domeniu vom mai menționa pe M. Nencki, L. Marchlewski, R. Willstaetter și în sfîrșit pe H. Fischer, căruia îi datorim cunoașterea definitivă a structurii clorofilei și sinteza mai multor derivați.

În cloroplaste, clorofila este legată de o proteină, *plastina*, cu care formează o cromoproteidă (v. pag. 454), *cloroplastina*. Separarea clorofilei de plastină se produce extrem de ușor, chiar la uscarea frunzelor, din care apoi se izolează clorofila prin extragere cu dizolvanți, de ex. cu alcoolii sau cu eter.

Raportul dintre clorofila *a* și clorofila *b* este de cca. 3 : 2. Formulele brute ale celor două clorofile sînt :



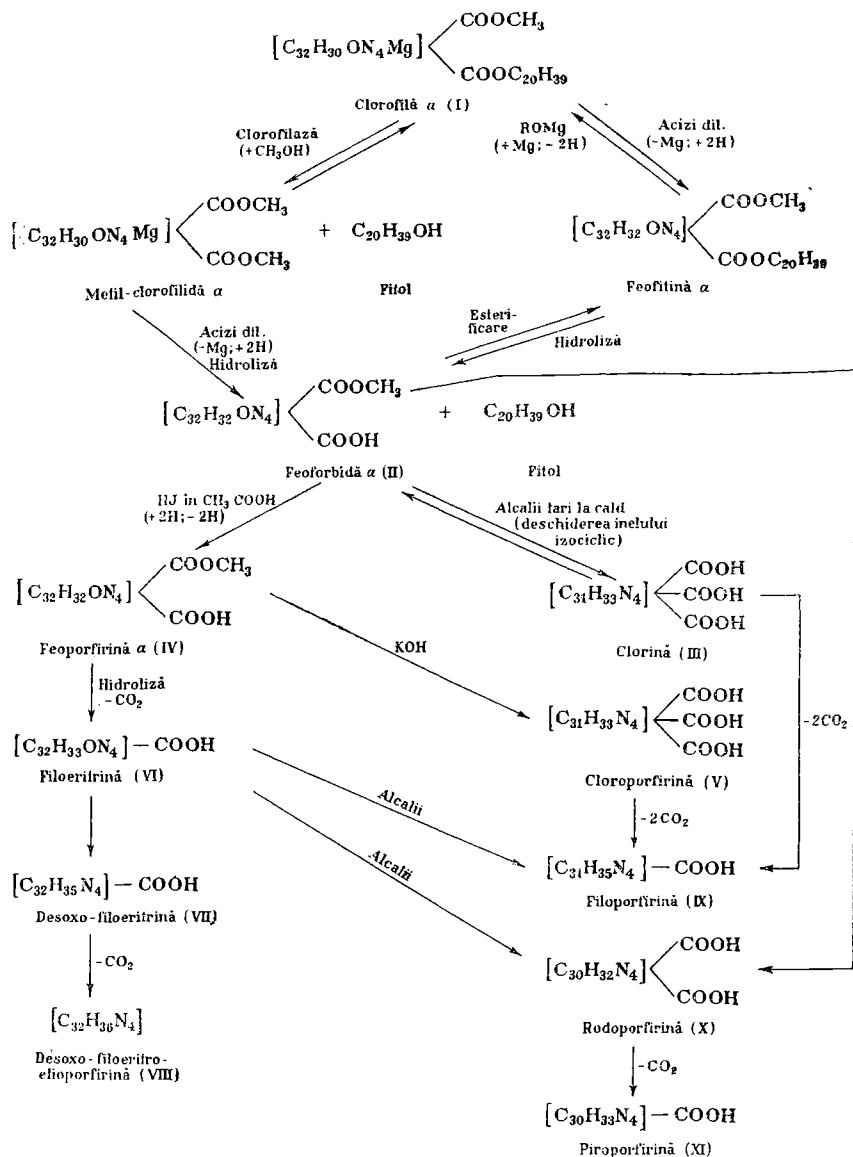
După cum se vede, metalul legat complex în clorofile este *magneziul*. Moleculele celor două clorofile conțin câte doi carboxili, esterificați unul cu *metanol*, celălalt cu un alcool superior, liniar, nesaturat, *fitolul*, $C_{20}H_{39}OH$ (v. acolo). Fitolul imprimă clorofilei un caracter amorf de ceară.

În frunze, clorofila este însoțită de o enzimă, *clorofilaza*, care catalizează înlocuirea rapidă a restului de fitil cu metil sau etil în soluțiile de clorofilă brută în metanol sau etanol (transesterificare, v. I. pag. 656). Din aceste soluții se obțin astfel *metil-*, respectiv *etil-clorofilide a*, respectiv *b*, frumos cristalizate. Din cauza aceasta, clorofilele native pure sînt greu de obținut. O altă dificultate constă în aceea că acizii, chiar foarte slabi, elimină magneziul din moleculele clorofilelor dînd *feofitinele a și b*. De aceea, clorofila (cu magneziu încă legat complex) nu poate exista sub formă de acid liber, ci numai ca ester. Acizii minerali tari elimină și restul de fitil din clorofile și din feofitine dînd *feoforbidele a și b*. Feoforbidele sînt substanțe stabile, frumos cristalizate. De la ele au pornit cercetările pentru stabilirea structurii.

Numărul derivaților obținuți prin diferite reacții de degradare este mult mai mare în seria clorofilei decît în seria colorantului sîngelui. Transformările mai importante ale clorofilei *a* sînt reprezentate schematic la pag. 628 ; cîțiva dintre produșii obținuți prin degradare sînt formulați integral (pag. 629), pentru a ușura înțelegerea transformărilor descrise mai departe.

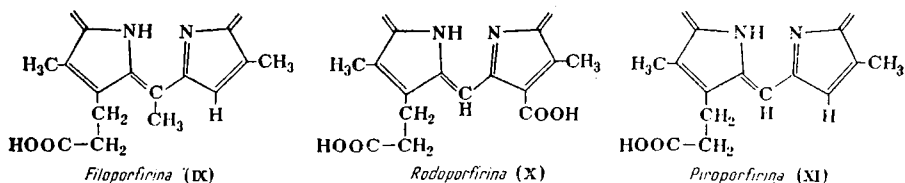
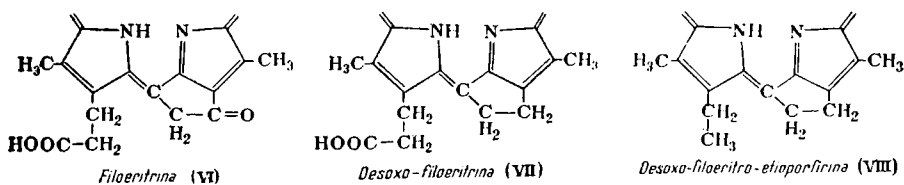
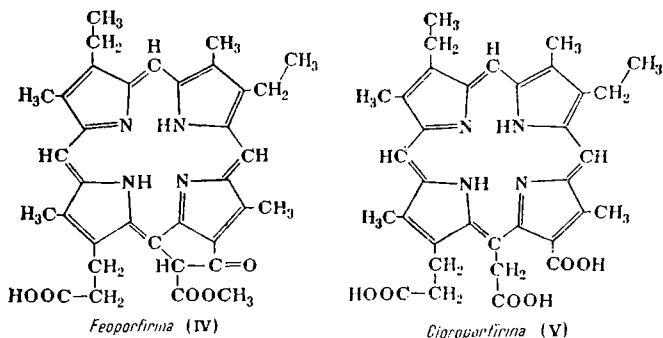
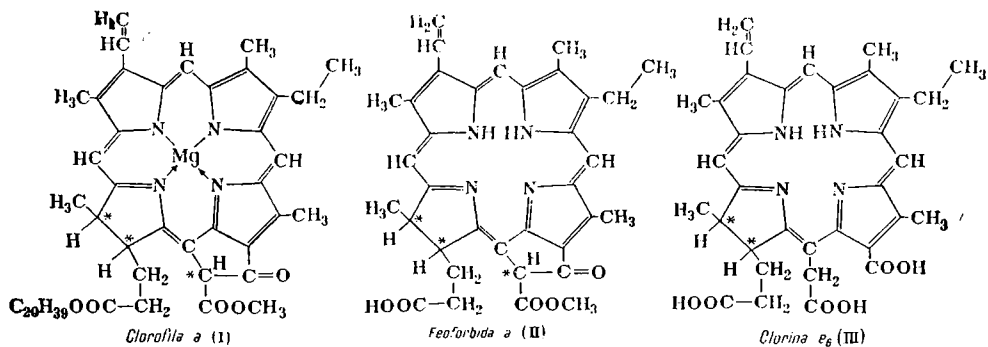
Clorofilele conțin un inel porfinic analog în linii mari cu acela din colorantul sîngelui. Faptul acesta, de mult cunoscut, reiese între altele din

Cătiva derivați ai clorofilei a



aplicarea metodelor de degradare reductivă și oxidativă, care conduc la aceiași hemopiroli, acizi hemopiroil-carboxilici, metil-etil-maleinimidă și acid hematic ca la colorantul singelui (pag. 620). Catenele laterale în clorofiele sînt aceleași (în ce privește numărul de atomi de carbon) ca în hem și sînt

Clorofila a și câțiva derivați ai ei
(Completare la schema dela pag. precedentă)

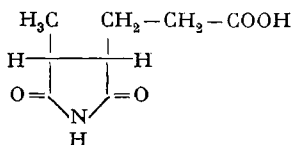


așezate în aceeași ordine ca în etioporfirina III (pag. 621). Acest fapt este considerat ca o dovadă (pe lângă multe altele) pentru unitatea originii vieții pe pământ.

Clorofila *a* se deosebește de clorofila *b* prin aceea că grupa CH₃ de la inelul II a celei dintâi este înlocuită în cea de-a doua printr-o grupă aldehidică, CHO (poziția 3, în formula porfinei pag. 618). Se cunoște prin urmare

două serii de derivați *a* și *b*. Feoforbida *b* a fost transformată, prin reducerea grupei CHO → CH₃, în feoforbidă *a*.

Sînt două deosebiri esențiale între structura clorofilelor și aceea a colorantului singelui: prezența a doi atomi de hidrogen „suplimentari” în inelul IV și a unui inel carbociclic între inelul III și poziția γ. Acest inel provine, după cum se vede ușor din formulă, printr-o ciclizare a catenei de acid propionic. Ca o urmare a acestei structuri diferită de a hemului, clorofila conține trei atomi de carbon asimetrice (însemnați în formulele I și II cu *) și în consecință ea este optic activă (puternic levogiră). Poziția celor doi atomi de hidrogen „suplimentari” a fost determinată prin oxidarea cu acid cromic a clorinelor, obținîndu-se, în locul acidului hematic (v. mai sus și pag. 621), un derivat optic activ al succin-imidei, cu formula:



Feofitinele, feoforbidele și clorinele conțin încă atomii de hidrogen supranumerari în inelul IV și au de aceea culoare verde ca și clorofila. La trecerea în porfirine, acești atomi sînt eliminați și ia naștere porfiringa cu același sistem cromofor ca în colorantul singelui; totodată culoarea virează în roșu.

Feoporfirina (IV) conține încă inelul carbociclic în aceeași formă ca în clorofilă. Se va observa că acest inel are structura unui ester β-cetonic. Prin hidroliză blîndă (scindare cetonică) se obține filoeritrina (VI) în care inelul este păstrat, la fel ca și în derivații ei (VII) și (VIII). Prin tratarea cu baze tari, atît a feoforbidelor cît și a feoporfirinei, inelul carbociclic se desface (scindare acidă). Clorina (III), astfel obținută, mai conține atomii de hidrogen supranumerari, porfirinele (V, IX, X, XI) însă nu (v. schema pag. 628).

Clorofila conține o grupă vinil, la inelul I, și o grupă etil, la inelul II (spre deosebire de hem care posedă două grupe vinil în aceste poziții). În diferite stadii ale degradării schițate mai sus, grupa vinil este hidrogenată la etil (de ex. la trecere de la II la IV sau de la III la IX).

Feoporfirina *a* și desoxo-filoeritrina au fost obținute prin sinteză totală (H. Fischer), confirmîndu-se astfel structura clorofilelor așa cum a fost prezentată mai sus. Despre rolul clorofilei în fotosinteza din frunzele verzi s-a vorbit în alt loc (pag. 265).

Porfirinele din petrol și din bitumurile naturale. În toate petrolurile și bitumurile naturale (afară de cele filtrate prin straturi poroase sau de cele foarte vechi, din Devon și Carbon), se găsesc porfirine, în proporție de 0,004—0,02 mg la 100 g, uneori chiar de 4 mg la 100 g (A. Treibs).

Au fost identificate desoxo-filoeritro-etiofurfirina, desoxo-filoeritrina și, în proporție mult mai mică, meso-etiofurfirina și mesoporfirina. Primele două provin din clorofilă, ultimele două sînt de origine animală. S-a dedus, de aici, că petrolul provine mai ales din material vegetal, cu incluziuni accidentale de material animal. Mediul în care s-a format petrolul a fost reductor (transformarea grupelor vinil în etil).

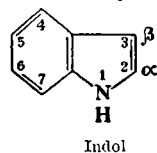
Cum de-oxo-filoeritro-etiofurfirina provine din desoxo-filoeritrină, iar meso-etiofurfirina din mesoporfirină, prin decarboxilare, și această decarboxilare se petrece la aprox. 200°,

este cert că petrolul nu a fost expus niciodată, în cursul evoluției sale, unei temperaturi mai înalte. Este probabil că temperatura sa nu a depășit niciodată pe aceea determinată de gradientul geotermic, care, pentru adâncimea de 5000 m, este de aprox. 160°. Porfirinele din petrol joacă deci rolul de termometru geologic.

4. GRUPELE INDOLULUI, CARBAZOLULUI ȘI IZOINDOLULUI

Benzo-pirolul sau *indolul* se întâlnește în natură, mai ales sub formă de derivați. Indolul liber a fost identificat, în mici cantități, în unele uleiuri eterice, de ex. în cel de flori de portocal. În proporție ceva mai mare se găsește în gudroanele cărbunilor de pământ, din care se și extrage industrial (3—5% în fracțiunea cu p.f. 220—260°).

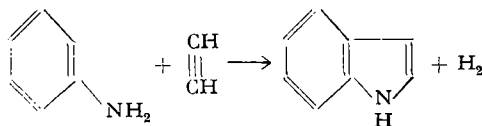
Printre derivații indolului, cel mai de mult cunoscut este *indigoul*. Cercetarea indigoului a condus pe Adolf Baeyer(1860—1870) la studiul indolului și al multor compuși înrudiți cu el. Cel mai răspândit și mai important derivat al indolului este însă *triptofanul*, un amino-acid nelipsit din majoritatea proteinelor (pag. 408). Toți compușii indolului ce se găseseră în natură provin din triptofan prin diferite modificări biochimice (pag. 395). În sfârșit, au fost izolați numeroși alcaloizi vegetali, printre care unii cu mare importanță terapeutică, și care conțin un nucleu indolic.



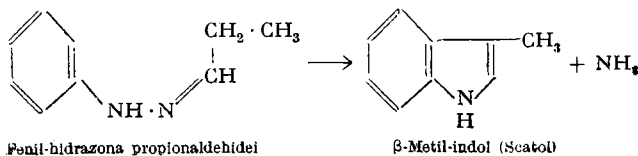
Metode de preparare. 1. Indolul a fost obținut prima oară din *oxindol* (pag. 643), prin metoda distilării cu pulbere de zinc (pag. 540) (A. Baeyer, 1866). Mai târziu au fost propuse diferite metode bazate pe reducerea *indoxilului* (sau direct a topiturii de indoxil ; v. pag. 649) cu amalgam de sodiu, pulbere de zinc sau catalitic. Toate aceste reacții decurg cu randamente mici.

Se poate izola relativ ușor indol pur din gudroane.

2. Cantități mici de indol se pot obține în laborator trecând vapori de anilină, împreună cu acetilenă diluată cu bioxid de carbon, printr-un tub încălzit la 700° (Majima) :

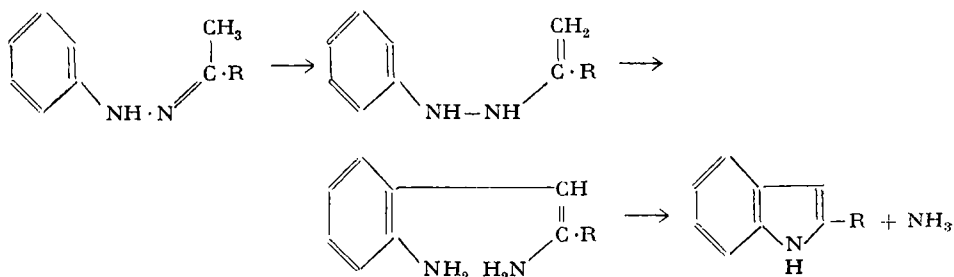


3. *Sinteza derivaților indolului după Emil Fischer (1886)* este metoda cu cele mai variate aplicații pentru obținerea omologilor indolului. Reacția constă în încălzirea fenil-hidrazonelor aldehidelor sau cetonelor alifatică, cu clorură de zinc, la 180—200° :

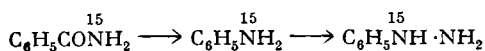


Din fenil-hidrazona acetonei se formează, în mod asemănător, α -metil-indolul. Se pot folosi și fenil-hidrazone substituie în nucleul benzenic, precum și fenil-hidrazone obținute indirect prin metoda Japp-Klingemann (pag. 76). Clorura de zinc poate fi înlocuită prin acizii sulfuric sau clorhidric, în soluție de etanol sau de acid acetic. Într-un singur caz metoda nu poate fi aplicată, anume la prepararea indolului nesubstituit (pornind de la fenil-hidrazona acetaldehidei).

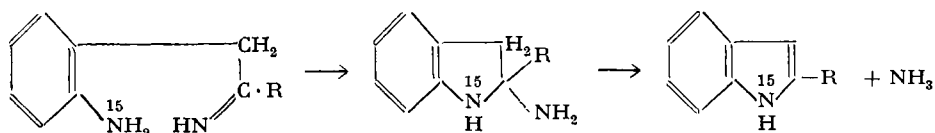
Mecanismul acestei reacții implică probabil întâi o izomerizare cu formarea unui hidrazo-derivat, urmată de o transpoziție de tip *orto*-benzidinic (R. Robinson, 1918):



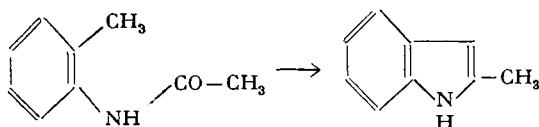
Mecanismul acesta a fost confirmat prin folosirea de fenil-hidrazină cu azot marcat, obținută pe calea următoare:



S-a dovedit astfel că atomul marcat rămâne în molecula indolului. În locul diaminii din schema de mai sus se propune o imină izomeră cu ea (C. F. I. Allen, 1943):

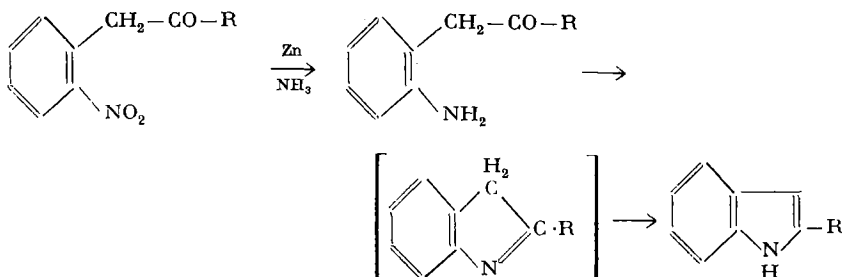


4. Derivații *N*-acilați ai *o*-toluidinei trec în derivați α -alchilați ai indolului la încălzire cu etoxid de sodiu, la 370° , în absența aerului (Madlung, 1912):



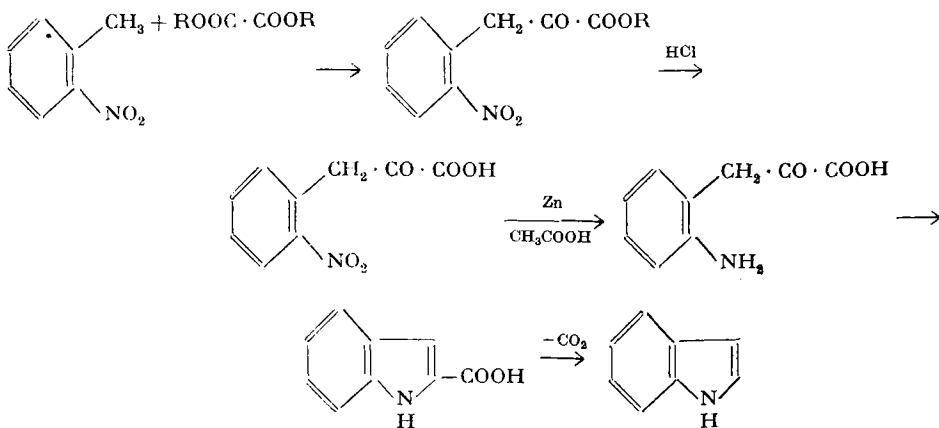
Pornind de la *N*-formil-*o*-toluidină se obține indol, însă numai dacă se întrebuințează drept catalizator amidura de sodiu (Verley, 1924) sau mai bine terț-butoxidul de potasiu (Tyson, 1941).

5. *a.* *o*-Nitro-benzil-cetonele dau ușor la reducere, în locul amino-cetonelor prevăzute, 2-alkil-indoli rezultați din condensarea intramoleculară a acestora (Baeyer-Jackson, 1880):

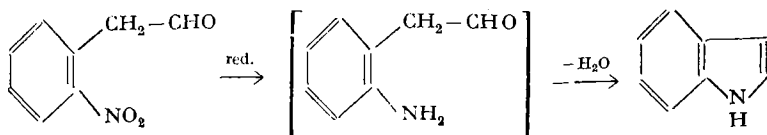


Următoarele metode sintetice pot fi considerate ca variante ale acestei reacții.

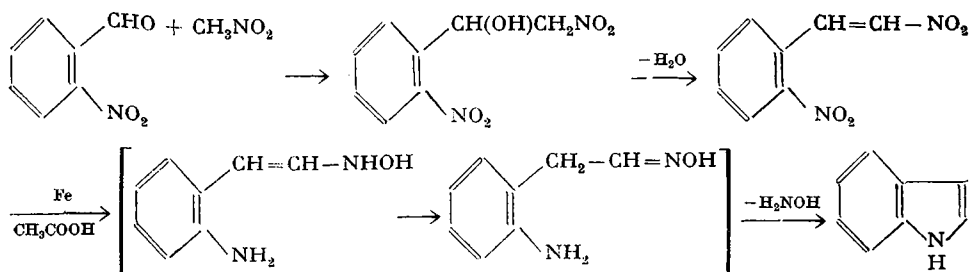
b. *o*-Nitro-toluenul se condensează cu esterul acidului oxalic, în prezența etoxidului de sodiu, dând esterul acidului *o*-nitro-fenil-piruvic. Prin hidroliză și reducere se obține acidul *o*-amino-fenil-piruvic care se ciclizează chiar în condițiile reacției de reducere. Acidul indol-2-carboxilic se decarboxilează la încălzire (Reissert, 1897):



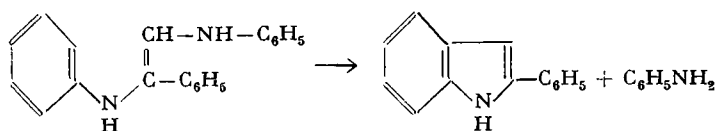
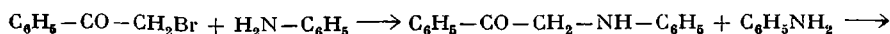
c. Dacă *o*-nitro-fenil-acetaldehida ar fi o substanță ușor de obținut, următoarea sinteză a indolului (și a derivaților săi substituiți în nucleul benzenic) ar fi deosebit de simplă:



Oxima acestei aldehide se formează ușor prin reducerea blindă a *o-o*-dinitro-stirenului (I, pag. 549); ea nu poate fi însă izolată căci în locul ei se obține direct indol (Nenițescu, 1925):

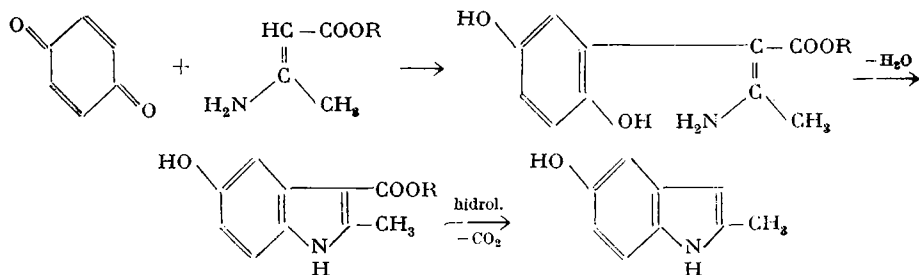


6. Prin încălzirea brom-acetofenonei (pag. 5) cu un exces de anilină, se obține 2-fenil-indol. Reacția este catalizată de acizi și decurge în modul următor (Bischler, 1892):



Reacția aceasta este susceptibilă de multe variații. Lucrându-se cu cetone alifactice α -bromurate se obțin derivații ai indolului cu grupele alchil în poziția 2.

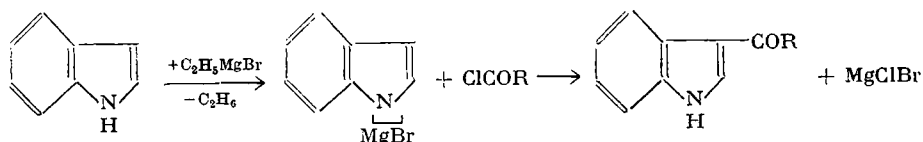
7. Prin reacția dintre *p*-benzochinonă și ester β -amino-crotonic, în soluție de acetonă, se obține un derivat al 2-metil-5-hidroxi-indolului (Nenițescu, 1929):



Însușiri, reacții și derivați. Indolul cristalizează în foițe lucitoare, cu p.t. 52°; p.f. 253°. Indolul, chiar purificat, are un miros neplăcut; adăugat însă, în proporție foarte mică, în esențe de flori, accentuează în mod favorabil parfumul acestora. (Scatolul are, chiar diluat, un miros extrem de neplăcut).

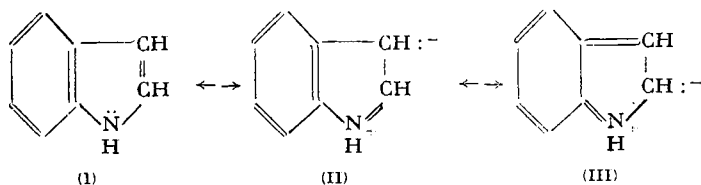
Inelul pirolic din molecula indolului este mult mai reactiv decât cel benzenic; de aceea indolul se aseamănă, în multe dintre reacțiile sale, cu pirolul. Ca și acesta, se polimerizează sub influența acizilor minerali, dând *diindol*.

Indolul formează cu metalele alcaline și cu compușii organo-magnezieni compuși metalici, prin înlocuirea atomului de hidrogen de la azot, întocmai ca pirolul. Acești compuși reacționează cu cloruri acide dând cetone :



Indolul ia parte, cu mare ușurință, la fel ca pirolul, la reacții de substituție (electrofilă), cum sînt reacția cu esterul diazo-acetic și cuplarea cu compuși diazoici aromatici; de asemenea, omologii indolului formează aldehide, după metoda Gattermann-Fischer (v. pag. 612). În toate aceste reacții, spre deosebire de pirol, substituția se produce în poziția β și, numai dacă aceasta este ocupată, în poziția α .

Comportarea aceasta a indolului se explică printr-un efect de conjugare specific al acestei combinații, care poate fi reprezentat prin următoarele structuri (comparați cu pirolul, pag. 611) :



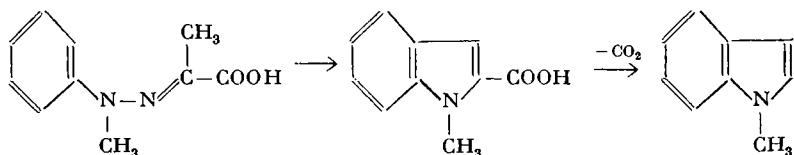
Este evident că structura II este favorizată față de III, căci aceasta din urmă implică și nucleul benzenic într-o formă *orto*-chinoidă, pentru a cărei formare se pierde o parte din energia sa de conjugare. De aceea, densitatea maximă de electroni se află în poziția β .

Indolul se transformă prin oxidație cu acid monopersulfuric, cu clorură ferică sau chiar numai cu aer în prezență de bisulfid de sodiu, foarte ușor, în indigo. Prin topire cu hidroxid de potasiu la 200° se produce o deschidere a inelului pirolic cu formare de *o*-toluidină.

Indolul suferă reacții de lărgire de ciclu, analoge cu cele observate la pirol. Astfel, la prepararea β -indol-aldehidei, prin tratarea indolului cu cloroform și hidroxid de sodiu, după metoda Reimer și Tiemann, se formează, ca produs secundar, 3-clor-chinolina (v. pag. 722).

Indolul, atît în soluție cît și ca vapori, colorează în roșu o surcea de brad înmuiată în acid clorhidric. De asemenea dă, cu o soluție acidă de *p*-dimetil-amino-benzaldehidă (reactivul lui Ehrlich), reacția de culoare caracteristică a nucleului pirolic (pag. 617).

Metil-indoli. 1-*Metil-indolul*, N-metil-indolul (p.f. 239°) se obține prin decarboxilarea acidului 1-metil-indol-2-carboxilic, care la rândul său se prepară din metil-fenil-hidrazona acidului piruvic (E. Fischer):

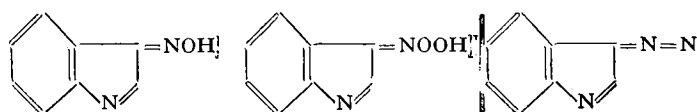


Prin reacții similare se obțin N-etil- și N-fenil-indolii.

2-*Metil-indolul* (metil-cetol) (p.t. 59°) se obține prin metodele indicate mai sus, din fenil-hidrazona acetonei și din *o*-amino-benzil-metil-cetonă. Supus topirii alcaline, 2-metil-indolul trece în acid indol-2-carboxilic; oxidarea cu permanganat duce la acidul N-acetil-antranilic. La trecere prin tuburi încălzite 2-metil-indolul se transformă, prin lărgire de ciclu, în chinolină.

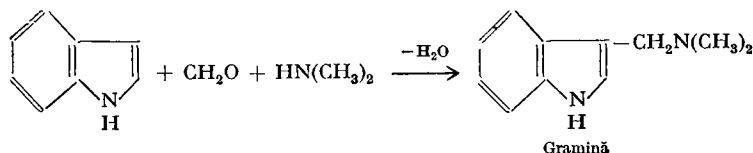
3-*Metil-indolul* (scatol) (p.t. 95°) se găsește în cantități mici în fecale (v. pag. 396) și se obține sintetic din fenil-hidrazona propionaldehidei. Din gudroanele cărbunilor de pământ au fost izolați metil-indolii cu grupe CH_3 în pozițiile 2, 3, 4, 5 și 7.

Derivați ai indolului. Indolul și derivații săi cu poziția β liberă reacționează cu acidul azotos (nitrit de sodiu și acid acetic sau mai bine nitrit de amil și etoxid de sodiu; v. pag. 57) și dau 3-*nitrozo-indoli*. În mod similar se obțin, din indoli, nitrat de etil și etoxid de sodiu 3-nitro-indoli. Aceștia au probabil structura de izonitrozo- și de *aci*-nitro-derivați, derivând de la forma indoleninică (v. mai departe):



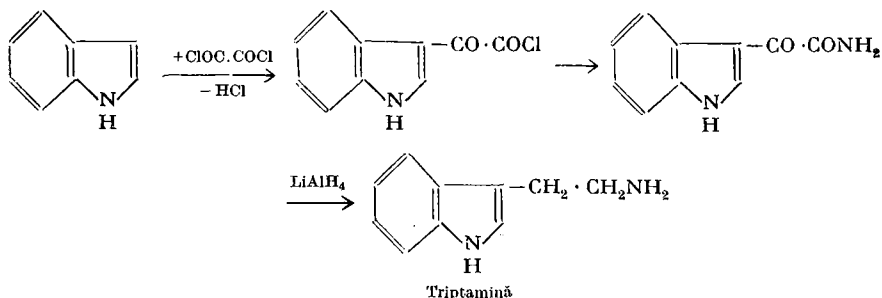
Prin reducerea 3-nitrozo-derivaților se obțin 3-*amino-indoli*, care dau prin tratare cu acid azotos *diazo-derivați* remarcabil de stabili.

Gramina, 3-N-dimetilamino-metil-indolul, un alcaloid izolat din orz încolțit și din alte graminee, se obține ușor din indol, formaldehidă și dimetil-amină, prin reacție Mannich (I, pag. 561):

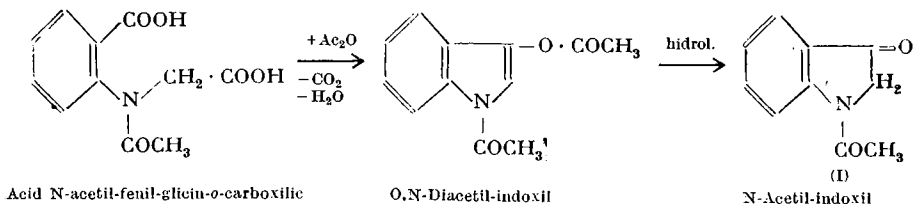


Gramina, atât ca atare cât și sub forma iod-metilatului ei servește ca materie primă în sinteza triptofanului (pag. 371) și a altor compuși.

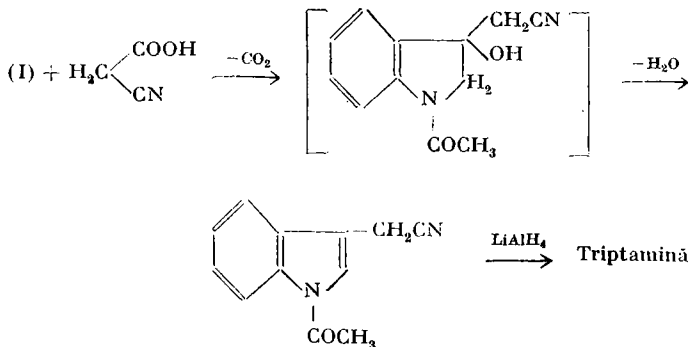
Triptamina, 3-[2-amino-etil]-indolul, unul din produșii de degradare biologică a triptofanului (pag. 395) se obține și din alcaloidul stricenină, prin descompunere cu alcalii tari. Triptamina a fost obținută sintetic, pe diferite căi : a. prin condensarea indolului cu clorură de oxalil și reducerea amidei acidului indolil-glioxilic obținut (Speeter și Anthony, 1954) :



b. O altă sinteză simplă pornește de la O,N-diacetil-indoxil care se obține prin încălzirea acidului N-acetil-fenil-glicin-o-carboxilic cu anhidridă acetică. Prin hidroliză cu baze slabe, O,N-diacetil-indoxilul trece în N-acetil-indoxil :

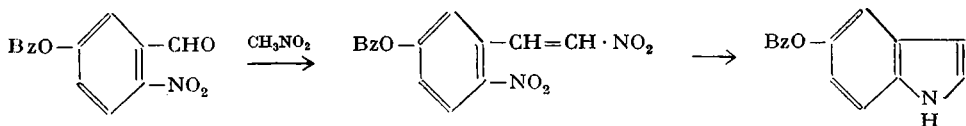


Prin condensare cu acid cian-acetic, N-acetil-indoxilul dă nitrilul acidului N-acetil-indolil-acetic. Prin reducerea acestuia cu hidruură de litiu-aluminiu (în cursul căreia se elimină și grupa N-acetil) se obține triptamina (Nenișescu și D. Răileanu, 1958) :

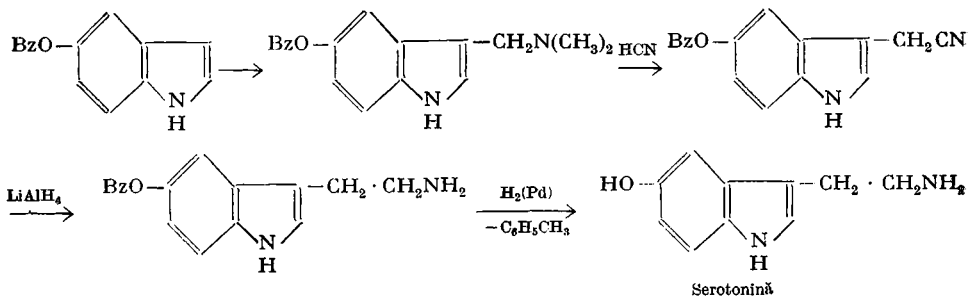


Serotonina, 5-hidroxi-triptamina, recunoscută recent ca agentul vasoconstrictor din serul sanguin, joacă un rol important în funcțiunea sis-

temului nervos central. Serotonina a fost sintetizată pe diferite căi de ex. din 5-benziloxi-2-nitro-benzaldehidă, prin ciclizare după o metodă expusă mai sus (pag. 634). Se obține întâi 5-benziloxi-indolul ($Bz = C_6H_5CH_2$):

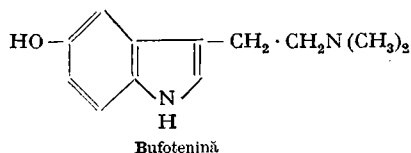


Transformarea acestuia în serotonină se poate efectua fie prin metoda *a* indicată la triptamină, fie pe calea următoare (B. Witkop, 1954):



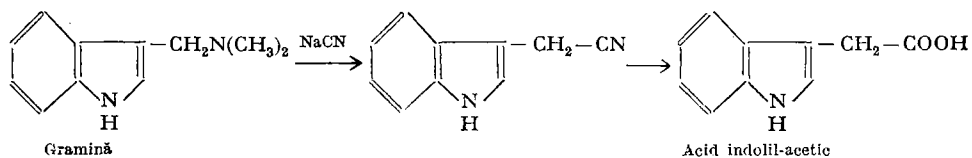
O a treia sinteză a serotoninei pornește de la 5-benziloxi-N-acetil-indoxil și folosește reacții similare acelor expuse mai sus în sinteza *b* a triptaminei (Nenițescu și Răileanu, 1958).

Bufotenina, derivatul dimetilat al serotoninei, a fost izolată din secreția veninoasă a broaștei riioase și din planta sud-americană *Piptodenia peregrina*, care este folosită de indigenii din acea regiune pentru efectul ei halucinogenic. Efectul fiziologic este probabil acela al unui antagonist al serotoninei.

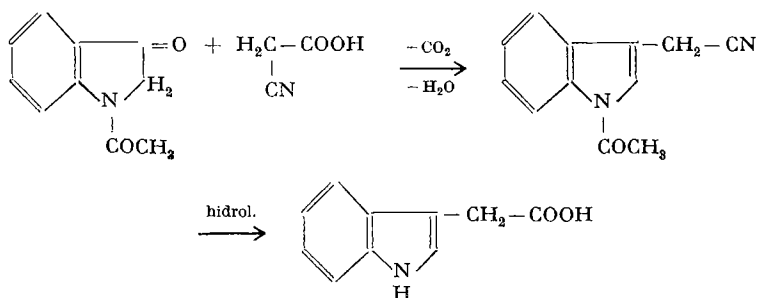


Acidul 3-indolil-acetic se formează din triptofan, alături de indol și scatol, sub acțiunea bacteriilor de putrezire și se găsește, în mici cantități, în urina normală a omului. A fost de asemenea izolat din diferite plante, atât inferioare (drojdii și fungi) cât și superioare (porumb, coleptile de ovăz). Acidul indolil-acetic are asupra plantelor tinere sau a ramurilor în curs de creștere efectul unui hormon vegetal al creșterii (auxină) și a fost numit de aceea heteroauxină (F. Kögl). Din cauza aceasta se utilizează acid indolil-acetic în agricultură ca stimulator de creștere, servind în special la dezvoltarea rădăcinilor în butășire și la transplantarea arborilor.

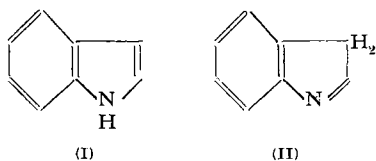
O sinteză a acidului indolil-acetic pornește de la gramină, care tratată cu cianură de sodiu dă nitrilul respectiv (Snyder și Pilgrim):



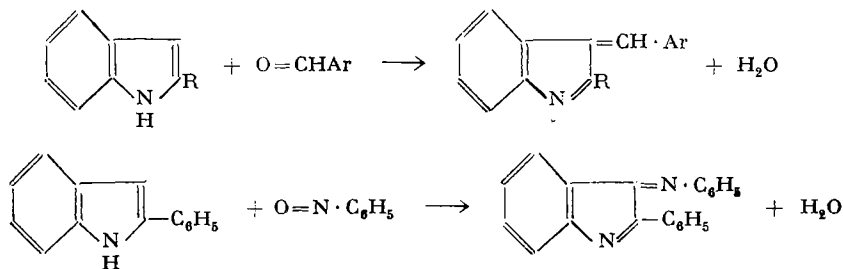
Se poate de asemenea obține acid indolil-acetic din acidul indolil-glioxilic menționat mai sus (pag. 637), prin reducere cu hidrazină după Kijner-Wolff (I, pag. 562) sau din N-acetil-indoxil prin condensare cu acid cian-acetic și hidroliza nitrilului obținut intermediar (Nenițescu și D. Răileanu, 1956):



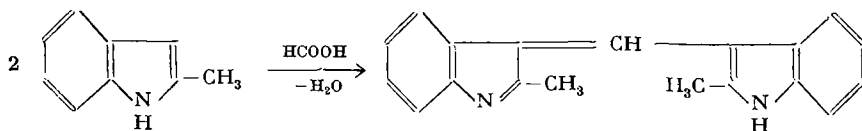
Indolenine. Întocmai ca și în clasa pirolilor (pag. 617), forma tautomeră, indoleninică (II) a indolului (I) nu există în stare liberă:



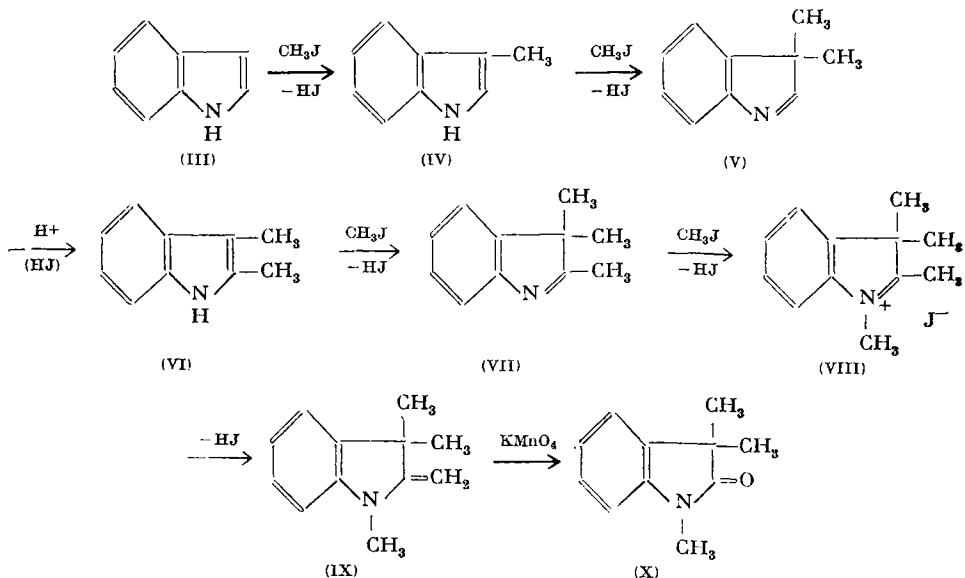
Se cunosc însă numeroși derivați ai formei (II), realizați din (I), prin reacții decurgând cu deplasări de electroni (v. pag. 617). Un exemplu este formarea izonitrozo-indolilor prin acțiunea acidului azotos. În mod similar se condensează indolii cu aldehide și cu nitrozo-derivați aromatici (Freund; N. Campbell):



Indolii cu pozițiile β libere se condensează cu acidul formic, în prezența unui acid mineral, și dau coloranți metenici, analogi celor din seria pirolului (pag. 615):

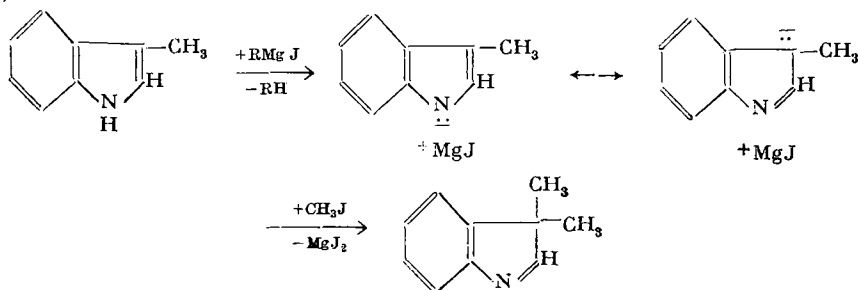


Metilarea indolului cu iodură de metil (E. Fischer) este o reacție complexă. Fie că se pornește de la indol, de la 2-metil-indol, 3-metil-indol sau 2,3-dimetil-indol, se obțin aceiași derivați indoleninici (VII) și (IX) (care însă la început au fost formulați greșit ca derivați ai dihidrochinolinei). Intermediar are loc o transpoziție intramoleculară (V \rightarrow VI). Unul din produșii finali, trimetil-metilen-indolenina (IX), a fost transformat prin oxidare în 1,3,3-trimetil-oxindolul (X) (Ciamician):

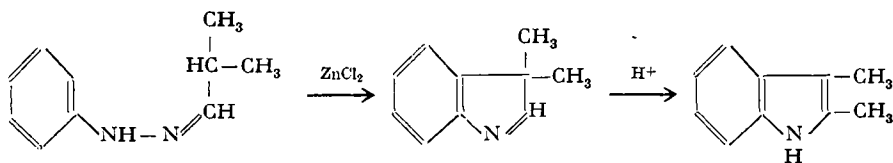


Diferitele stadii ale acestui proces, redate mai sus în formulare modernă, nu au fost deslușite decât după multe ocluri, în urma unor cercetări amănunțite (Ciamician, Plancher, Brunner și alții), printre care menționăm cîteva mai semnificative.

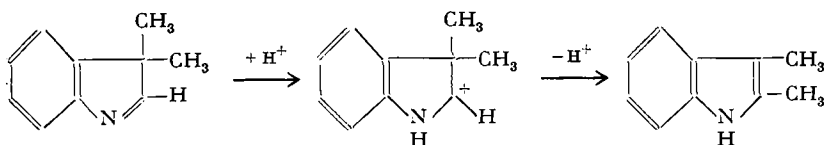
Prin tratarea compusului magnezian al unui 3-alkil-indol cu un derivat halogenat reactiv se obține o 3,3-dialkil-indolenină. Astfel, din scatol se obține 3,3-dimetil-indolenină (Hoschino, 1932):



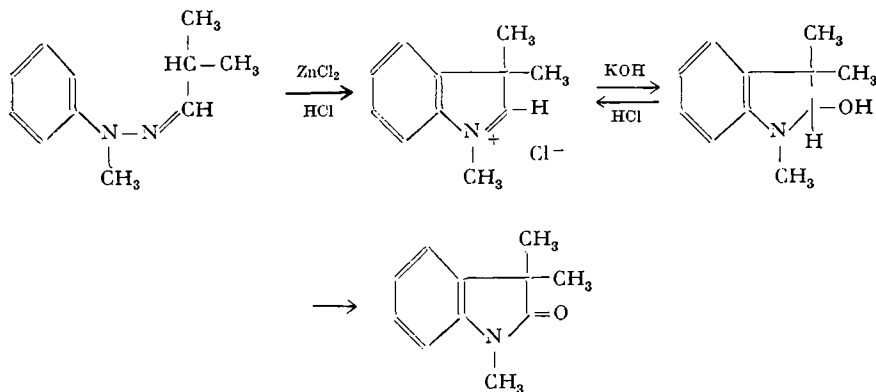
3,3-Dimetil-indolenina se obține ușor printr-o sinteză după E. Fischer modificată, încălzindu-se fenil-hidrazona aldehidei izobutirice cu clorură de zinc (Brunner, 1895):



Pe lângă 3,3-dimetil-indolenină se formează, în această reacție, și 2,3-dimetil-indol care provine dintr-o transpoziție Wagner-Meerwein de un tip special (v. formularea de mai sus V \rightarrow VI) („transpoziția Plancher”; Brunner):



Neprevăzut este faptul că N-metil-fenil-hidrazona aldehidei izobutirice dă și ea o indolenină, însă numai sub forma unei sări; la tratarea acesteia cu un hidroxid alcalin se obține o așa-numită bază de indoliu, cu structură carbinolică (pseudobază), care trece prin oxidare într-un derivat al oxindolului:

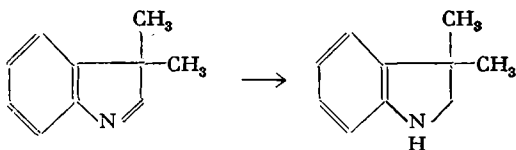


Acest compus din urmă este identic, după cum se vede, cu trimetil-oxindolul (X) descris mai sus. Structura sa a fost confirmată prin extinderea sintezei Fischer la fenil-hidrazida acidului izobutiric, descoperindu-se astfel o sinteză generală a derivaților oxindolului (Brunner, 1896).

Indoleninele, spre deosebire de indoli, sînt substanțe bazice. La conservare îndelungată se polimerizează. Prin hidrogenare trec în indoline, iar sub influența acizilor suferă transpoziție Plancher.

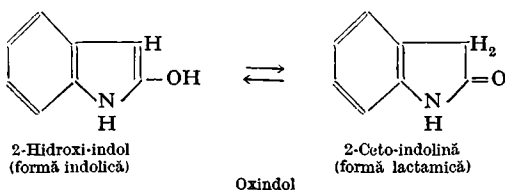
Rolul important jucat de formele indoleninice în chimia indolului reiese din numeroasele lor reacții. Vom menționa *autoxidarea omologilor indolului*, alegînd ca exemplu *tetrahidro-carbazolul*. Compusul acesta absoarbe ușor oxigen din aer (cel mai bine în prezența platinei) și dă

3,3-Dimetil-indolina se obține prin reducerea 3,3-dimetil-indoleninei cu sodiu și alcool :



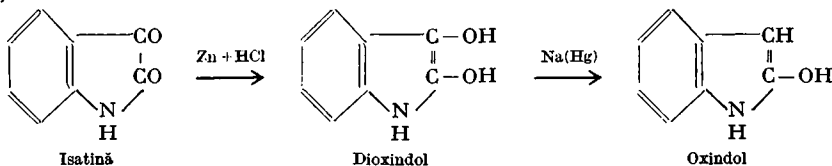
Indolinele sînt baze mai tari decît indolii și fără caracter aromatic.

Oxindoli. Oxindolul există într-o singură formă, dar poate reacționa în două forme tautomere :



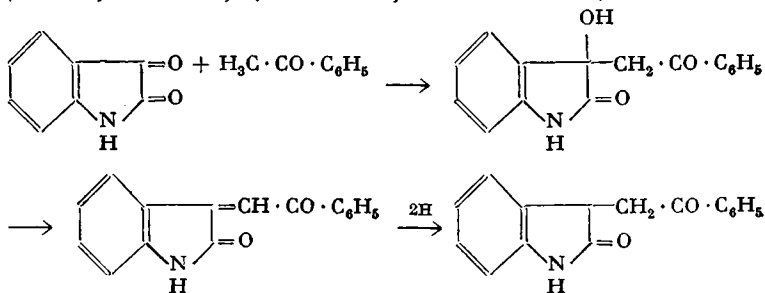
Spectrul de absorbție în ultraviolet al oxindolului este mult asemănător cu al 1,3,3-trimetil-oxindolului și cu al 1-metil-oxindolului. S-a tras de aici concluzia că oxindolul liber există în forma lactamică. Concluzia aceasta este întărită prin cercetarea spectrelor infraroșii ale mai multor derivați ai oxindolului. În reacția Zerevitinov (I, pag. 354), 1-metil-oxindolul și 1,3-dimetil-oxindolul consumă cîte un mol de CH_3MgJ și degajă un mol de CH_4 ; oxindolul și 3-metil-oxindolul consumă doi moli de reactiv și degajă doi moli de gaz, așa cum este de prevăzut pe baza formulei indolice.

Metode de preparare. 1. Oxindolul a fost obținut întia oară prin reducerea isatinei. Reacția aceasta se efectuează în două stadii (A. Baeyer, 1866) :

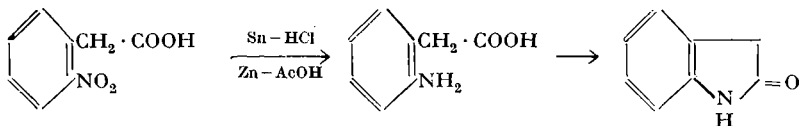


Se poate obține oxindol din isatină și prin încălzirea 3-hidrazonei acestui compus (reacție Kijner-Wolff, I, pag. 562).

Isatina se condensează cu componente metilenice reactive, după schema aldolică și crotonică. Prin reducerea produsilor de condensare obținuți, se obțin derivați β -substituiți ai oxindolului, de ex. :

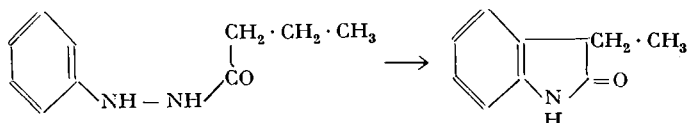


2. Oxindolul poate fi considerat ca lactama acidului *o*-amino-fenil-acetic. Prin hidroliză cu alcalii el trece în sărurile acestui acid. Acidul *o*-amino-fenil-acetic nu poate exista în stare liberă; preparat prin sinteză, el se transformă spontan în oxindol (Baeyer, 1878):

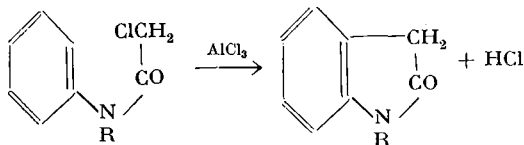


Pe calea aceasta se pot obține și derivați ai oxindolului cu substituenți în nucleul benzenic.

3. Printr-o modificare a sintezei lui Fischer a indolului se pot obține derivați mult variați ai oxindolului (Brunner, 1896), de ex.:

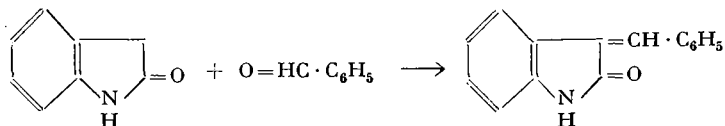


4. Anilidele acizilor α -halogenați se pot cicliza printr-o reacție Friedel-Crafts internă (Stollé, 1914) ($R=H$, alchil sau aril):



Însușiri. Oxindolul formează cristale incolore cu p.t. 127°, solubile în alcalii (comportare de fenol). Se oxidează ușor la aer și dă dioxindol; de asemenea reduce soluția amoniacală de argint.

Grupa CH_2 din oxindol este reactivă și ia parte la numeroase reacții de condensare. Cu acid azotos se formează un izonitrozo-derivat (*isatoxima*); cu aldehide aromatice se obțin produși de condensare colorați:

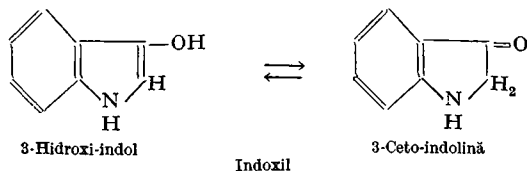


Indoxili. Indoxilul, 3-hidroxi-indolul, se transformă extrem de ușor, prin oxidare, în indigo. Multe sinteze ale indigoului nu sînt de fapt decît sinteze ale indoxilului, iar prepararea indoxilului a fost de multe ori studiată numai în vederea obținerii indigoului. De aceea metodele de preparare ale indoxilului vor fi descrise o dată cu ale indigoului (pag. 647).

Indoxilul formează cristale galbene cu p.t. 85°, nestabile, cu o mare tendință de a se rezinifica, în special în prezența acizilor. Datorită carac-

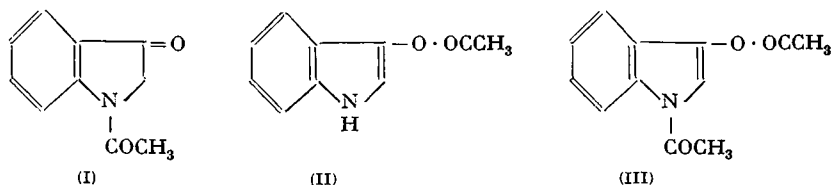
terului său fenolic se dizolvă în hidroxizii alcalini; soluția alcalină astfel obținută se autooxidează momentan la aer, depunând indigo (pag. 647).

În reacțiile sale, indoxilul se comportă ca un compus tautomer:

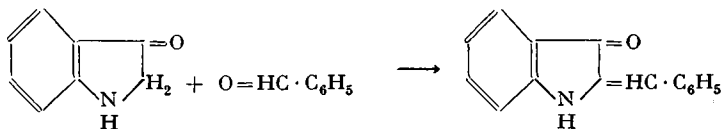


Indoxilul poate fi redus la indol, cel mai bine catalitic.

Acetilarea indoxilului liber, cu anhidridă acetică, duce la *N*-acetil-indoxil (I); în prezența alcaliilor se obține însă *O*-acetil-indoxil (II). Acetilarea energetică, în prezența acetatului de sodiu, duce la *O,N*-diacetil-indoxil (III). Acest compus din urmă se poate obține și din acid fenil-glicin-*o*-carboxilic cu anhidridă acetică; prin hidroliză parțială, cu baze slabe, (III) trece în (I).

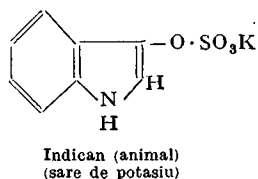


Grupa CH_2 în indoxil este deosebit de reactivă. Ea se poate condensa cu acid azotos, cu nitrozo-derivați aromatici și cu aldehide sau cetone, formând așa-numite *indogenide*, de ex.:

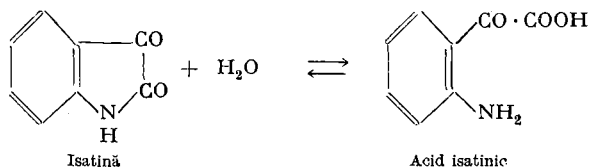


Esterul sulfonic al indoxilului, *indicanul*, se găsește, ca sare de potasiu, în mici cantități, în urina normală a mamiferelor. Pentru identificarea acestei substanțe se hidrolizează grupa sulfonică, prin fierbere cu acizi, și se oxidează indoxilul, în indigo, cu clorură ferică. Indicanul acesta animal, diferit de indicanul vegetal (v. pag. 647), este un produs de detoxicare a indolului (v. pag. 390).

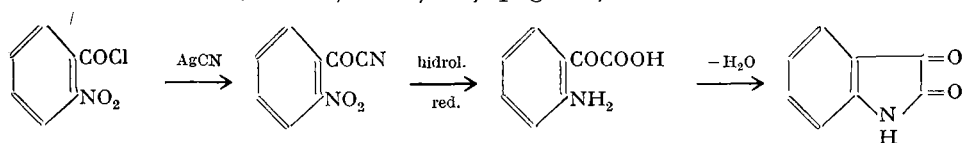
Isatina, sau *2,3-diceto-indolina*, a jucat un rol important în lucrările clasice privitoare la structura indigoului. Mai târziu a dobândit importanță tehnică. Isatina a fost obținută, întâia oară, prin oxidarea energetică a indigoului cu acid cromic sau azotic (Laurent, Erdmann, 1841).



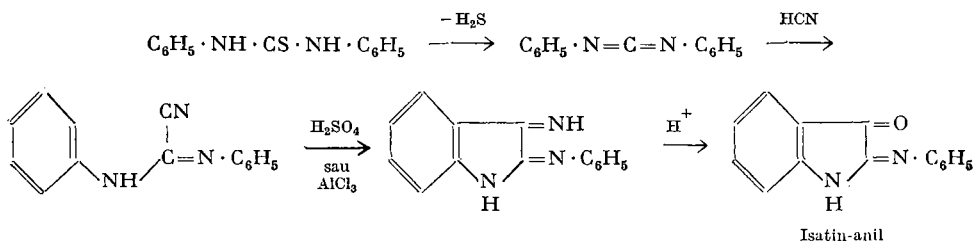
Isatina este lactama acidului α -amino-fenil-glioxic. Prin hidroliză alcalică se transformă în acest acid, numit și *acid isatinic* :



Invers, acidul isatinic are o tendință pronunțată de a se cicliza, trecînd în isatină. Reacția aceasta are loc la simpla încălzire a acidului isatinic, în soluție apoasă, acidă. Pe această reacție se bazează o veche sinteză a isatinei (Claisen, 1879 ; v. și pag. 48) :

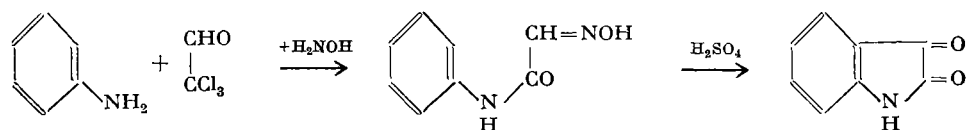


O sinteză tehnică a isatinei (Sandmeyer, 1903) pornește de la difeniltiuree (tiocarbanilidă, I, pag. 711). Această substanță tratată cu carbonat bazic de plumb, elimină hidrogen sulfurat și dă difenil-cianamida, care adăunează acid cianhidric. Produsul obținut se ciclizează prin tratare cu sulfură de amoniu și apoi cu acid sulfuric sau mai bine cu clorură de aluminiu :



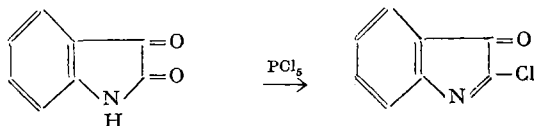
Se obține astfel *isatin-anilul*, care se poate transforma în isatină prin hidroliză acidă.

O altă sinteză a isatinei (Sandmeyer, 1919) constă în tratarea anilinei cu cloral și apoi cu hidroxilamină (sau mai exact cu o soluție de bisulfid de sodiu și nitrit de sodiu, care conține acid hidroxilamin-disulfonic). Izonitrozo-acetanilida astfel obținută se ciclizează cu acid sulfuric, eliminîndu-se totodată grupa oximică :



Isatina cristalizează în prisme roșii-cărămizii, cu p.t. 200°. Hidroxidul de sodiu rece o dizolvă, dând o soluție violetă. Cu hidroxizii alcalini, la cald, se formează sărurile acidului isatinic, precum s-a mai spus. Ca și hidroxi-indolii, isatina reacționează după două forme tautomere, așa cum s-a arătat în alt loc pentru reacția de alchilare (pag. 87).

Prin reducere, isatina trece în dioxindol și în oxindol (v. pag. 643). Tratată cu pentaclorură de fosfor, în soluție benzenică, isatina trece în așa-numita *clorură de isatină*:

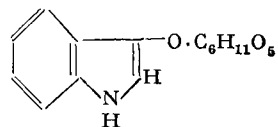


Acest compus se transformă în indigo, prin reducere cu acid iodhidric sau cu zinc în acid acetic.

Grupa CO din poziția β este mai reactivă decât aceea din poziția α și poate lua parte la numeroase reacții de condensare. Cu hidroxilamină, isatina formează o β -oximă (isatoxima), iar cu hidrazinele dă hidrazone. Grupa β -cetonică reacționează de asemenea normal cu compuși organomagnezieni, dă reacția Reformatski (pag. 108) și se condensează cu fenoli și cu compuși posedând o grupă OH_2 activă (v. mai departe „Indigoidele”, pag. 651).

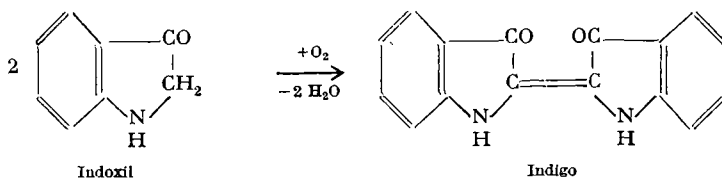
Indigoul (*indigotina*) era cunoscut, în antichitate, în Egipt și în India, și a fost descris de Plinius. În sec. XVI, după descoperirea drumului Indiilor a fost introdus și în Europa.

Plantele folosite pentru obținerea indigoului fac parte din genul indigofera (*I. tinctoria*, *I. anil*), și cresc în India. În Europa s-a cultivat, în sec. XVIII, o plantă producătoare de indigo, drobușorul sau cardama (*Isatis tinctoria*). Sinteza tehnică a indigoului, realizată la sfârșitul sec. XIX, a mărit încă importanța acestui colorant frumos și rezistent. Abia în timpul din urmă, indigoul a început să cedeze locul altor coloranți sintetici.



Indican (vegetal)

În plantă, indigoul se găsește sub forma glucozidei indoxilului, numită *indican*. Prin macerarea plantelor sfărâmate, cu apă, se produce hidroliza indicanului. Reacția aceasta este provocată de o enzimă conținută în plantă; indoxilul pus în libertate se oxidează apoi cu oxigenul din aer, dând indigo:



Indoxil

Indigo

Oxidarea indoxilului are loc cu randament aproape cantitativ. Indigoul natural conține, alături de cantități variabile de indigo propriu-zis, indirubina (v. pag. 652), gume și alte impurități. Produsul sintetic are avantajul de a avea o compoziție uniformă.

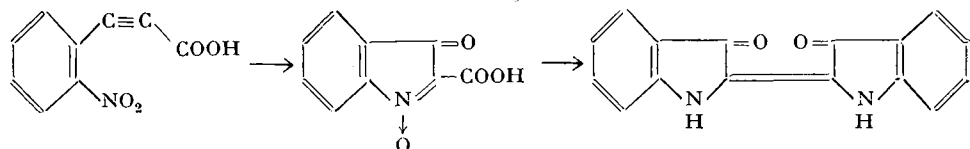
Studiul chimic al indigoului a fost început în 1826, când s-a obținut întâia oară anilina, din indigo, prin distilare uscată distructivă (v. I, pag. 463). În 1841 s-a preparat, prin oxidarea indigoului, isatina. Structura indigoului a fost stabilită apoi prin cercetările clasice ale lui Adolf Baeyer (1865—70 și 1878—83) și confirmată prin mai multe sinteze.

Sinteze. Se cunosc peste treizeci de sinteze ale indigoului, dintre care vom menționa câteva mai caracteristice.

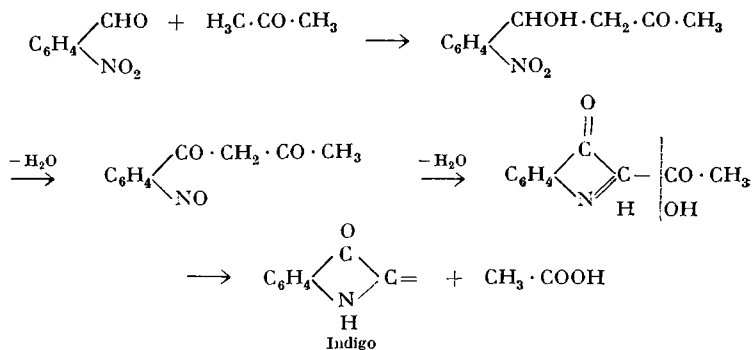
1. O sinteză parțială a indigoului a fost realizată prin reducerea clorurii de isatină (obținută din isatină; v. mai sus) cu zinc și acid acetic (Baeyer, 1870).

Indigoul se formează și la oxidarea indolului cu ozon sau cu clorură ferică (Nencki, 1875). Reacția aceasta, precum și ușoara formare din indoxil, dovedesc că indigoul reprezintă o stare de oxidare deosebit de stabilă.

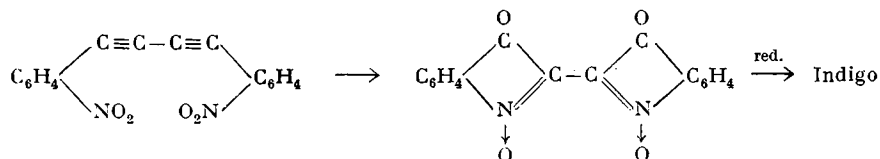
2. Prima sinteză totală a indigoului a fost realizată pornindu-se de la *acidul o-nitro-fenil-propionic* (preparat din acidul *o-nitro-cinamic*, după metoda arătată în I, pag. 640). Prin reducere în mediu alcalic, combinația aceasta se izomerizează întâi, dând *acidul isatogenic*, care trece, prin reducere și decarboxilare, în indigo (Baeyer):



3. *o*-Nitro-benzaldehida dă, prin condensare cu acetonă, „cetona *o*-nitrofenil-lactică”. Prin tratare cu hidroxid de sodiu, combinația aceasta trece, cu randament aproape cantitativ, în indigo, eliminând acid acetic (Baeyer). Intermediar are loc o oxidare intramoleculară datorită grupei nitro:

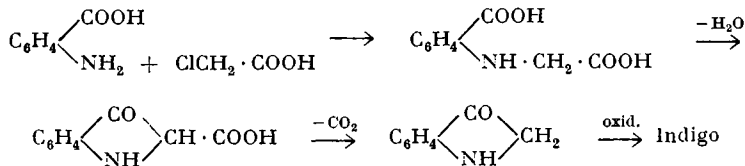


4. Interesantă, prin faptul că dă o imagine deosebit de clară a structurii indigoului, este o sinteză pornind de la *o,o'*-dinitro-difenil-butandiină, care prin tratare cu acid sulfuric trece în diisatogen. Acesta se transformă, prin reducere cu sulfură de amoniu, în indigo :

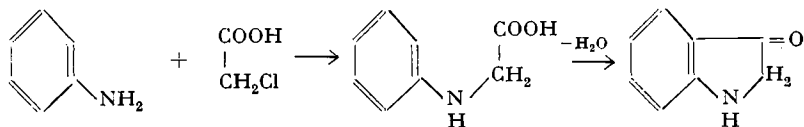


Toate aceste sinteze nu au putut fi aplicate pe scară industrială, din cauza greutății de a se procura materiile prime. Următoarele două sinteze, descoperite ambele de Heumann (1890), au fost adaptate cîțiva ani mai târziu pentru producția industrială. Cea dintîi pornește de la acidul antranilic, deci de la naftalină prin intermediul anhidridei ftalice (I, pag. 631 și 686); cea de-a doua, de la anilină, adică în ultima analiză de la benzen, prin intermediul nitro-benzenuului (I, pag. 463).

5. Prin condensarea acidului antranilic, cu acid clor-acetic, se obține *acidul fenil-glicin-orto-carboxilic*. La topirea acestuia cu hidroxid de sodiu ia naștere, prin ciclizare, acidul indoxil- α -carboxilic (acidul indoxilic). Acest acid cetonic se decarboxilează ușor, iar indoxilul format trece, prin oxidare cu oxigen din aer, în indigo (Badische Anilin und Sodafabrik, Ludwigshafen, 1897) :

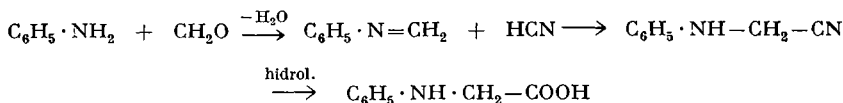


6. *N-Fenil-glicocolul* sau *fenil-glicina*, obținută din anilină și acid monoclor-acetic, dă de asemenea indoxil la topire cu hidroxid de sodiu, însă numai cu randament mic :



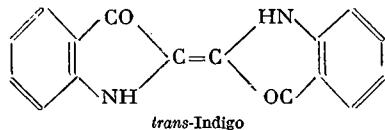
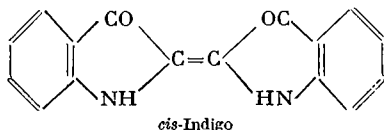
Dificultatea aceasta a fost înlăturată prin efectuarea topiturii alcaline cu amidură de sodiu (Pfleger). Punctul de topire mai scăzut al acestui reactiv permite lucrul la temperatură mai joasă, 200°, cu randament mare (Uzina chimică din Höchst, 1901). Astăzi se lucrează cu un amestec de hidroxid de sodiu, hidroxid de potasiu și amidură de sodiu.

7. O perfecționare recentă, importantă, a ultimului procedeu de mai sus, constă în obținerea fenil-glicocolului prin condensarea directă a anilinei cu formaldehidă și acid cianhidric :

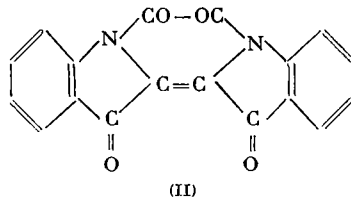
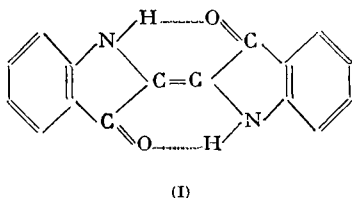


Însușiri. Structură. Indigoul se prezintă ca o pulbere albastră închis, cu p.t. 390° (în absența aerului). În stare topită, indigoul este roșu și tot roșii sînt și vaporii lui. În apă, alcool, eter și benzen, indigoul este practic insolubil; se dizolvă greu în cloroform și în dizolvanții fierbînd la temperatură ridicată, cum este nitro-benzenul. Are însușiri amfotere: formează un clorhidrat cînd este tratat cu HCl, în absența apei, și dă naștere unei combinații sodate verzi, sub acțiunea hidroxidului de sodiu. Cu reactivii grupei carbonil reacționează, în general, una singură dintre grupele cetonice; cu hidroxilamină se obține, de ex., o monoximă.

Formula clasică a indigoului conține o legătură dublă între cele două nuclee indoxilice; este deci de prevăzut existența a doi izomeri *cis-trans*.



Indigoul solid și în soluție are numai configurația *trans*. Aceasta este stabilizată prin două legături de hidrogen intramoleculare, așa cum se arată în formula (I) de mai jos :

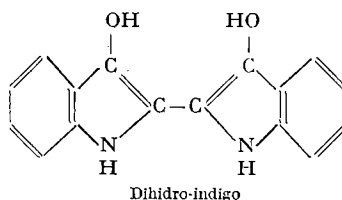
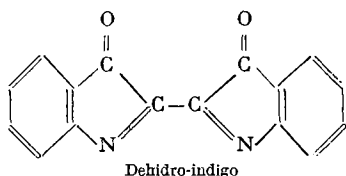


Apariția unei forme labile, *cis*, a fost afirmată de diferiți cercetători. O asemenea formă, dacă există, este extrem de nestabilă și de aceea nu poate fi exact caracterizată. În special nu reiese din studiul spectrelor în ultraviolet și vizibil, existența unor forme instabile în soluțiile indigoului și ale derivaților săi halogenați, după expunerea lor la lumină ultravioletă (W. R. Brode, 1954) (în timp ce tioindigoul și derivații săi trec, sub acțiunea luminii ultraviolete, în forme *cis* instabile dar exact caracterizate).

Instabilitatea formei *cis* a indigoului dovedește rotație liberă ușoară în jurul legăturii C=C centrale a moleculei. Această legătură nu are deci un caracter rigid ca de ex. legătura C=C din 2-butenă; ea are un caracter parțial de legătură simplă, datorit faptului că structura (IV) (de la pag. 582) contribuie în mod substanțial la starea reală a moleculei. Forma *cis* a indigoului poate exista numai, în stare „înghețată”, în compuși ciclici rigizi, cum este produsul de condensare al indigoului cu clorură de oxalil (în piridină, la temperatura camerei) formulat mai sus (II).

Despre cauza variației considerabile a culorii indigoului cu natura dizolvanțului, semnalată mai sus, s-a vorbit în alt loc (pag. 583).

Dehidro-indigoul se obține prin dehidrogenarea blindă a indigoului cu bioxid de plumb, în benzen. Compusul acesta galben are o tendință pronunțată de a regenera indigoul, reducându-se. Remarcabilă este proprietatea grupei de atomi $N=C-C=N$, din acest compus, de a da cu diferite filodiene (de ex. cu stiren) produși de condensare dien.

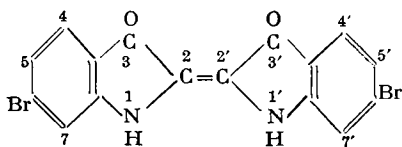


Dihidro-indigoul, *leuco-indigo*, numit și *alb de indigo*, se obține în stare dizolvată, ca fenolat, prin reducerea indigoului, cel mai bine cu ditionit de sodiu în soluție alcalină. Soluția aceasta de culoare galbenă, „cada de indigo”, servește în vopsitoria textilă, după cum s-a arătat în alt loc (pag. 480). Prin acidularea acestei soluții bazice, în absența aerului, se precipită dihidro-indigoul sub formă de cristale albe nestabile, care se oxidează repede la aer regenerând indigoul; cei doi atomi de hidrogen eliminați sînt acceptați de o moleculă de O_2 care trece în H_2O_2 .

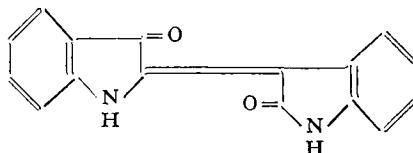
Esterul disulfuric al leuco-indigoului se obține prin tratarea leuco-indigoului uscat, cu acid clor-sulfonic, în soluție de piridină (esterificare la grupele OH). Sarea de sodiu a acestui ester se utilizează sub numele de *indigosol* sau *soledon*, în vopsitoria textilă, evitîndu-se astfel vopsitorului prepararea căzii de indigo. După fixare pe fibră, esterul sulfuric este hidrolizat într-o baie acidă, punîndu-se în libertate leuco-indigo, care apoi se oxidează. Se prepară prin acest procedeu și indigosoli ai altor coloranți de cadă.

Coloranți înrușiți cu indigoul. Indigoide. *Acidul indigo-5,5'-disulfonic*, numit și *indigo-carmin*, se obține prin sulfonarea directă a indigoului, cu acid sulfuric concentrat, la temperatură ridicată. Colorantul acesta, ușor solubil în apă, are aceeași culoare albastră ca indigoul.

6,6'-Dibrom-indigoul, obținut sintetic, este identic cu *purpura antică*, izolată întîi de Fenicienii, dintr-o moluscă, *Murex brandaris*, ce trăiește în Mediterana orientală. Din 12 000 moluște s-au putut obține numai 1,4 g colorant (P. Friedländer, 1908). Introducerea atomilor de halogen, în molecula indigoului, produce după cum se vede o deschidere a culorii. Colorația realizată pe fibră, cu acest colorant celebru în antichitate, este departe de a egala în frumusețe pe aceea obținută cu coloranții sintetici similari, în special cu derivații di-, tri- și tetrabromurați și clorurați ai indigoului, în care atomii de halogen ocupă pozițiile 5, 7 și 4 și care se fabrică și industrial (Brillant-indigo, Albastru Ciba etc.).



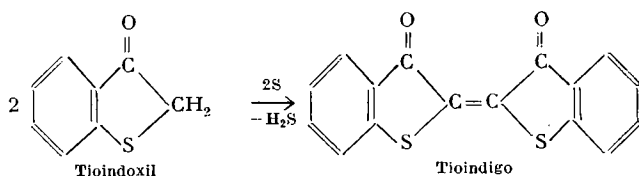
Purpura antică



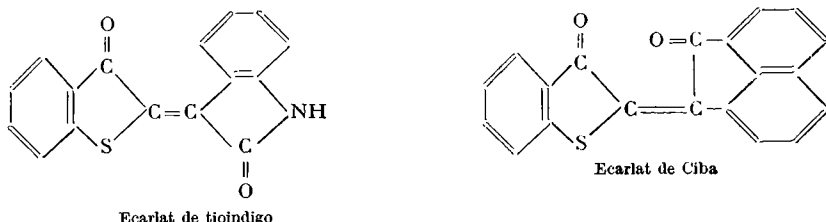
Indirubina

Indirubina sau *roșul de indigo*, care însoțește indigoul natural (v. pag. 648), se obține și sintetic prin condensarea indoxilului cu isatină.

Tioindigoul se obține din *tioindoxil* (hidroxi-tionaften) a cărei preparare a fost descrisă în alt loc (pag. 607). Oxidarea tioindoxilului la tioindigo se face prin încălzire cu sulf, în prezența hidroxidului de sodiu :

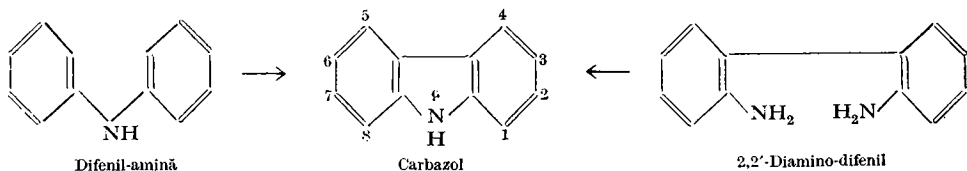


Tioindigoul este, întocmai ca și indigoul, un colorant de cadă (roșu) deosebit de rezistent și frumos. Se fabrică o serie de derivați clorurați, bromurați și etoxilați ai tioindigoului. Alți coloranți din această clasă se obțin prin condensarea tioindoxilului cu dicetone, de ex. *ecarlatul de tioindigo*, prin condensare cu isatină și *ecarlatul de Ciba*, prin condensare cu acenaften-chinonă (I, pag. 283) :

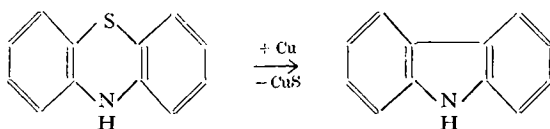


Grupa carbazolului. *Carbazolul* sau *dibenzo-pirolul* se găsește în mari cantități în gudroanele cărbunilor de pământ, în fracțiunea care conține antracenu și fenantrenul. Separarea de aceste hidrocarburi se face prin dizolvare selectivă sau cu ajutorul combinației sale cu hidroxidul de potasiu.

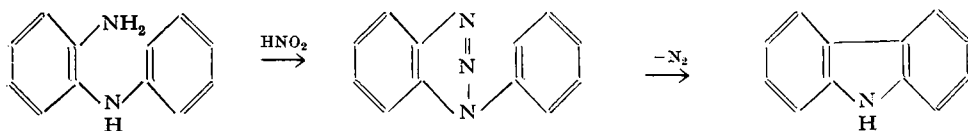
Sintetic se obține carbazol la trecerea vaporilor de difenil-amină prin tuburi încălzite la roșu sau prin încălzirea 2,2'-diamino-difenilului cu acizi :



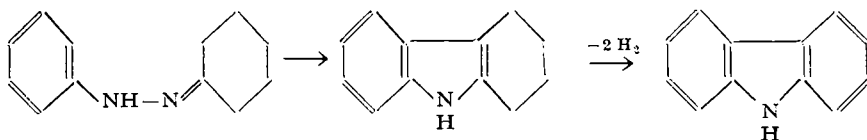
2-Amino-difenilul dă carbazol prin diazotare și descompunere homotitică (v. I, pag. 492). Fenotiazina se transformă în carbazol la încălzire cu cupru :



o-Amino-difenil-amina dă prin diazotare 1-fenil-1,2,3-benzotriazol; acesta pierde azot la încălzire, transformându-se în carbazol (Graebe și Ullmann, 1896):



Sinteza indolului după E. Fischer, aplicată la fenil-hidrazona ciclohexanonei duce la tetrahidro-carbazoli (Borsche, 1908). Dehidrogenarea la carbazoli se poate face cu catalizatori de hidrogenare în prezența unor acceptori pentru hidrogen (fenol, acid cinamic, olefine) sau cu cloranil (v. pag. 493):



Prin această metodă se pot obține numeroși derivați ai carbazolului alchilați la nucleele benzenice.

Înciderea inelului carbazolic („carbazolizarea”) prin topirea antrachinon-aminelor secundare (antrimide) cu clorură de aluminiu este folosită pentru obținerea unor coloranți antrachinonici de cadă, după cum s-a arătat în alt loc (pag. 545).

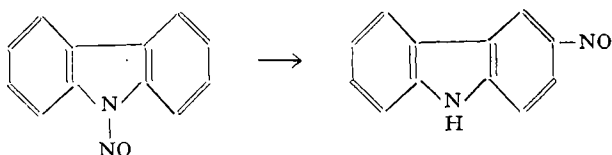
Carbazolul formează cristale incolore cu p.t. 245–247° (dar numai 235–238° în cazul carbazolului obținut din gudroane, greu de purificat) și p. f. 351°.

Întocmai ca pirolul și indolul, carbazolul nu este bazic, ci are un caracter slab acid, căci formează un compus cu potasiul metalic $(C_6H_4)_2NK$ și descompune compușii organo-magnezieni dând hidrocarbura respectivă și un compus magnezian $(C_6H_4)_2NMgX$. Carbazolul potasic tratat cu ioduri de metil sau etil dă N-metil-, respectiv N-etil-carbazol. Același rezultat se obține tratând carbazolul cu agenți de alchilare, în prezența hidroxidului de potasiu. În mod similar se obțin N-acetil- și N-benzoil-carbazolii.

Prin oxidare cu permanganat de potasiu, în soluție de acetonă, carbazolul este transformat în 9,9-dicarbazil, $(C_6H_4)_2N-N(C_6H_4)_2$ (v. comportarea similară a difenil-aminei, care trece în tetrafenil-hidrazină, I, pag. 477).

Carbazolul poate fi ușor substituit cu reactanți electrofilii; noii substituenți intră în poziția 3. Cu nitrit de sodiu, în soluție de acid acetic,

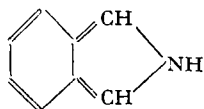
carbazolul formează întâi *N-nitrozo-carbazol*, care se transformă însă, cu acid clorhidric, la temperatura camerei, în *3-nitrozo-carbazol* :



La temperatură mai înaltă, cu exces de N_2O_3 , se formează *3-nitro-carbazol*, prin oxidarea grupei nitrozo. (Ca produs secundar apare în această reacție *N-nitrozo-3-nitro-carbazol*; grupa nitrozo de la azot poate fi îndepărtată prin hidroliză cu HCl). Prin reducerea *3-nitro-carbazolului* se obține *3-amino-carbazolul*. Acesta are caracter de amină aromatică și poate fi diazotat.

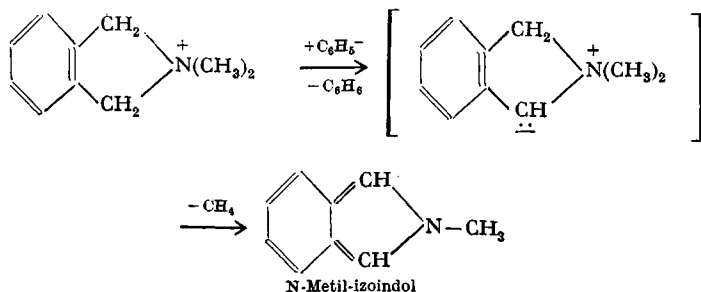
Prin clorurare sau bromurare directă, carbazolul dă derivați 3-mono- sau 3,6-dihalogaenați. De asemenea, carbazolul ia parte la sinteze de cetone după Friedel-Crafts. Carbazolul se condensează, în poziția 3, cu nitrozo-derivați aromatici. Astfel, condensarea carbazolului cu *p*-nitrozo-fenol duce la un indofenol, care servește ca materie primă pentru fabricarea unui important colorant de sulf, albastrul hidron (v. formularea pag. 522). Aceasta este cea mai importantă aplicație tehnică a carbazolului.

Prin tratarea carbazolului cu acetilenă sub presiune, la 150° , în prezența unor cantități mici de bază, se obține *N-vinil-carbazolul* (C_8H_4)₂ $N-CH=CH_2$ (W. Reppe). Acest compus trece ușor într-un polimer macromolecular, transparent și flexibil, folosit ca izolator electric.



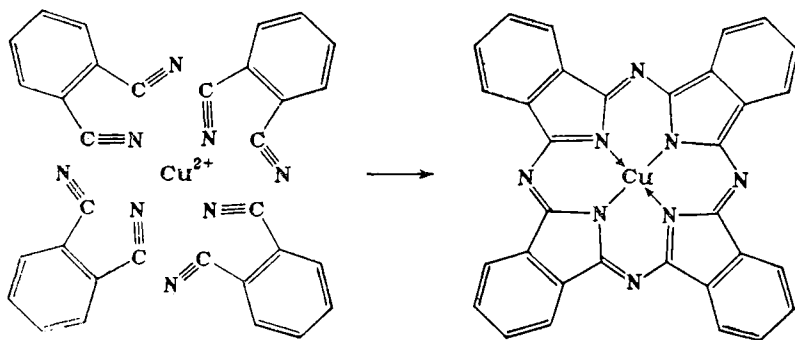
Grupa izoindolului. Teoria prevede existența unui izomer al indolului cu alăturata structură *orto*-chinoidă. Încercările de a prepara această substanță au rămas multă vreme fără succes.

Abia recent a putut fi obținut *N-metil-izoindolul*, prin acțiunea fenil-litiului (bază, acceptor de protoni) asupra unei sări cuaternare ciclice; intermediar se formează o ilidă (I, pag. 506), care se stabilizează prin eliminare de metan (G. Wittig, 1951) :



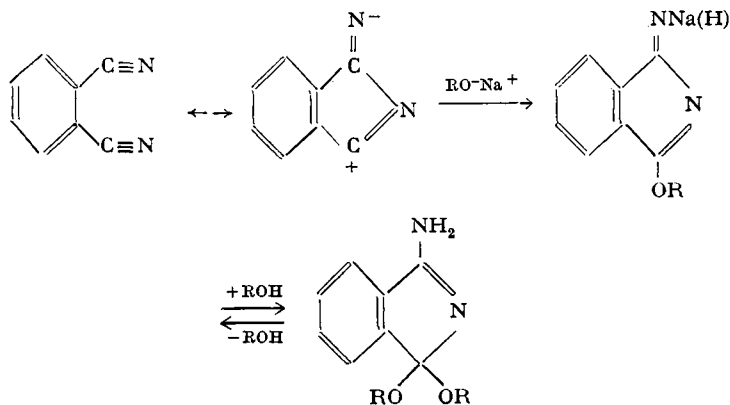
N-Metil-izoindolul arată reacțiile tipice ale pirolului : nu este bazic ; se dizolvă în acizi diluați rezinificându-se imediat și dă reacția de culoare cu surceaua de brad și cu dimetil-amino-benzaldehida, după Ehrlich (pag. 617). Spre deosebire de pirol formează însă un aduct cu anhidrida maleică și prin urmare are și funcțiunea unei diene.

Ftalocianine. După unele observații accidentale (1927—28), la încălzirea dinitrilului acidului ftalic sau a ftalimidei cu săruri de cupru sau de fer se formează un colorant albastru. Cercetarea ulterioară a condus la descoperirea unei clase de coloranți de importanță excepțională și a arătat că moleculele acestora sînt compuse din patru resturi de izoindol, legate între ele în același mod ca resturile de pirol în porfirine (R.P. Linstead, 1934). Formarea sărurilor metalice complexe ale ftalocianinelor are loc cu cea mai mare ușurință, conform schemei :

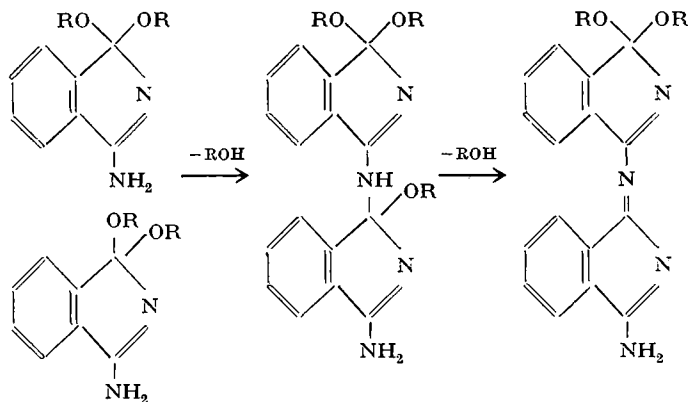


După un procedeu tehnic se încălzește acid ftalic sau anhidrida sa cu uree și o sare metalică. Pentru a obține ftalocianine libere se îndepărtează metalul cu acid sulfuric concentrat. Din ftalocianina sodică, metalul poate fi eliminat prin simplă tratare cu metanol.

Ftalocianina sodică se obține încălzind ftalonitrilul cu o soluție de sodiu în hexanol sau heptanol. S-a dovedit că alcoxizii reacționează cu ftalonitrilul, în modul următor :



Două molecule de alcoxi-amino-izoindolenină, astfel obținută, se condensează apoi între ele cu eliminare de alcool :



Produsul obținut se condensează în mod similar cu o a treia, o a patra și chiar cu mai multe molecule de alcoxi-amino-izoindolenine, obținându-se polizoindolenine. Tetraizoindolenina se ciclizează în condiții foarte blinde, cu eliminarea alcoolului, formînd ftalocianină. În locul alcoolului pot servi, pentru formarea acestor intermediari, amoniac, amine sau mercaptani.

Ftalocianinele au o mare tendință de a cristaliza. Structura ftalocianinelor a fost stabilită, între altele, prin spectrul de raze X (diagrame Fourier deosebit de clare) care dovedesc structura plană și simetria patrată, perfectă a întregii molecule. Rezultă de aici o repartiție aromatică a electronilor, întocmai ca în porfirine (pag. 618). Ftalocianinele se disting printr-o extraordinară stabilitate. Astfel, ftalocianina cuprică sublimă, fără descompunere, pe la 550–580° și se dizolvă în acid sulfuric concentrat precipitîndu-se neschimbată la diluare.

Ftalocianinele formează complexi cu numeroase metale. Complexii cu metalele alcaline și alcalino-pămîntoase conțin metalul în formă ionică și pot fi descompuși cu acizi și chiar cu apă. Dimpotrivă, ceilalți complexi conțin metalul legat covalent, prin patru legături coplanare și prezintă o mare stabilitate semnalată mai sus.

Ftalocianinele pot fi halogenate și sulfonate. Se pot de asemenea obține ftalocianine substituite, pornind de la un acid ftalic substituit în prealabil.

Ftalocianinele se caracterizează prin vioiciunea culorilor lor (în special albastre și verzi). Din cauza completei insolubilități, atât a ftalocianinelor libere cit și a complexilor metalici, ele au fost utilizate, la început, numai ca pigmenți (mult folosită este ftalocianina cuprică). Mai tîrziu s-a descoperit un procedeu pentru utilizarea ftalocianinelor în vopsitoria textilă. Vopsirea se face cu complexi metalici solubili ai polizoindoleninelor menționate mai sus, iar închiderea ciclului ftalocianinic are loc chiar pe fibră (procedeu phtalogen; Uzinele Bayer, Leverkusen).

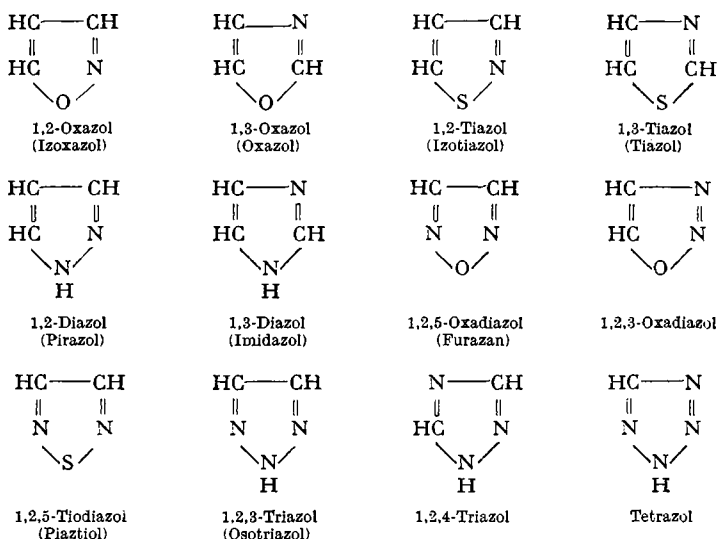
II. INELE DE CINCI ATOMI, POLI-HETEROATOMICE

Se numesc *azoli* (Hantzsch, 1888) combinațiile cu cicluri de cinci atomi, care conțin, ca heteroatomi, N și O, S sau N. Ne putem închipui acești compuși derivați de la furan, tiofen sau pirol, prin înlocuirea uneia sau mai multor grupe CH, cu atomi de azot.

Azoli au caracter aromatic, uneori foarte pronunțat. Caracterul aromatic se manifestă printr-o mare rezistență la oxidație și prin ușurința cu care se produc reacții de substituție electrofilă. Pirazolul, imidazolul, triazolul și tetrazolul prezintă o tautomerie de un tip

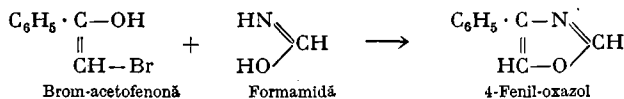
special, *tautomeria azolilor*, care influențează în mod caracteristic comportarea chimică a acestor compuși (v. pag.664 și 670).

Principalele cicluri de bază, din grupa azolilor, sînt :

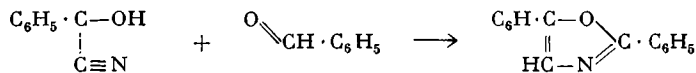


(Despre numerotarea pozițiilor în ciclurile azolilor v. nota de la pag. 592).

Grupa oxazolului. Oxazolul propriu-zis nu a fost încă preparat. Derivații săi se obțin prin mai multe metode, de ex. prin condensarea α -brom-cetonelor cu amide (formulate aici amîndouă în forma enolică ipotetică):

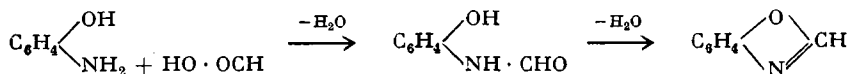


Un amestec de nitril mandelic, cu o aldehydă aromatică, saturat cu acid clorhidric gazos, depune clorhidratul 2,5-difenil-oxazolului :



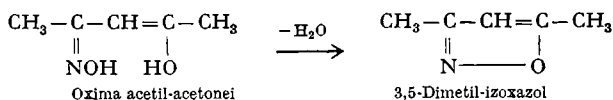
Oxazolii sînt baze slabe. Termenii inferiori au un miros asemănător cu al piridinei și sînt miscibili cu apa în orice proporție. Prin încălzire cu acizi tari, nucleul oxazolic este scindat hidrolitic, în amine și acizi. Și față de agenții oxidanți sau reducători oxazolii sînt puțin rezistenți.

Benzoxazolii se obțin prin încălzirea *o*-amino-fenolilor cu acizi sau cu anhidride de acizi, la 160° (v. și pag. 357):

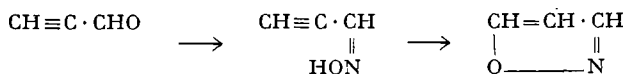


Benzoxazolul are p.t. 30° și p.f. 182°. Prin hidroliză cu acizi minerali, se desface în amino-fenol și acidul carboxilic respectiv.

Grupa izoxazoliilor. *Isoxazolii* se formează din oximele derivaților β-dicarbonilici, prin eliminare de apă:



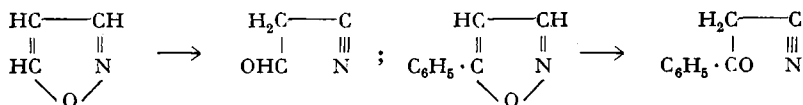
Izoxazolul propriu-zis se obține din aldehida propargilică (v. I, pag. 593) și hidroxilamină. Intermediar se formează probabil oxima acestei aldehyde:



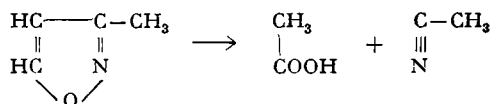
Cu omologi ai aldehydei propargilice se obțin omologi ai izoxazolului, cu grupe alchil în poziția 5.

Izoxazolul este un lichid incolor, mobil, cu p.f. 95° și miros de piridină. Isoxazolii, ca și pirazolii, sînt baze slabe.

Isoxazolii cu poziția 3 liberă se transformă sub influența alcaliilor, chiar la rece, în 3-aldo- sau 3-ceto-nitriili:

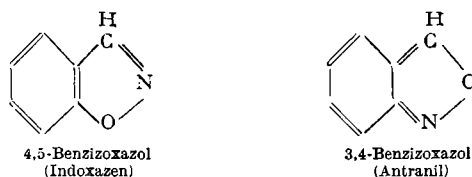


Isoxazolii cu poziția 3 ocupată și poziția 5 liberă, tratați în mod similar, se scindează în acizi carboxilici și nitriili:

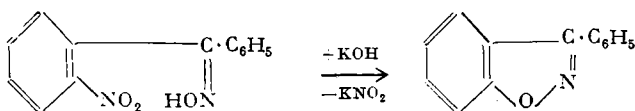


Isoxazolonele, cetone ale unor dihidro-oxazoli ipotetici, se formează ușor din oximele esterilor β-cetonici, prin eliminare de alcool, după cum s-a arătat în alt loc (pag. 78).

Benzoxazolii conțin un nucleu benzenic condensat cu un nucleu izoxazolic. Sînt posibili doi izomeri, ambii cunoscuți:

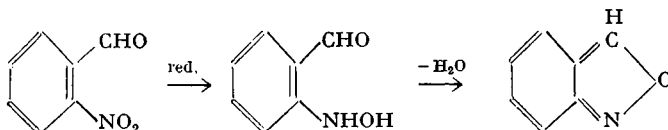


O metodă generală pentru obținerea 4,5-benzoxazoliilor constă în tratarea o-halogeni sau o-nitro-oximelor aromatiche, de ex. a o-brom-benzofenon-oximei cu alcalii (v. și I, pag. 599):



4,5-Benzisoxazolul (lichid, p.f. 84°/11 mm) se obține din mono-acetatul salicil-aldoximei prin încălzire în vid. Sub acțiunea alcalilor trece în nitrilul acidului salicilic.

Antranilul poate fi considerat ca o anhidridă internă a *o*-hidroxilamino-benzaldehidei (Bamberger) :

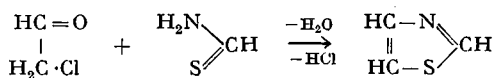


Redusă în mod similar, *o*-nitro-acetofenona trece în *C*-metil-antranil.

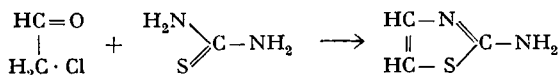
Metoda de preparare cea mai practică pornește de la *o*-nitro-toluen care, tratat cu oxid mercuric în soluție alcalică, dă un compus $\text{O}_2\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{CHHg}_2\text{O}$; acesta trece cu acid clorhidric concentrat în antranil (Reissert).

Antranilul este un lichid (p.f. 99°/13 mm) cu miros particular, remarcabil prin marea sa rezistență față de agenții chimici (de ex. H_2SO_4 și AlCl_3). Formularea *orto*-chinoidă, de mai sus, este confirmată prin reacția de reducere, care dă *o*-amino-benzaldehidă și prin sinteza dien.

Grupa tiazolului. Derivații tiazolului se pot ușor prepara prin diverse metode sintetice, datorite în mare parte lui Hantzsch. Tiazolul propriu-zis se obține din clor-acetaldehidă și tioformamidă :



În același mod reacționează clor-acetaldehida cu tiourea dând *2-amino-tiazolul* :



Lucrând în mod similar cu clor-acetonă, se obține *4-metil-2-amino-tiazolul*. Grupa NH_2 din acești compuși se poate elimina prin diazotare și reducere, obținându-se tiazol, respectiv 4-metil-tiazol. 2-Amino-tiazolul este un intermediar la fabricarea unui medicament important, *sulfatiazolul* (v. pag.462).

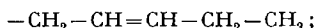
Tiazolul are un caracter aromatic bine precizat. Însușirile fizice și chimice se aseamănă în totul cu ale piridinei, în același mod în care însușirile tiofenului au o mare analogie cu ale benzenului (v. pag.602). Tiazolul este un lichid cu p.f. 117° (piridina are p.f. 115°). Mirosul se confundă aproape cu al piridinei. Tiazolii sînt baze terțiare slabe; ei dau săruri cu acizii tari și iod-alkilați cu iodurile alchilice. Față de agenții oxidanți și reducători sînt foarte rezistenți.

Derivați hidrogenați ai tiazolului. Se cunosc derivați atât ai *dihidro-tiazolului* sau *tiazoline*, cit și ai *tetrahidro-tiazolului* sau *tiazolidine*. Un derivat al acestui compus din urmă, *rodanina*, a fost descris în alt loc (pag. 373). Inelul tiazolidinic se întâlnește în molecula unui antibiotic important.

Penicilina. După cum a observat A. Fleming (1929) unele mucegaiuri, cum sînt *Penicillium notatum* și *P. chrysogenum*, produc un antibiotic care acționează asupra unui număr mai

mare de bacterii și este eficace în concentrație mai mică decît sulfamidele. Penicilina se izolează din soluția de substanțe hrănitoare pe care a fost cultivat mucegaiul. În această soluție, penicilina este conținută sub forma sării de sodiu. Soluția se acidulează puternic (pH cca 2), căci numai în formă de acid liber penicilina este solubilă în dizolvanți organici (cum sînt acetatul de amid sau metil-izobutil-cetona). În stare de acid liber, penicilina este nestabilă; ea suferă o hidroliză ireversibilă, pierzîndu-se totodată activitatea antibiotică (v. mai departe). De aceea penicilina se retransformă cit mai repede în sare de sodiu, prin extragere cu o soluție apoasă-alkalină, care apoi se evaporă în vid înalt, la -25° , sau se concentrează prin distilare azeotropică. Sarea de sodiu astfel obținută se purifică prin recristalizare. În alte procedee, penicilina se izolează prin absorbție pe cărbune activ și se transformă în sarea ei de *N*-etil-piperidină, care este greu solubilă.

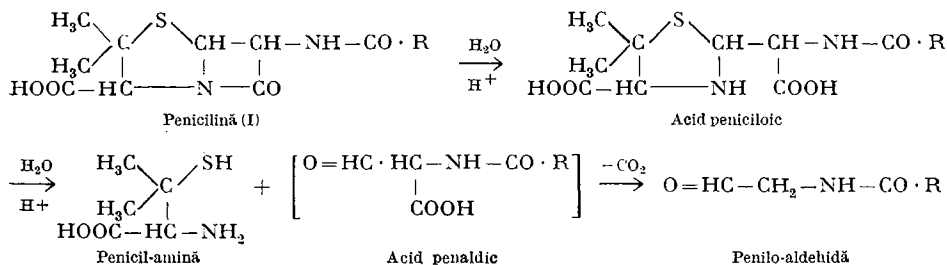
Penicilina obținută într-o fermentație normală este un amestec de mai multe substanțe, care corespund formulei (I), deosebindu-se între ele prin natura radicalului R și anume: în penicilina F (sau penicilina I) R este:



în dihidro-penicilină, R este *n*-amil; în penicilina G (penicilina II), R este restul benzil; în penicilina X (III), R este *p*-hidroxi-benzil; în penicilina K (IV), R este *n*-heptil; în penicilina V, R este fenoxi-metil, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2$.

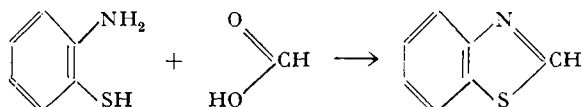
În practică se utilizează cel mai mult penicilina G. Aceasta se obține aproape exclusiv dacă se adaugă, în lichidul supus fermentației, acid fenil-acetic sau mai bine amida sa. Aceasta este deci un precursor, pe care microorganismul îl încorporează în molecula penicilinei sintetizată.

Structura penicilinei a fost stabilită prin reacții de hidroliză. După cum s-a mai spus, penicilina suferă extrem de ușor, mai ales în mediu acid, o hidroliză prin care se deschide inelul β -lactamic, caracteristic, al acestor substanțe. Hidroliza mai avansată duce ușor la așa-numita *penicil-amină* un tioamino-acid, alături de *acidul penaldic* (un acid β -aldehidic) care se transformă imediat, prin decarboxilare, în *penilo-aldehidă*. Există firește mai multe penilo-aldehide, după natura radicalului R:



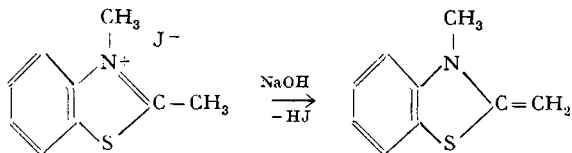
Penicilina conține trei atomi de carbon asimetrici. Penicil-amina aparține seriei D și are deci configurație opusă celeia a majorității amino-acizilor naturali (v. pag. 391). S-a realizat recent sinteza totală a penicilinei V (J.C. Sheehan și K. R. Henery-Logan, 1957).

Benzotiazolul și derivații săi se obțin (analog benzoxazolilor, v. mai sus) prin condensarea *o*-amino-tiofenolilor cu acizi carboxilici. Cu acid formic se obține chiar benzotiazolul:

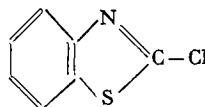


Benzotiazolul este un lichid cu p.f. 234° , avînd proprietăți fizice și chimice mult asemănătoare cu ale chinolinei. Prin topire cu alcalii, benzotiazolii se rup în *o*-amino-tiofenoli și acizi carboxilici. Benzotiazolii formează

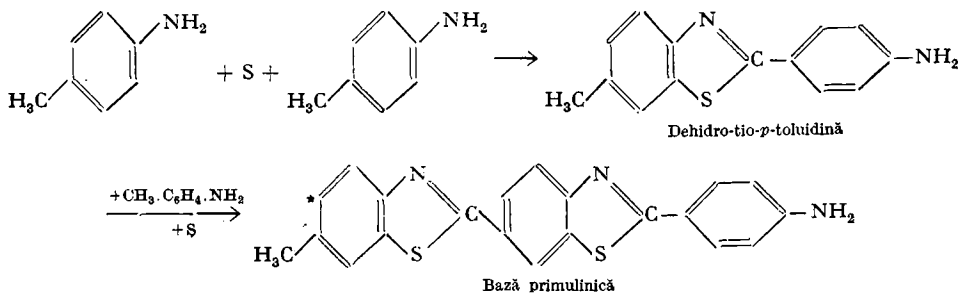
săruri cuaternare cu compușii halogenați. Sarea cuaternară obținută din 2-metil-benzotiazol și iodură de metil pierde acid iodhidric sub acțiunea hidroxidului de sodiu și dă *N-metil-2-metilen-benzotiazolina* (printr-o reacție analogă celor observate la 2-metil-piridină și 2-metil-chinolină) :



2-Clor-benzotiazolul (p.t. 24° ; p.f. 248°) se obține din fenil-senevol cu pentaclorură de fosfor. Clorul în acest compus este reactiv : prin reducere, 2-clor-benzotiazolul trece în benzotiazol, iar prin tratare cu etoxid de sodiu trece în *2-etoxi-benzotiazol*. În mod analog reacționează cu amoniac, anilină și sulfhidrat de sodiu, dând *2-amino-benzotiazolul*, *2-anilino-benzotiazolul*, respectiv *2-hidrotio-benzotiazolul*. Acest compus din urmă, numit și *mercapto-benzotiazol* (p.t. 179°) se fabrică industrial prin încălzirea anilinei cu sulfură de carbon și sulf, la 240°. Mercapto-benzotiazolul se utilizează pe scară mare ca accelerador pentru vulcanizarea cauciucului.

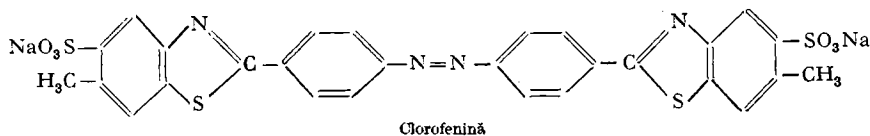


Coloranți benzotiazolici. De la benzotiazol derivă câțiva coloranți substanțivi pentru bumbac, importanți. Prin topirea *p*-toluidinei cu sulf, la 180–200°, se obține un amestec de „*dehidro-tio-p-toluidină*” și de „*bază primulinică*” :

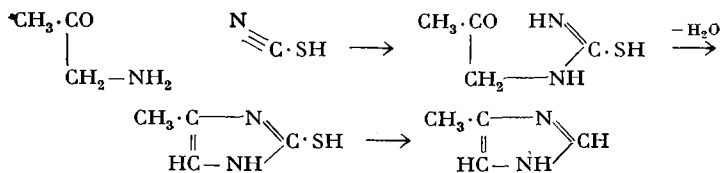


Primulina, colorantul propriu-zis, galben, cu rezistență slabă la lumină, se obține prin sulfonarea bazei primulinice, în poziția * (Green, 1887). Diazotată direct pe pinză și apoi cuplată, primulina trece în coloranți rezistenți (v. coloranții de dezvoltare, pag. 480). Nuanța depinde de componența de cuplare : ea este galbenă cu resorcină, roșie cu β-naftol, brună cu sare R (v. pag. 465) etc.

Prin sulfonarea dehidro-tio-*p*-toluidinei și oxidarea acidului sulfonic rezultat, cu hipoclorit, la rece, se obține un colorant azoic galben pentru lână, mătase și bumbac, rezistent la lumină dar mai puțin la spălare :



ciclizare în 2-mercapto-imidazoli. Grupa SH se înlocuiește apoi cu H, fie prin oxidare cu HNO_3 (Wohl și Markwald, 1889), fie prin reducere cu Ni-Raney (Heilbron, 1947) :



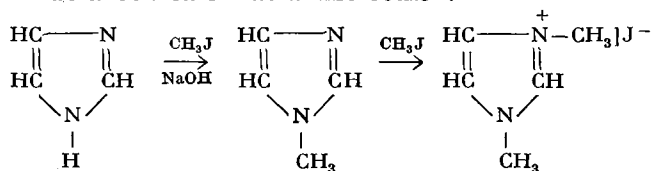
Însușiri și reacții. Imidazolul formează cristale incolore cu p.t. 90° și p.f. 256° . Punctul de fierbere ridicat se datorește unei asociații moleculare avansate (v. pag. 589). Imidazolul este extrem de solubil în apă și în dizolvanții polari și greu solubil în hidrocarburi și în alți dizolvanți nepolari.

Imidazolul este o bază relativ tare ($K_b = 1,1 \cdot 10^{-7}$), incomparabil mai tare decât pirolul și pirazolul și chiar decât piridina. În consecință, imidazolul formează săruri cristalizate cu acizii tari. Imidazolul are de asemenea un caracter acid slab. El descompune compușii organo-magnezieni dând compuși magnezieni, întocmai ca pirolul (pag. 611). Din soluția amoniacală de argint, imidazolul precipită o sare de argint, greu solubilă în exces de amoniac.

Imidazolul și derivații săi posedă o mare stabilitate chimică. Ei rezistă acidului iodhidric la 300° și nu pot fi hidrogenați catalitic. Fenil-imidazolii și benzimidazolii, supuși hidrogenării catalitice, reacționează numai la nucleele benzenice. De asemenea nucleul imidazolic este rezistent față de acidul cromic; permanganatul de potasiu și apa oxigenată îl oxidează însă ușor, cu formare de oxamidă.

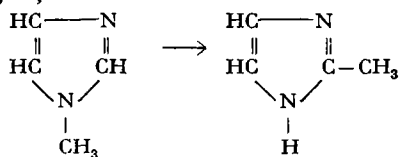
Imidazolii suferă substituție aromatică tipică. Ei pot fi halogenați, sulfonați, nitrați și cuplați cu amine aromatice diazotate, formînd derivați azoici; nu pot fi însă nitrozați cu acid azotos.

Prin *alchilare*, o grupă NH a nucleului imidazolic se transformă într-o grupă NR. Alchilarea se poate efectua cu halogenuri sau sulfați de alchil și tratarea sării cuaternare rezultate cu alcalii, sau prin tratarea sărurilor de argint ale imidazolilor cu halogenuri de alchil, sau, în sfîrșit, prin tratarea imidazolilor liberi cu diazo-metan. N-Alchil-imidazolii, obținuți în aceste reacții, tratați din nou cu o halogenură de alchil, dau săruri cuaternare la atomul de azot nealchilat al moleculei :

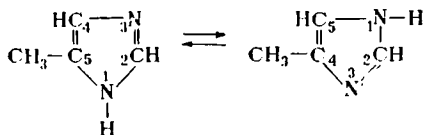


Aceste săruri cuaternare se descompun complet la încălzire cu hidroxizi alcalini, iar ambii atomi de azot apar ca amine primare (în cazul

de mai sus ca CH_3NH_2). Mono-N-alkil-imidazolii sînt dimpotrivă stabili; întocmai ca și N-alkil-pirolui, ei suferă izomerizare la trecere prin tuburi încălzite la roșu și dau 2-alkil-imidazoli:

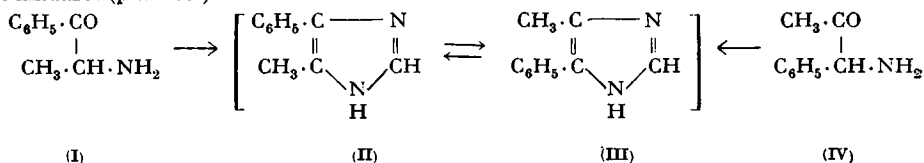


Tautomeria imidazolilor. Imidazolii cu un hidrogen iminic liber, NH, și cu un substituent în pozițiile 4 sau 5 (sau doi substituenți neidentici în aceste poziții) ar trebui să existe în două forme izomere, conform formulelor:

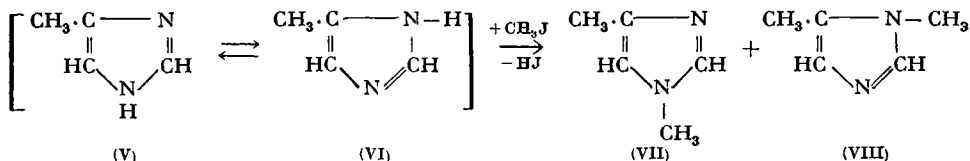


În realitate nu se cunosc două specii chimice corespunzînd formulelor de mai sus, ci numai una singură. Contrar formulării de mai sus, pozițiile 4 și 5 sînt deci echivalente; atomul de hidrogen iminic nu este localizat la unul din atomii de azot, ci molecula se comportă ca și cum atomul de hidrogen ar oscila între cei doi atomi de azot și nu ar aparține în mod permanent nici unuia dintre ei.

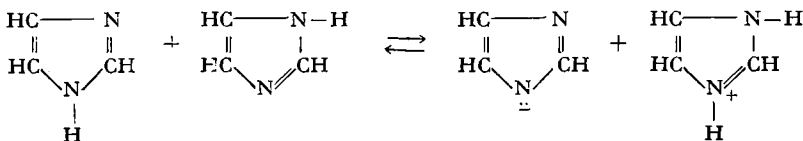
Așa de ex., pornindu-se de la amino-cetona (I) ar trebui să se obțină, după metoda Wohl-Markwald (v. mai sus), 5-metil-4-fenil-imidazolul (II); pornindu-se de la amino-cetona (IV) ar trebui să se obțină 4-metil-5-fenil-imidazolul (III). În realitate se obține un singur metil-fenil-imidazol (p.t. 185°):



Pe de altă parte, la metilarea 4(5)-metil-imidazolului (v. prepararea mai sus) se obține un amestec de două substanțe diferite, 1,4- și 1,5-dimetil-imidazolii (VII și VIII). Metil-imidazolul se comportă deci ca și cum ar fi un amestec de două substanțe tautomere (V) și (VI):



Încercările de a izola izomerii de tipul (II) și (III) sau (V) și (VI) nu au dus la nici un rezultat și este probabil că izomerii de acest tip au o viață prea scurtă pentru a putea fi izolați. Izomerizarea se face, cu mare probabilitate, prin transferul *intermolecular* al unui proton, de la o moleculă la alta, în cursul unei reacții de ionizare (v. pag. 589):



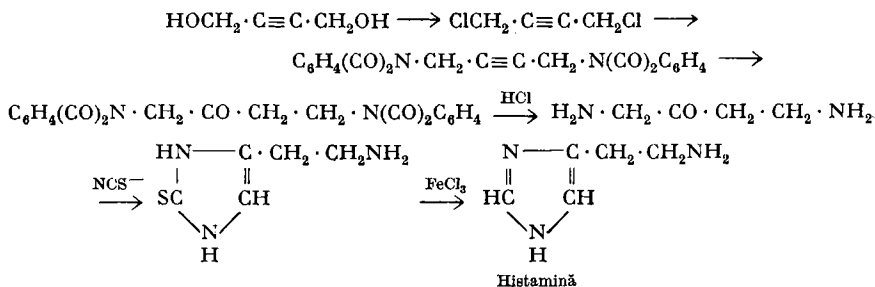
Ca și tautomeria ceto-enolică, tautomeria azolilor este un caz de *prototropie* (pag. 94), dar suprapus peste o conjugare aromatică. Stabilirea echilibrului tautomic la azoli se face instantaneu, fără intervenția vizibilă a vreunui catalizator acid sau bazic, ca la ceto-enoli. Cauza este că legătura N—H din azoli ionizează mult mai repede decât legătura C—H din cetone sau nitro-derivați (care sînt pseudo-acizi, v. pag. 92).

Imidazoli mai importanți. În natură se întîlnesc numeroși și importanți derivați ai imidazolului.

Histidina, 4(5)-imidazolil-3-alanina, este unul din amino-acizii ce apar în proteinele naturale (pag. 365). Histidina a fost obținută sintetic pe mai multe căi (v. una dintre ele pag. 373). De la histidină derivă numeroși produși naturali, ca de ex. metil-betaina histidinei sau *hercinina* (pag. 398).

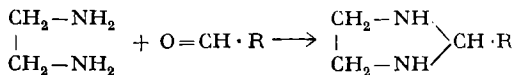
Histamina sau 4(5)-imidazolil-2-etilamina (Windaus) se formează din histidină prin decarboxilare produsă de bacteriile de putrefacție (v. pag. 395). Histamina a fost apoi găsită și în ergot (cornul secarei), precum și în numeroase țesuturi animale (de ex. în mucoasa intestinală și în glanda hipofiză). Histamina produce, în cantități extrem de mici, efecte fiziologice puternice. Ea stimulează mușchii netezi și glandele și are un efect dilatant asupra capilarelor și contractant asupra uterului. Se presupune că multe fenomene alergice și alte stări patologice sînt datorite histaminei.

Histamina se prepară industrial din histidină, prin decarboxilare bacterială sau prin încălzire cu acid sulfuric diluat la 270°. Se cunosc mai multe sinteze, printre care una pornește de la butin-diol (I, pag. 237). Acest compus este transformat prin metoda Gabriel (I, pag. 447) și metoda Kucerov (I, pag. 234) într-o diamino-cetonă, care este supusă reacției Wohl-Markwald (v. mai sus) (Fraser și Raphael, 1952) :



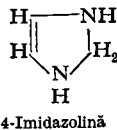
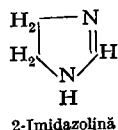
Printre derivații naturali ai imidazolului mai menționăm *purinele*, care conțin un inel imidazolic condensat cu un inel pirimidinic și alcaloidul *pilocarpina*, un derivat al N-metil-imidazolului.

Derivați hidrogenați ai imidazolului. *Tetrahidro-imidazolul* sau *imidazolidina* și derivații ei se obțin prin tratarea 1,2-diaminelor alifatice cu aldehide, de ex. :

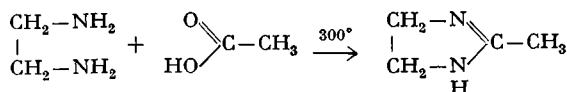


Imidazolidinele sînt substanțe bazice, volatile, care se hidrolizează ușor cu acizi regenerînd diamina și aldehida din care provin.

Sînt posibili trei derivați dihidrogenați ai imidazolului sau *imidazoline* :



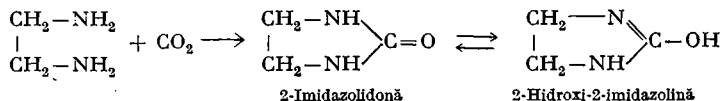
O metodă generală pentru a obține 2-*imidazoline* constă în condensarea 1,2-diaminelor alifatiche (primare sau secundare) cu acizi carboxilici sau cu derivați de ai lor (esteri, nitrili etc.) în prezența unei mici cantități de acid clorhidric sau de acid *p*-toluen-sulfonic :



2-Imidazolinele sînt baze puternice. Ele suferă ușor hidroliză, cu deschiderea inelului și formarea unor diamine monoacilate. Aceeași deschidere a nucleului se produce la benzoiare după Schotten-Baumann. Tratate cu catalizatori de nichel, la 350–400°, 2-imidazolinele se dehidrogenează formînd imidazoli.

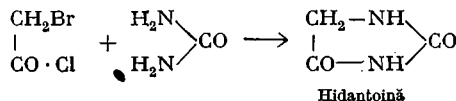
Mai mulți derivați ai 2-imidazolinei sînt utilizați ca detergenți cationici cu proprietăți bacteriostatice (v. I, pag. 680), ca fungicide și ca medicamente antihistaminice și vasodilatatoare.

Compuși oxigenați ai imidazolidinei. 2-Imidazolidona se obține prin condensarea etilen-diaminei cu fosgen, carbonat de etil, uree și chiar cu bioxid de carbon (la 230° și 100 At) :



2-Imidazolidona formează cristale incoloro și inodore, cu p.t. 134°, solubile în apă caldă. Se hidrolizează cu acizi sau alcalii, dînd etilen-diamină și bioxid de carbon. Inelul imidazolidonic se întîlnește într-un produs natural important, biotina (pag.607)

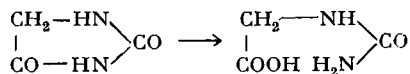
Hidantoina, 2,4-dioxo-imidazolidina, se formează în reacția dintre clorura acidului brom-acetic și uree :



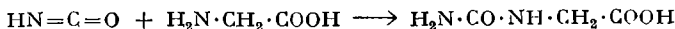
Se poate obține și prin reducerea electrolică a acidului parabanic.

Hidantoina (p. t. 221°) se dizolvă ușor în apă caldă și este insolubilă în eter. Ca și acidul parabanic, ea formează săruri cu metalele. Grupa CH₂, din hidantoină, poate lua parte la reacții de condensare, servind la sinteze de amino-acizi (pag. 372).

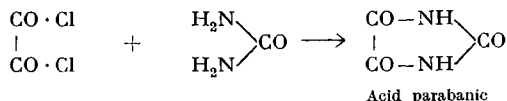
Prin hidroliză alcalică, hidantoina se transformă în *acidul hidantoinic* :



Acest acid se poate obține și prin metoda generală de preparare a derivaților ureei, din glicocol și acid cianic :



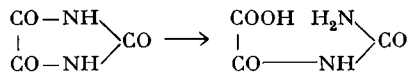
Acidul parabanic, 2,4,5-trioxo-imidazolidina, este ureida acidului oxalic (despre ureidele acizilor monocarboxilici v. I, pag. 706). Se obține sintetic din clorură de oxalil și uree sau din acid oxalic, oxiclорură de fosfor și uree :



Acidul parabanic se formează de asemenea la oxidarea acidului uric, în anumite condiții, și printr-o transpoziție intramoleculară a aloxanului (pag.753).

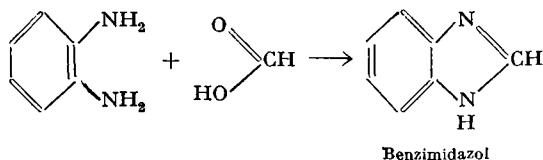
Acidul parabanic (p. t. 243° cu descomp.) se dizolvă greu în apă și alcool, și este insolubil în eter și în hidrocarburi. În soluție apoasă, combinația aceasta este neutră ; formează însă săruri cu bazele tari. Se cunosc săruri de potasiu $\text{KHC}_3\text{O}_3\text{N}_2$, de amoniu și de argint, $\text{Ag}_2\text{C}_3\text{O}_3\text{N}_2$, ale acidului parabanic. Prin tratarea celei din urmă cu iodură de metil, se obține un derivat N,N'-dimetilat al acidului parabanic.

Prin hidroliză parțială cu alcalii, acidul parabanic trece în *acidul oxaluric*, mono-ureida acidului oxalic :



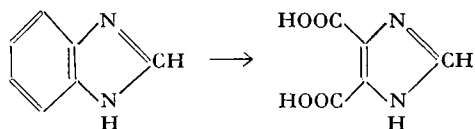
Acidul oxaluric se poate obține și din clorura-ester a acidului oxalic, $\text{ROOC}\cdot\text{COCl}$, și uree. Prin tratare cu oxiclорură de fosfor, acidul oxaluric se ciclizează dând acid parabanic.

Grupa benzimidazolului. Primul termen al seriei, *benzimidazolul*, se obține prin condensarea *o*-fenilen-diaminei cu acid formic :



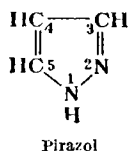
Înlocuind acidul formic cu alți acizi carboxilici se obțin derivații substituiți în poziția 2 ai benzimidazolului.

Benzimidazolul formează cristale incolor, cu p.t. 170°. Prin oxidare cu permanganat de potasiu se distruge inelul benzenic și se obține un acid dicarboxilic al imidazolului :



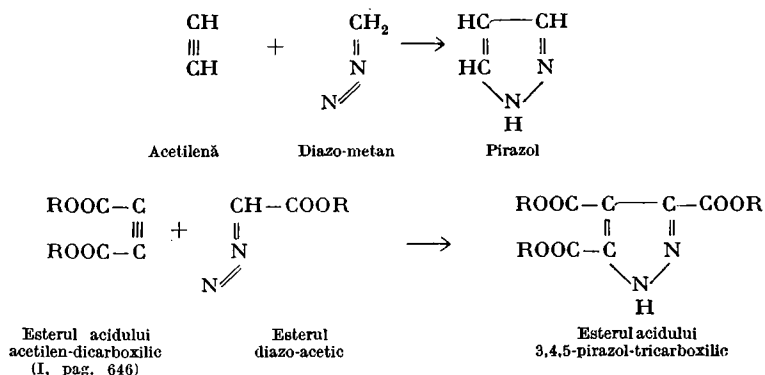
După cum se vede, rezistența la oxidare a inelului imidazolic este mai mare decât a celui benzenic.

5,6-Dimetil-benzimidazolul este un produs de degradare hidrolitică al vitaminei B₁₂ și totodată un precursor în sinteza biologică a acestei vitamine (K. Folkers și colab., 1950). În această vitamină, 5,6-dimetil-benzimidazolul este legat glicozidic, în poziția 1, de D-riboză în formă furanozică, iar aceasta este legată, prin intermediul unei molecule de acid fosforic, de inelul unei porfirine modificate, cu cobalt legat complex. Structura¹⁾ vitaminei B₁₂ a fost complet elucidată (A. Todd, 1955).



Grupa pirazolului. *Pirazolul*, izomer cu imidazolul, derivă formal, ca și acesta, de la pirol, prin înlocuirea unei grupe CH cu N. Nici un derivat al pirazolului nu a fost întâlnit până astăzi în natură; prin sinteză s-au obținut însă numeroși compuși din această grupă, printre care se numără importante medicamente și coloranți (primul compus pirazolic a fost descoperit de L. Knorr, 1883).

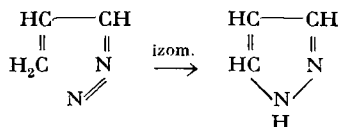
Metode de preparare. 1. O metodă generală pentru închiderea inelului pirazolic constă în adăugarea diazo-derivaților alifatici, cum sînt diazo-metanul și esterul diazo-acetic, la combinații cu triplă legătură (von Pechmann) :



Acizii pirazol-carboxilici obținuți în diferitele variante ale acestei sinteze se decarboxilează prin încălzire la 200° și dau pirazoli mai simpli.

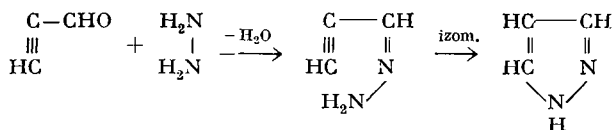
¹⁾ Pentru structura vitaminei B₁₂, v. E. Ciorănescu, Medicamente de sinteză, București Editura Tehnică, 1957.

2. Vinil-diazometanul se izomerizează spontan (în soluție eterică, la temperatura camerei, după 36 ore) dând pirazol (J. Kenner, 1935):

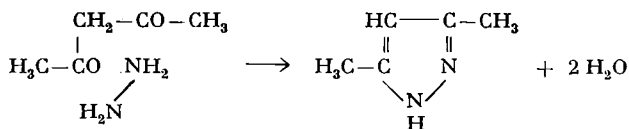


Vinil-diazometanul, necesar acestei reacții, se poate prepara din produsul de adiție al alil-aminei la oxidul de mesitol, prin metoda expusă înainte (I, pag. 497).

3. Aldehidele și cetonile acetilenice (sau acetalii lor) reacționează cu hidrazina (hidrat sau sulfat) dând pirazoli. Intermediar se formează hidrazone, de multe ori neizolabile (L. Claisen, 1891):



4. 1,3-Dicetonele reacționează cu hidrazina, dând 3,5-dialchil-pirazoli. Din acetyl-acetonă (pag. 82) se obține astfel 3,5-dimetil-pirazolul (Knorr):



În ambele aceste reacții se pot utiliza și derivați monosubstituiți ai hidrazinei (de ex. fenil-hidrazină), obținându-se derivați N-substituiți ai pirazolului.

Însușiri și reacții. Pirazolul formează cristale cu p.t. 70° și p.f. 187°. Se dizolvă ușor în apă și în dizolvanții organici și are un miros slab, de piridină.

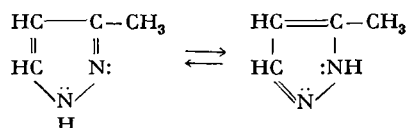
Pirazolul este o bază (monoacidă) extrem de slabă; formează cu acizii tari săruri care se descompun, în componente, în prezența apei sau la încălzire. Pirazolul are și un caracter foarte slab acid; dă, de ex., o sare de argint, prin înlocuirea atomului de hidrogen legat de azot. La temperatură ridicată, pirazolul este stabil; nu are nici o tendință de polimerizare, ca pirolul.

Caracterul aromatic al pirazolului este deosebit de pronunțat. Așa de ex., inelul pirazolului nu este oxidat de permanganatul de potasiu (prin acțiunea acestui agent oxidant, asupra N-fenil-pirazolului, se oxidează restul fenil și se obține pirazol).

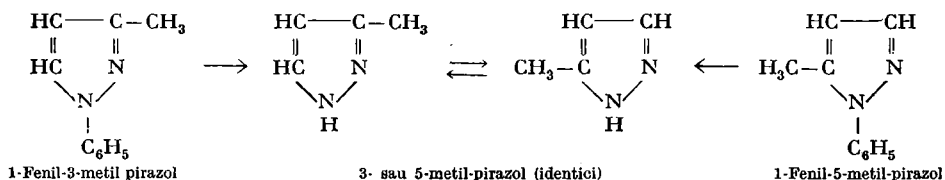
Pirazolul se sulfonează, cu acid sulfuric fumans, dând un acid sulfonic. De asemenea se halogenează, iar în derivații halogenați obținuți atomii de halogen au o reactivitate redusă.

Pirazolul se nitrează cu amestec sulfo-nitric și dă *4-nitro-pirazolul*. Prin reducerea acestuia se formează *4-amino-pirazolul*, o combinație analogă anilinei, care se diazotează ușor ca aceasta, dând *săruri de diazoniu* capabile să cupleze cu fenolii întocmai ca diazo-derivații aromatici.

Tautomeria pirazolilor. Derivații monosubstituiți ai pirazolului prezintă o tautomerie analogă celeia descrisă la imidazol (pag. 664). Astfel, 3-metil-pirazolul și 5-metil-pirazolul nu sînt doi izomeri distincți izolabili, ci una și aceeași substanță :



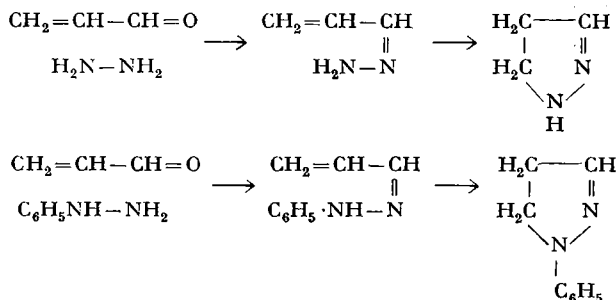
Prin oxidarea cu permanganat a 1-fenil-3-metil-pirazolului (p.t. 37°) și a 1-fenil-5-metil-pirazolului (p.t. sub -20°), grupa fenil este înlocuită cu hidrogen și ar trebui să rezulte doi metil-pirazoli diferiți, izomeri; se obține însă același metil-pirazol (lichid, p.f. 204°) :



Prin metilarea 3(5)-metil-pirazolului cu iodură de metil și hidroxizi alcalini, sau prin tratarea sării sale de argint cu CH_3J , se obține un amestec de 1,3- și 1,5-dimetil-pirazol.

Derivați hidrogenați ai pirazolului. *Tetrahidro-pirazolii* se mai numesc și *pirazolidine*. Se cunosc cîteva derivați N-fenilați ai pirazolidinei.

Dihidro-pirazolii sau *pirazolinele* se obțin prin reducerea pirazolilor, în special a N-fenil-pirazolilor, cu sodiu și alcool. De asemenea se sintetizează pirazoline prin încălzirea hidrazonelor aldehydelor și cetonelor α, β -nesaturate, cu acid acetic :



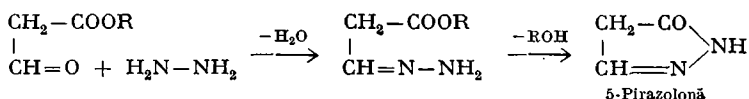
sau din olefine reactive și diazo-derivați alifatici, după cum s-a arătat în alt loc (I, pag. 500).

O dată cu dispariția caracterului aromatic, la pirazoline, nu se mai observă nici tautomerie azolică.

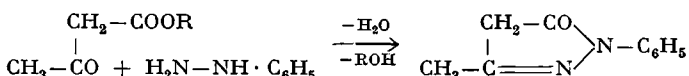
Pirazolone. Interesanți prin ușurința cu care se formează și prin aplicațiile lor practice, sînt ceto-derivații pirazolinei, cu o grupă CO în

poziția 5 (sau 3). (Prin vecinătatea grupei CO cu N, combinațiile acestea au structura unor amide sau hidrazide).

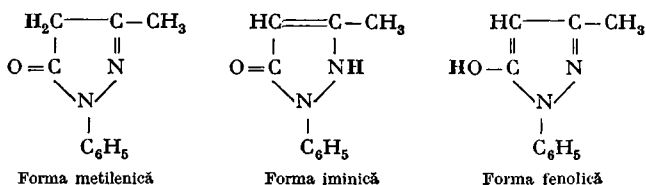
Combi-na-ția de bază a acestei clase, 5-pirazolona, se obține prin condensarea esterului formil-acetic (pag. 56) cu hidrazină :



Cel mai însemnat reprezentant al clasei, 1-fenil-3-metil-5-pirazolona, se obține din ester acetil-acetic și fenil-hidrazină (Knorr, 1883) :

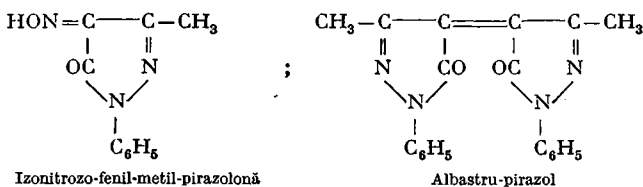


Fenil-metil-pirazolona poate reacționa după trei formule deosebite și reprezintă deci un caz special de tautomerie :



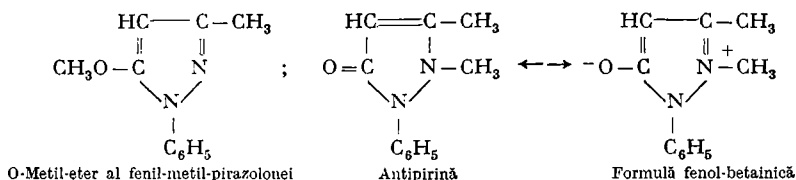
Fenil-metil-pirazolona este cunoscută într-o singură formă (cristale p.t. 127°). Ca și în alte cazuri de tautomerie, nu este posibil să se atribuie combinației în stare liberă una dintre formulele tautomere prevăzute de teorie (cea mai probabilă este însă forma fenolică, de hidroxi-pirazol, care este de așteptat să fie mai stabilă datorită conjugării aromatice a nucleului).

Se pot obține, pornind de la fenil-metil-pirazolona, derivați ai tuturor celor trei forme tautomere : prin acțiunea acidului azotos se formează un izonitrozo-derivat, iar prin oxidare blindă ia naștere un colorant de tipul indigoului, *albastrul-pirazol*, derivând ambele de la forma metilenică :



Forma fenolică se întâlnește în derivatul O-metilat, obținut din fenil-metil-pirazolona cu diazo-metan. O-Derivați analogi se formează prin acilarea fenil-metil-pirazolonei cu cloruri acide, în prezența alcaliilor.

Dacă însă metilarea se efectuează cu iodură de metil, în soluție de alcool metilic, la 100°, grupa CH₃, se leagă de azot și se obține un derivat al formei iminice, 1-fenil-2,3-dimetil-5-pirazolona sau *antipirina* (Knorr) :

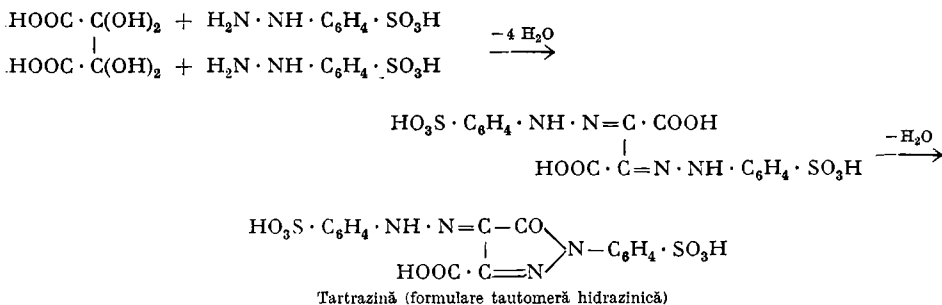


Structura antipirinei a fost dovedită, între altele, și prin sinteza ei directă din ester acetil-acetic și metil-fenil-hidrazină, CH₃·NH·NH·C₆H₅

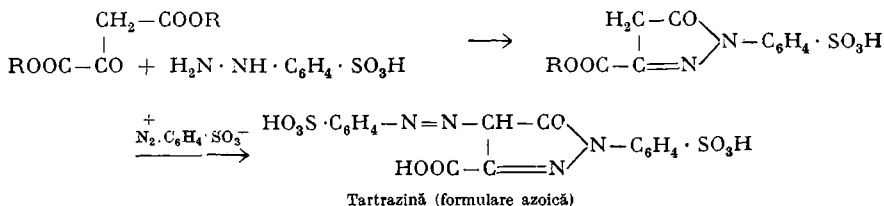
Antipirina ar putea avea și structura unei fenol-betaine, în modul formulat mai sus (Michaelis), sau, mai exact, este în rezonanță cu o asemenea structură. Formula aceasta explică bine solubilitatea antipirinei în apă.

Antipirina (cristale, p.t. 112°) este o bază puternică, monoacidă, folosită ca analgezic. Un efect fiziologic asemănător are și salicilatul de antipirină, numit *salipirină*. Prin nitrozare directă se formează din antipirină, 4-nitrozo-antipirina, de culoare verde, care redusă dă 4-amino-antipirina; prin metilarea acesteia, la grupa NH₂, se obține 4-dimetil-amino-antipirina sau *piramidonul*.

Coloranți pirazonici. O grupă importantă de coloranți azoici sint *coloranții pirazonici*, al căror prototip, *tartrazina*, se obține din *acid dihidroxi-tartric* (pag. 81) și *acid fenilhidrazin-sulfonic* (pag. 461) :



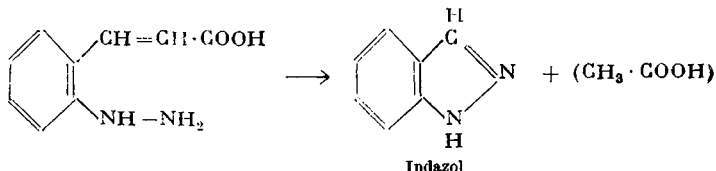
Procedeele tehnice, întrebunțate astăzi pentru fabricarea tartrazinei, pornește de la esterul oxalil-acetic (pag. 80), care se transformă, prin condensare cu acid fenilhidrazin-sulfonic, în acidul sulfo-fenil-pirazolon-carboxilic, iar acesta se cuplează apoi cu acidulfanilic diazotat :



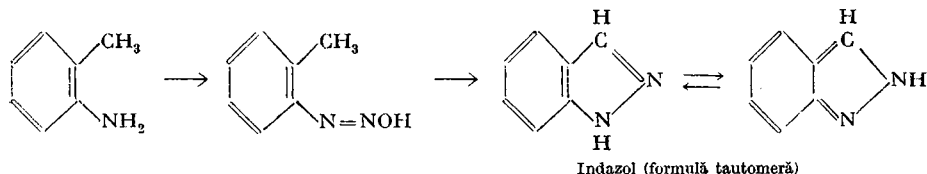
Tartrazina este un colorant galben (acid) pentru lână, deosebit de rezistent la lumină și la alte tratamente. Se utilizează și derivații ai tartrazinei, substituiți în nucleele benzenice; aceștia au nuanțe mai închise.

O altă clasă de coloranți pirazolonic se obțin din 1-fenil-3-metil-pirazonă, prin cuplare în poziția 4, cu amine aromatice diazotate. Variind aceste amine se obțin coloranți pirazolonic acizi, direcți sau cromabili (pag. 473), galbeni-roșii și roșii-albăștrui, caracterizați printr-o mare rezistență la lumină și spălare.

Grupa indazolului. Indazolul se obține prin încălzirea acidului *o*-hidrazino-cinamic (E. Fischer):



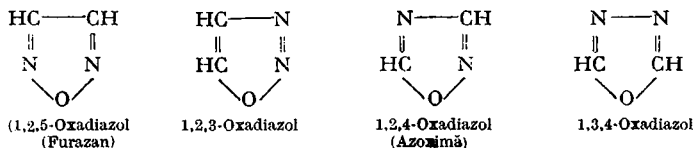
sau printr-o curioasă reacție intramoleculară a *o*-diazotoluenui :



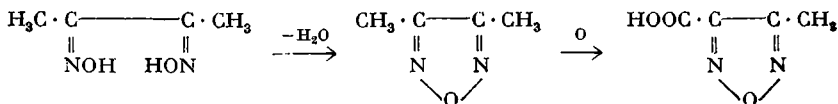
Indazolul este o substanță cristalizată cu p.t. 146° și p.f. 270°. Indazolii sînt foarte slab bazici și formează săruri cu metale ca sodiul și argintul. Sînt rezistenți la agenți oxidanți, arătînd caracter aromatic.

Indazolul liber este cunoscut într-o singură formă, dar la acilare se formează un amestec de 1- și 2-acil-indazoli. De asemenea se cunosc 1- și 2-alkil-indazoli izomeri. Indazolul prezintă deci tautomerie azolică normală, în modul indicat mai sus.

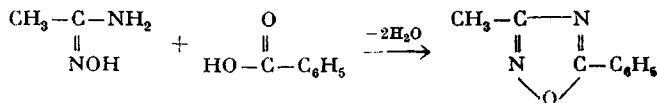
Grupa oxadiazolilor sau furodiazolilor. Se cunosc derivații ai tuturor celor patru compuși heterociclici posibili, cu trei heteroatomi dintre care doi atomi de azot și unul de oxigen :



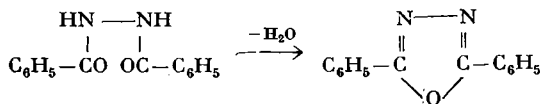
1,2,5-Oxadiazolii sau furazanii se formează din dioximele 1,2-dialdehidelor sau 1,2-dicetonelor (gloxime, v. I, pag. 580) prin eliminare de apă (de ex. la încălzire cu amoniac). Din dimetil-gloximă se formează astfel 3,4-dimetil-furazanul :



1,2,4-Oxadiazolii sau azoximele se obțin din amidoxime (I, pag. 690) și acizi carboxilici :

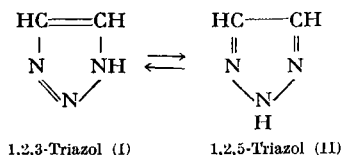


1,3,4-Oxadiazolii se obțin din diacil-hidrazine, prin eliminare de apă la încălzire sau cu agenți deshidratați :



Oxadiazolii sînt compuși stabili, rezistenți la oxidare. În multe cazuri, oxidarea atacă numai catenele laterale (așa cum s-a formulat mai sus) nucleul oxadiazolic rămînd neatins. Comportarea aceasta denotă caracter aromatic.

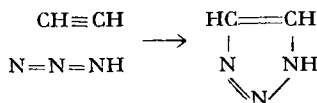
Grupa triazolilor. 1,2,3- și 1,2,5-triazolii, numiți și *osotriazolii* sau *triazoli vicinali*, sînt tautomeri (v. pag. 664 și pag. 670). În consecință nu există două substanțe corespunzînd formulelor (I) și (II) de mai jos, ci una singură :



Din cauza nelocalizării atomului de hidrogen, pozițiile 3 și 4 (la grupele CH) sînt echivalente. Prin urmare nu există decît o singură serie de derivați monosubstituiți sau disubstituiți cu substituenți neidentici.

Prin alchilare sau acilare la azot se obțin două serii de derivați izomeri, corespunzînd formulelor (I) și (II). Se va observa că în derivații N-substituiți corespunzînd formulei (I), pozițiile 3 și 4 nu mai sînt echivalente.

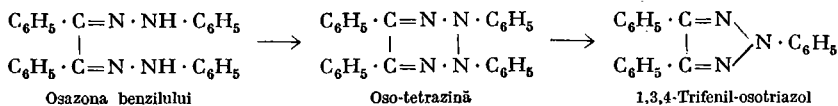
Osotriazolul (v-triazolul) se obține din acetilenă și acid azothidric, în soluție eterică :



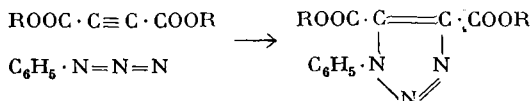
Reacția aceasta se poate extinde la derivații acetilenei, precum și la derivații acidului azothidric. Triazolul se mai poate prepara și din acizii săi, prin decarboxilare.

v-Triazolul (p.t. 23°; p.f. 204°) are un miros slab, aminic. Nitratul de argint precipită din soluția sa o sare de argint greu solubilă; pe de altă parte, cu acizii tari, formează săruri ușor hidrolizabile. Inelul triazolic se bucură de o mare stabilitate și are caracter aromatic.

Derivații substituiți la azot ai 1,2,5-triazolului (osotriazolii) se obțin din osazone (pag. 201) : prin oxidarea blîndă a acestora se formează *oso-tetrazine*, care trec, la fierbere cu acizi, printr-o îngustare a ciclului (și eliminarea restului C₆H₅N), în osotriazolii :

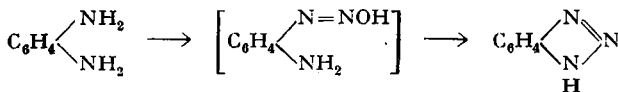


Derivații substituiți la azot ai 1,2,3-triazolului se prepară prin aplicarea reacției de adicție, menționată mai sus, a derivaților acidului azothidric la derivați ai acetilenei. Din fenil-azidă (I, pag. 502) și esterul acidului acetilen-dicarboxilic (I, pag. 646) se obține acidul 1-fenil-triazol-4,5-dicarboxilic :



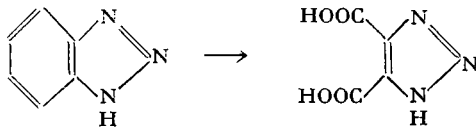
Din fenil-azidă și acetilenă se obține, în mod asemănător, 1-fenil-triazolul.

Benzotriazolul sau **azimido-benzenul** (cristale, p.t. 100°) se prepară din *o*-fenilen-diamină și acid azotos (v. I, pag. 464):

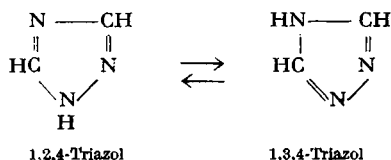


Nici în această combinație nu se poate atribui atomului de hidrogen un loc determinat la unul dintre atomii de azot. Se cunosc două serii de derivați alchilați ai benzotriazolului; unii cu alchilul legat de atomul de azot 1, alții de atomul 2.

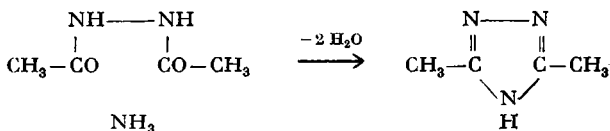
Prin oxidarea energetică a benzotriazolului, cu permanganat de potasiu, se atacă nucleul benzenic și se obține un acid dicarboxilic al triazolului:



1,2,4-și 1,3,4-Triazolii sau triazolii simetrici arată o tautomerie asemănătoare triazolilor vicinali:



Derivații triazolului simetric se obțin din diacil-hidrazine și amoniac:



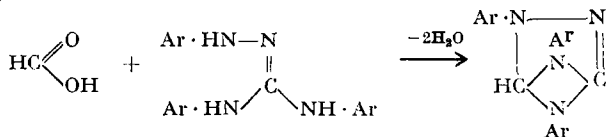
Compusul de bază, triazolul simetric, este o combinație cristalizată (p.t. 120°; p.f. 260°). Are un caracter foarte slab bazic, iar derivații cu grupa NH nesubstituită formează și săruri cu metalele. Comportarea acestor combinații este aromatică; inelul triazolic rezistă bine la agenții oxidanți; aceștia transformă catenele laterale în grupe carboxil.

Și în această clasă se cunosc două serii de produși substituiți la azot, unii derivând de la formula de mai sus a 1,2,4-triazolului, alții de la 1,3,4-triazolul.

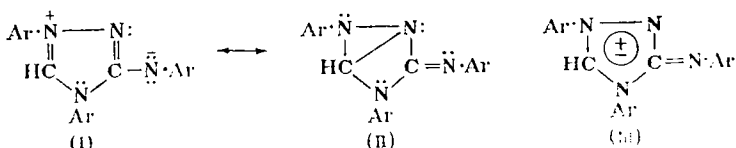
Combinații mezoionice. Unele combinații chimice neionice nu pot fi reprezentate prin formule compuse numai din legături covalente (fără a atribui elementelor alte valențe decât cele uzuale sau fără a călca anumite reguli stereochemice). Nici structurile simple cu sarcini despărțite nu sînt satisfăcătoare, fiindcă proprietățile fizice ale acestor compuși nu coincid întotdeauna cu acelea ale unor amfioni. Singurul mod de a reprezenta structura acestor combinații este ca hibridi între mai multe structuri amfionice în care sarcinile ionice sînt distribuite între diferiți atomi ai moleculei. Pentru structura acestor combinații s-a propus denumirea de *structură mezoionică* (W. Backer, 1945). Ca exemple simple de compuși mezoionici vom menționa protoxidul de azot (N₂O), acidul azothidric împreună cu azidele organice și diazo-derivații alifatici (I, pag. 501 și pag. 496).

Printre combinațiile heterociclice se cunosc câteva care întrunesc caracterul aromatic cu structura mezoionică (*sidnone*). Ca exemplu vom menționa un derivat al triazolului simetric

cunoscut sub numele de *nitronă*, care a fost recunoscut printre cei dintâi ca un compus mezoionic (A. Schönberg, 1938). Nitrona se obține din trifenil-aminoguanidină, prin condensare cu acid formic ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$):

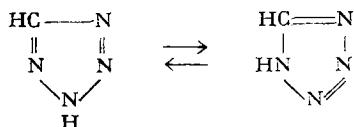


S-a atribuit în trecut nitroni o formulă biciclică, ca aceea de mai sus, cu o punte endoiminică. Această formulă calcă însă o regulă stereochemică fundamentală ¹⁾ și este improbabilă și din alte motive. Următoarele formule (I și II) reprezintă structuri posibile, din a căror contribuție rezultă hibridul. S-a propus să se formuleze nitrona (și alți compuși mezoionici) prin formule de tipul (III), care exprimă repartiția aromatică a șase electroni π în ciclu:

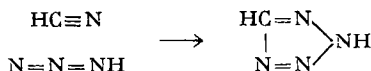


Nitrona (cristale galbene, cu p.t. 231°) este o bază relativ tare. Acetatul de nitronă este ușor solubil în apă, nitratul însă este practic insolubil. Datorită acestei proprietăți nitrona este utilizată pentru recunoașterea și dozarea ionilor NO_3^- .

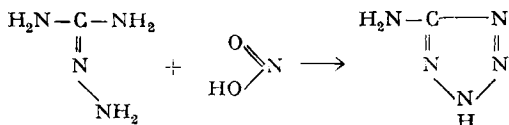
Grupa tetrazolului. Derivații tetrazolului arată același fenomen de tautomerie ca pirazolii, imidazolii și triazolii. Se cunoaște un singur tetrazol, de la care derivă însă două serii de derivați substituți la azot, potrivit următoarelor două formule tautomere:



Se cunosc mai multe metode pentru sinteza derivaților tetrazolului. Combinația de bază se obține prin adădirea acidului azothidric la acidul cianhidric:



Prin condensarea amino-guanidinei, cu acid azotos, se obține 5-amino-tetrazolul:



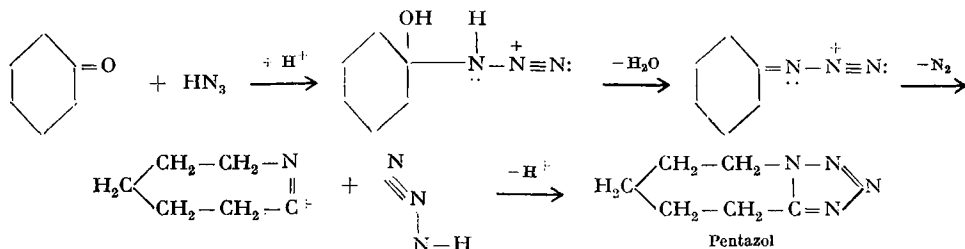
Tetrazolul (cristale incolor, p.t. 156°, solubile în apă) nu are însușiri bazice, este în schimb un acid destul de puternic; formează săruri cu alcaliile și cu metalele grele, argintul, cuprul și mercurul. Cele din urmă explodează violent la încălzire.

Derivații tetrazolului au o remarcabilă stabilitate, datorită caracterului lor aromatic. 5-Amino-tetrazolul se poate diazota în același mod ca aminele aromatice și dă săruri de diazoniu

¹⁾ Regula lui Bredt (1905), care arată că nu pot exista compuși biciclici cu o dublă legătură la locul de ramificare de la care pornește puntea. O asemenea dublă legătură ar călca condiția coplanarității care este esențială pentru cuplarea electronilor π (v. I, pag. 52).

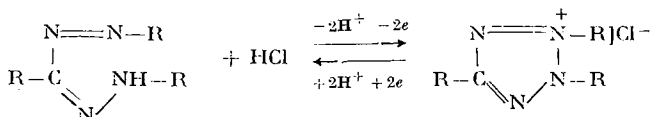
arătând reacțiile normale ale diazo-derivaților (cuplare cu fenolii). Prin reducerea acestor săruri se obține 5-hidrazino-tetrazolul; prin reducere mai energică se elimină restul diazo și se obține tetrazolul.

Pentametilen-tetrazolul, pentazolul sau cardiazolul este un medicament mult întrebuințat, ca excitant al sistemului nervos și stimulent al inimii. Pentametilen-tetrazolul se obține prin acțiunea acidului sulfuric concentrat asupra unei soluții benzenice de ciclohexanonă și acid azothidric în exces (K. F. Schmidt, 1924):



Ca produs secundar se formează caprolactamă (I, pag. 596), care provine din cationul intermediar (I) și apă. Un alt procedeu pornește de la oxima ciclohexanonei care, tratată cu acid sulfuric și acid azothidric suferă o transpoziție Beckmann, dând același intermediar (I) (v. I, l.c.).

Săruri de tetrazoliu se obțin ușor prin oxidarea formazanilor (pag. 77) cu nitrit de amil în acid mineral concentrat sau cu tetraacetat de plumb (R = fenil sau un alt aril) (Pechmann, 1895):



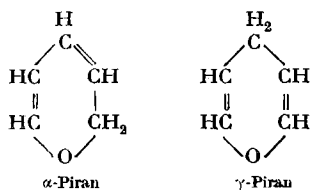
Sărurile de tetrazoliu sînt incolore sau gălbui și solubile în apă. Sub acțiunea agenților reducători slabi ele trec în formazani, colorați intens și insolubili. Datorită acestei proprietăți, sărurile de tetrazoliu sînt utilizate ca reactivi pentru recunoașterea sistemelor enzimatiche reducătoare (R. Kuhn, 1941). Sărurile de tetrazoliu servesc de ex. pentru recunoașterea puterii de încolțire a semințelor, căci semințele moarte nu mai conțin enzime reducătoare (G. Lakon, 1942).

Pentazoli, conținînd inele compuse din cinci atomi de azot, nu se cunosc pînă astăzi, existența lor ca intermediari nestabili a fost însă dovedită prin măsurători cinetice (Huisgen, 1958).

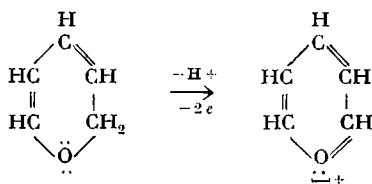
III. INELE DE ȘASE ATOMI, MONO-HETEROATOMICE

1. PIRANI, PIRONE ȘI SĂRURI DE PIRILIU

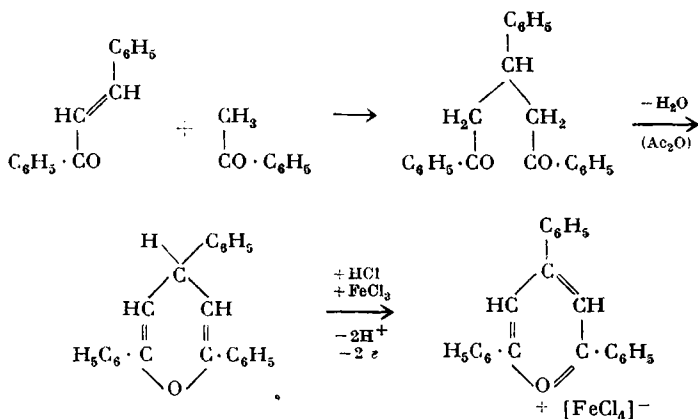
Cei doi compuși heterociclici cu un inel de șase atomi și un atom de oxigen drept heteroatom, *α-piranul* și *γ-piranul*, sînt enol-eteri extrem de nesaturați și din cauza aceasta nu au putut fi preparați, pînă acum. Nici derivați substituți de ai lor nu sînt cunoscuți.



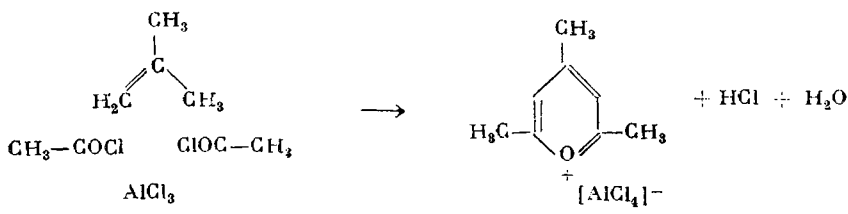
Compușii aceștia nu îndeplinesc o condiție esențială a stării aromatice, aceea de a avea un singur atom de hidrogen la fiecare atom de carbon. Prin eliminarea unui proton și a doi electroni (oxidare, v. pag. 485) numărul electronilor π din nucleu se reduce la șase, iar repartiția lor aromatică devine posibilă; totdeodată sistemul se stabilizează. Se obține astfel cationul unei sări de piriliu, cu un sistem de electroni π comparabil cu al piridinei, dar cu o sarcină pozitivă la oxigen (Dilthey, 1916; Schneider, 1921)



Ca exemplu al unei sări de piriliu vom menționa *clorura de trifenilpiriliu*, care se obține (sub formă de sare dublă cu FeCl_3) prin tratarea benziliden-diacetofenonei (I, pag. 548) cu anhidridă acetică (deshidratant) și clorură ferică (oxidant):

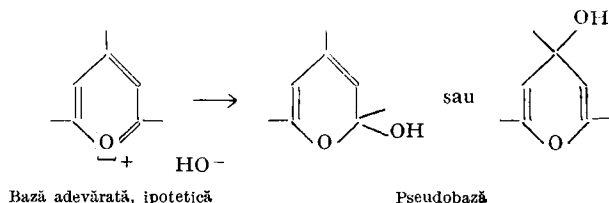


Deosebit de ușor se obțin săruri de piriliu substituie prin condensarea olefinelor terțiare cu cloruri acide în prezența clorurii de aluminiu. Astfel din izobutenă și clorură de acetil se formează cloroaluminatul de 2,4,6-trimetil-piriliu (Nenițescu și A. Balaban, 1958):



Sărurile de piriliu sînt interesante, prin faptul că sînt sărurile unor baze organice fără azot. Ele sînt incolore și se dizolvă în apă fără hidroliză; sînt deci sărurile unor baze tari.

Prin tratarea sărurilor de piriliu, cu hidroxizi alcalini sau cu oxid umed de argint, nu se obțin bazele libere de piriliu, ci combinații hidroxilice covalente sau *pseudobaze*. Acestea iau naștere din baza de piriliu ipotetică, prin legarea covalentă a ionului hidroxil de unul dintre atomii de carbon din pozițiile α sau γ (v. și pag. 682):



Tratate cu acizi, pseudobazele regenerează sărurile de piriliu.

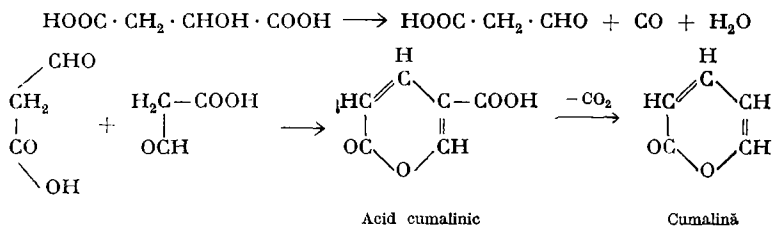
Fîind derivați ai piranului, fără caracter aromatic, pseudobazele sînt nestabile. Numai cele substituïte cu grupe fenil se pot izola. Inelul lor se desface ușor, prin izomerizare, dînd 1,5-dicetone nesaturate.

O altă reacție generală a sărurilor de piriliu este trecerea lor în derivați ai piridinei, prin tratare cu amoniac (v. formularea mai jos la sărurile γ -pironelor).

Deosebit de importante sînt sărurile de benzo-piriliu, cu un nucleu benzenic condensat, descrise mai departe; printre acestea se numără o clasă de coloranți naturali, antocianidinele.

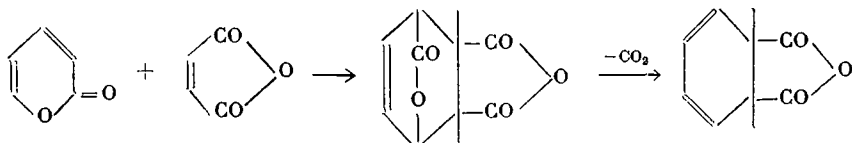
Pirone. Prin înlocuirea grupei CH_2 din pirani, cu grupa carbonil, se obțin α -pirona și γ -pirona (β -pirone nu pot exista, după cum nu sînt posibile nici *m*-chinone).

α -Pirona sau *cumalina* se prepară prin decarboxilarea acidului *cumalinic*, care, la rîndul lui, ia naștere din acidul malic, sub acțiunea acidului sulfuric. Intermediar se formează semialdehida acidului malonic (reacție generală a α -hidroxi-acizilor, v. pag. 110); aceasta se autocondensează:



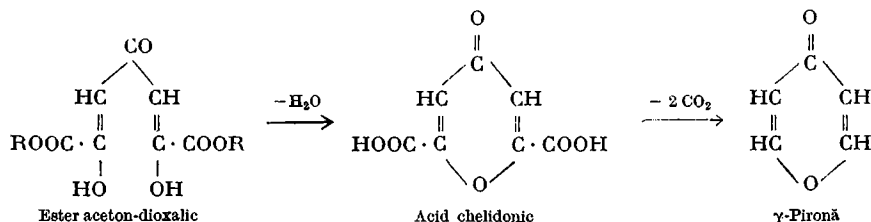
α -Pirona (lichid incolor, p.t. $+5^\circ$; p.f. 206°) are proprietățile unei aldo-enol-lactone nesaturate, ce nu este stabilizată prin conjugare aromatică. Inelul se deschide ușor sub acțiunea alcaliilor. Hidrogenarea

catalitică duce la δ -valero-lactonă, alături de acid valerianic. Față de filodiene, α -pirona se comportă ca o dienă; cu anhidrida maleică dă un aduct, care elimină CO_2 la încălzire dând anhidrida acidului dihidro-ftalic :

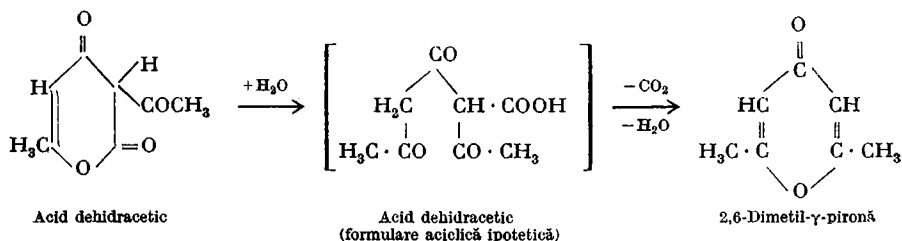


Inelul α -pironei se întâlnește în catena laterală a unor glicozide din clasa steroidelor (v. „Glicozide din ceapa de mare”).

γ -Pirona (cristale p.t. 32; p.f. 215°, fără descompunere) se formează prin distilarea uscată a acidului *chelidonic* (acidul 4-ceto-piran-2,6-dicarboxilic). Acesta se prepară prin încălzirea esterului aceton-dioxalic (v. pag. 56), formulat aici ca enol, cu acid clorhidric concentrat :



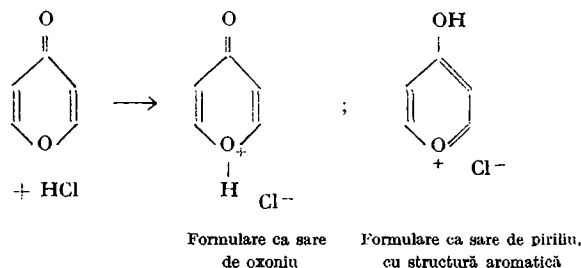
Înșușirile remarcabile ale inelului γ -pironic au fost studiate mai ales asupra omologului superior, 2,6-dimetil- γ -pirona. Combinația aceasta se obține ușor prin acțiunea acidului clorhidric asupra acidului *dehidracetic* (pag. 78) (E. Feist, 1896) :



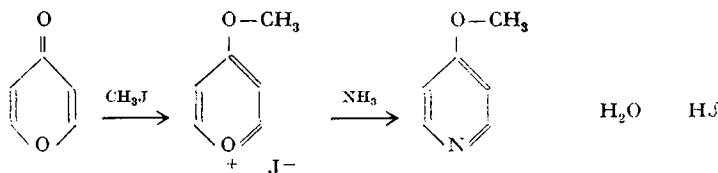
2,6-Dimetil- γ -pirona formează cristale incolore, cu p.t. 131° și p.f. 248°; este ușor solubilă în apă și alcool și greu solubilă în eter de petrol. Soluția în apă este neutră.

2,6-Dimetil- γ -pirona prezintă o serie de proprietăți care nu coincid cu cele prevăzute pe baza formulei uzuale. De aceea, încă din perioada clasică, această substanță a provocat un viu interes (și a fost studiată de Werner, Hantzsch, Baeyer și Kehrman). În primul rând trebuie semnalată formarea de săruri cristalizate cu acizii tari (J. N. Collie, 1899). S-a atribuit la început, acestor săruri, formula unor săruri de oxoniu,

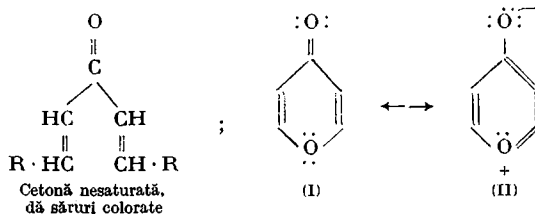
analoge celor provenite din eteri (I, pag. 404). Mai probabilă este însă formularea ca *săruri de piriliu*, cu protonul fixat la oxigenul exociclic. În această structură, nucleul este stabilizat prin conjugarea aromatică a electronilor π .



În sprijinul acestei formulări pledează faptul că alchilarea cu halogenuri de alchil are loc la oxigenul exociclic, ceea ce se recunoaște din faptul că la tratarea sărurilor respective cu amoniac se formează alcoxi-piridine :

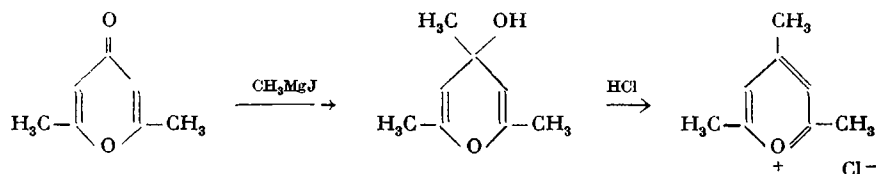


Și alte cetone formează săruri cu acizii; acestea au însă proprietăți mult deosebite de ale sărurilor γ -pironelor. Astfel, dibenziliden-acetona formează cu acizii tari săruri colorate ce se hidrolizează ușor, în contact cu apa, regenerând cetona (v. pag. 572). Dimpotrivă, sărurile de piriliu sînt incolore și se dizolvă în apă cu reacție neutră. De aici urmează că atomul de oxigen din ciclu, prin care pironenele se deosebesc de cetonele nesaturate, modifică adînc repartiția electronilor π în nucleu.



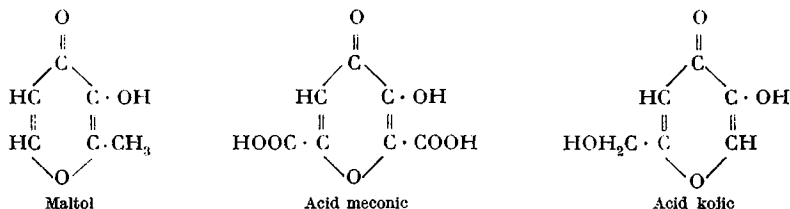
În afară de formarea de săruri, nici alte însușiri chimice ale γ -pironelor nu sînt redete multumitor de formula obișnuită (I). Astfel, γ -pironenele nu reacționează cu reactivii caracteristici ai grupei carbonil, cum sînt hidroxilamina și fenil-hidrazina și nici nu adăunează brom la dublele legături, ci (în cazul 2,6-dimetil-pironei) formează cu bromul produși de substituție în pozițiile 3,5. S-a luat de aceea în discuție o formulă (II), cu sarcini despărțite, care nemai avînd grupă carbonil și

conținând un sistem de electroni π aromatic, este natural să nu poată da reacțiile menționate. Nici această formulă nu este însă complet satisfăcătoare, căci față de unii reactivi γ -pironele se comportă ca și cum ar avea formula (I). Așa de ex., prin hidrogenare catalitică se absorb patru atomi de hidrogen și se obține o tetrahidro-pironă care arată reacțiile normale ale grupeii cetonice. De asemenea, 2,6-dimetil- γ -pirona reacționează „normal” cu compușii organo-magnezieni, dând un alcool cu caracter de pseudobază (pag. 679), care trece cu acizii în săruri de piriliu :



În sfârșit, dacă electronii ar avea o repartiție fixă, „înghețată”, conform formulei (II), atunci dipolmomentul ar trebui să fie mult mai mare decât cel măsurat experimental (4,0 D, la 2,6-dimetil- γ -pironă), care la rândul său este mai mare decât cel calculat pentru formula (I). S-a ajuns astfel la concepția că repartiția electronilor π în molecula γ -pironelor nu este corect reprezentată nici prin formula (I), nici prin formula (II), ci este o repartiție intermediară („mezomeră”) între stările extreme reprezentate prin aceste scheme. Din punct de vedere istoric este interesant că această descoperire a fost făcută pe baza studiului pironelor, la o epocă timpurie (F. Arndt, 1924), înainte de teoria mezoimeriei și a rezonanței (v. I, pag. 57 și 53).

Derivați naturali ai γ -pironiei. Acidul chelidonic, menționat mai sus (pag. 680) a fost izolat din rostopască (*Chelidonium majus*) și din alte papaveracee.

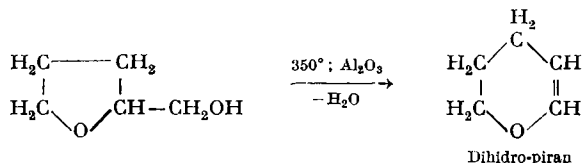


Maltolul, 2-metil-3-hidroxi-4-pirona, (p.t. 160°) este relativ mult răspândit în vegetale. A fost izolat din acele de brad și din coaja de zad; de asemenea se formează la prăjirea malțului și la hidroliza streptomycinei. Combinația aceasta dă, cu clorură ferică (întocmai ca și celelalte β -hidroxi-pirone), o colorație roșie caracteristică.

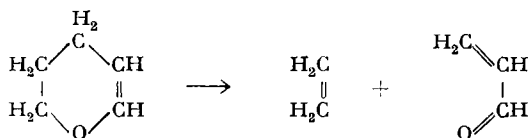
Acidul meconic se găsește în opiu, legat ca sare de alcaloizii macului. Prin distilare uscată se decarboxilează dând 3-hidroxi- γ -pirona, omologul inferior al maltolului, numit curent *acid piromeconic*.

Acidul kojic se formează prin cultivarea, pe fructoză sau pe manită, a bacteriilor oxidante de acid acetic (care transformă glucoza în acid gluconic). Alte bacterii (*Aspergillus*) sintetizează acid kojic și din alte monozaharide sau din glicerină. A fost obținut și pe cale chimică, din glucoză. Acest derivat natural al pironei conține încă inelul piranozic al monozaharidei din care provine.

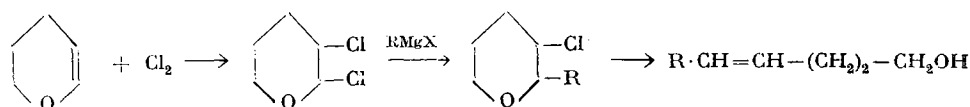
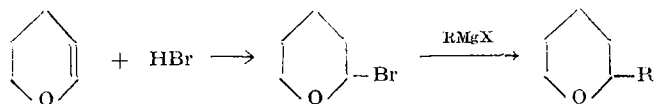
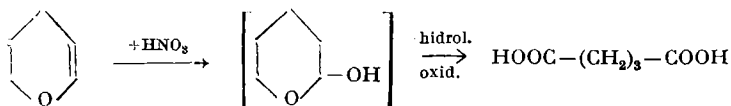
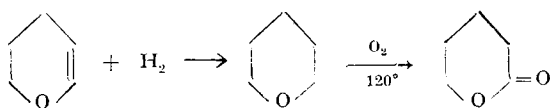
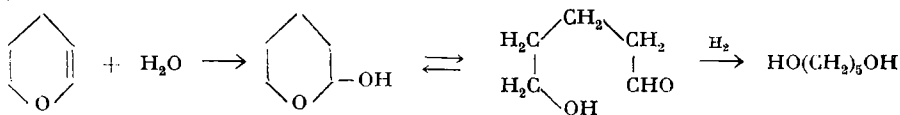
Dihidro-pirani. *Dihidro-piranul* se obține prin trecerea alcoolului tetrahidro-furfurilic (pag. 600) peste un catalizator de oxid de aluminiu (R. Paul, 1933):



Dihidro-piranul este un lichid incolor cu p.f. 84°. Fiind ușor de obținut a fost utilizat în numeroase sinteze. Prin trecere peste un catalizator de silicat de aluminiu, la 450°, suferă o descompunere în etenă și acroleină („descompunere retro-dienică”):

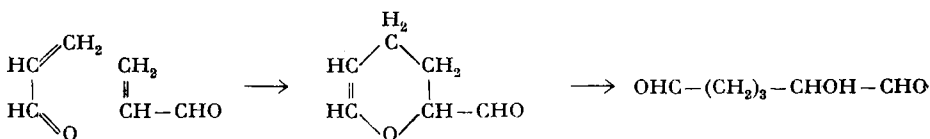


•Dubla legătură din molecula dihidro-piranului este reactivă și ia parte la numeroase reacții de adiție, de ex.:

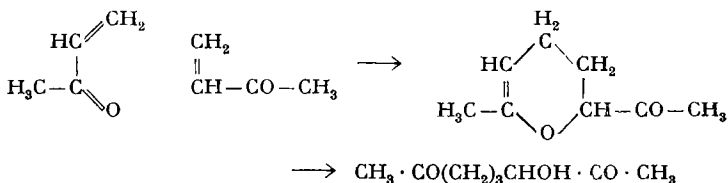


După cum se vede, aceste reacții și altele similare deschid drumuri noi pentru sinteza unor compuși alifatici cu grupe funcționale în pozițiile 1–5, greu de preparat pe altă cale.

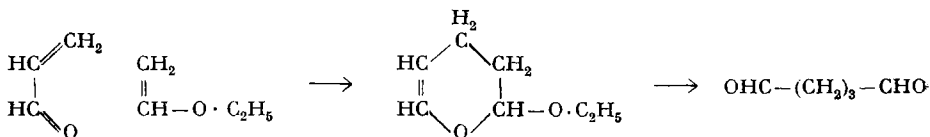
Se mai pot obține derivați ai dihidro-piranului prin sinteze dien ale alchidelor și cetonelor α,β -nesaturate. Astfel, acroleina formează (în afară de polimerul macromolecular descris în I, pag. 592) și un dimer, care trece prin hidroliză într-o hidroxi-dialdehidă :



Metil-vinil-cetona se comportă la fel :

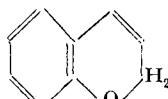
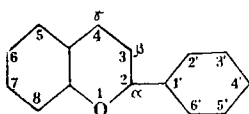


Acroleina se condensează în mod similar cu eteri vinilici :

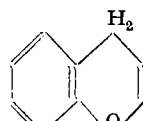


2. GRUPA BENZOPIRANULUI

Principalele tipuri. *Benzo- α -piranul* sau *α -cromena* și *benzo- γ -piranul* sau *γ -cromena* sînt compuși nestabili, întocmai ca piranii simpli (pag. 677) :

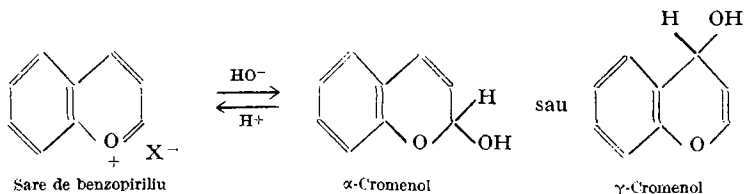


Benzo- α -piran
(α -Cromenă)

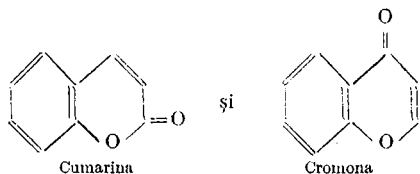


Benzo- γ -piran
(γ -Cromenă)

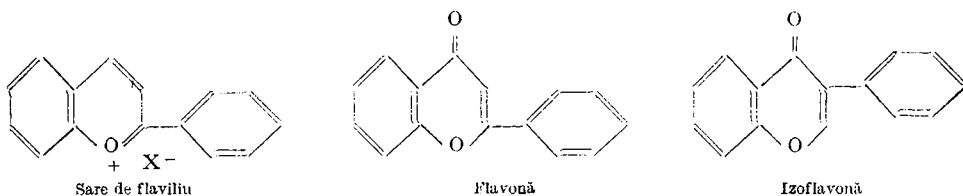
Sărurile de benzopiriliu corespunzătoare sînt însă stabile. Acestea se obțin din (unele) cromene, prin tratare cu acizi în prezența unui agent oxidant (v. pag. 678). La varierea *pH*-ului sărurile de benzopiriliu se transformă reversibil în *cromenoli*, cu caracter de *pseudobaze* (pag. 679) :



Prođușii de oxidare corespunzătorii cromenolilor sînt *cumarina* și *cromona* :



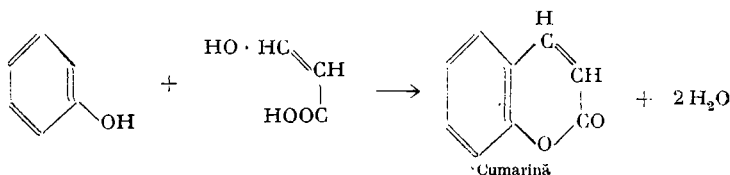
În vegetale se găsesc numeroși derivați ai sărurilor de benzopiriliu, ai cumarinei și ai cromonei. Un tip mult răspîndit conține o grupă fenil în poziția 2, un altul mai rar în poziția 3, de ex :



Compușii din această clasă, apărînd în natură, conțin grupe hidroxil în diferite poziții ale nucleelor benzenice sau piranice. Mulți se găsesc sub formă de glicozide (coloranți de flori și fructe).

Dihidro-benzopiranolul se numește și *croman*, iar derivatul său fenilat în poziția 2, *flavan*. De la flavan derivă importantele taninuri catechinice (pag. 693).

Grupa cumarinei. *Benzo- α -pirona* sau *cumarina* este lactona acidului cumarinic. O sinteză a cumarinei, prin aplicarea condensării Perkin la aldehida salicilică, a fost descrisă înainte (pag. 181). Extinderea acestei reacții la *o*-hidroxi-cetone aromatice duce la cumarine substituie în poziția β . O altă sinteză constă în tratarea fenolului cu acid malic și acid sulfuric concentrat. În aceste condiții acidul malic trece în acid formil-acetic (v. pag. 83 și 679), care reacționează mai departe probabil în forma enolică (von Pechmann, 1883) :



Prin aplicarea acestei metode la fenoli substituți se obțin cumarine substituie.

Cumarina formează cristale cu p.t. 70° și p.f. 290°, distilabile cu vapori de apă. Are un miros plăcut de fin proaspăt și este principiul odoriferant din vinariță (*Asperula odorata*), din sulfină (*Melilotus officinalis*), din vițelar (*Anthroxanthum odoratum*), din fasolea tonca (*Dipterix odorata*)

și din multe alte plante. Cumarina sintetică servește în parfumerie și în cofetărie.

Derivații cumarinei arată, în soluție alcalică diluată, o fluorescență albastră. La încălzire cu hidroxizi alcalini, inelul pironic (lactonic) se deschide și se formează sarea acidului cumarinic (pag. 181).

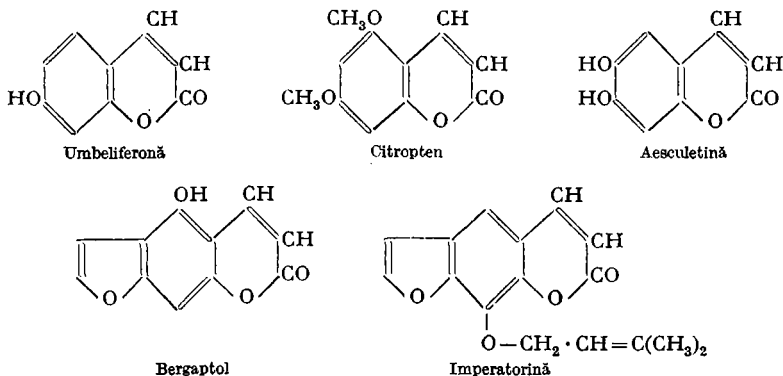
În diverse familii de plante se găsesc numeroși derivați ai cumarinei (până astăzi sînt cunoscuți cca. 60), proveniți din cumarină prin substituție în ambele nuclee cu grupe OH sau CH₃O, cu un inel furanic sau cu resturi izopentanice. Mulți dintre acești compuși se întîlnesc în plante sub forma de glicozide. Vom menționa aici cîteva exemple.

Umbeliferona, 7-hidroxi-cumarina, se găsește liberă în florile de muștel și în coaja tulinului sau lemn cînesc (*Daphne mezereum*) și se obține prin distilarea uscată a rășinilor de umbelifere. Poate fi obținută prin sinteză Perkin, pornind de la aldehida β-resorcilică și prin sinteză Pechmann, din resorcină, acid malic și acid sulfuric (v. pag. 181 și 685).

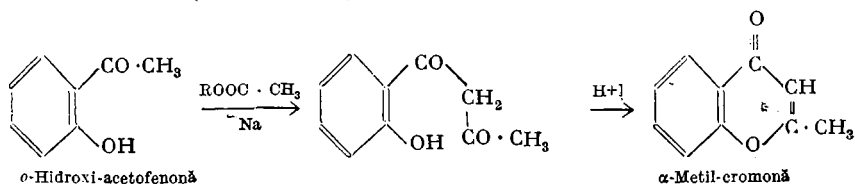
Citroptenul sau *limetina*, dimetil-eterul 5,7-dihidroxi-cumarinei, se găsește în uleiul de lămție. *Aesculetina* și glicozida respectivă, *aesculina* (zaharul legat la grupa OH din poziția 6) au fost izolate din coaja castanului sălbatic (*Aesculus hippocastanum*). *Cicorina*, glicozida aesculetinei la grupa OH din poziția 7, apare în cicoare. *Scopoletina* este eterul metilic al aesculetinei, la hidroxilul din poziția 6. Se găsește în diverse specii de scopolia.

Bergaptolul, menționat aici ca exemplu din grupa furo-cumarinelor, a fost izolat din uleiul de bergamot. Eterul metilic la grupa OH, *bergaptenul*, se găsește în rozacee. Combinația corespunzătoare fără grupă OH, *psoralenul*, a fost de asemenea găsit în vegetale. *Imperatorina*, din *Imperatoria ostrutum*, conține un rest de izopren legat ca eter.

Funcțiunea fiziologică a cumarinelor în plantă nu este cunoscută. Asupra peștilor, cumarina și hidroxi-cumarinele au o acțiune narcotică și toxică.

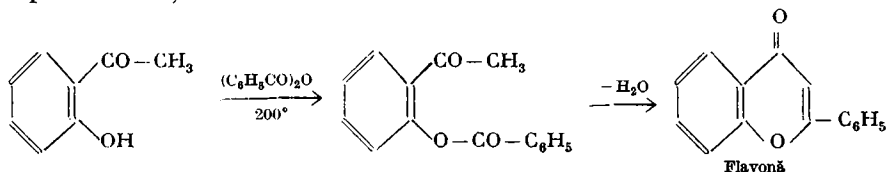


Grupa cromonei și a flavonei. O metodă pentru sinteza nucleului cromonei pornește de la *o*-hidroxi-acetofenonă, care se condensează cu un ester în prezența sodiului metallic (condensare Claisen), iar apoi se ciclizează cu un acid (Kostanecki, 1900):

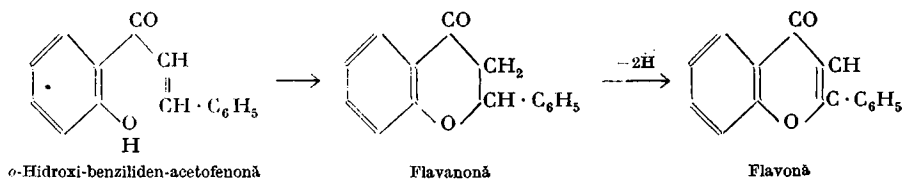


Reacția aceasta se poate aplica și esterilor altor acizi : cu benzoat de etil se obține flavona, cu oxalat de etil se obține esterul acidului 2-cromon-carboxilic care trece, prin hidroliză și decarboxilare, în cromonă.

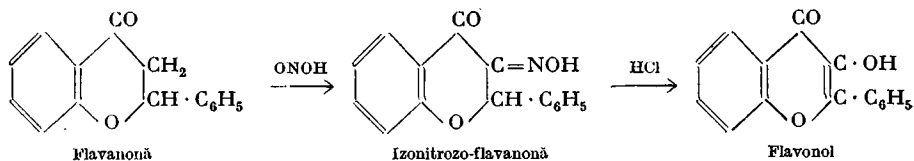
O metodă de sinteză mult utilizată (după Kostanecki-Robinson) constă în încălzirea *o*-hidroxi-acetofenonei cu anhidride de acizi și sărurile corespunzătoare, la cca. 200° :



Prin condensarea *o*-hidroxi-acetofenonei cu aldehide aromatice se obțin chalcone (benziliden-acetofenone; I, pag. 548). Acestea se ciclizează ușor sub acțiunea acizilor sau bazelor dând dihidro-flavone sau *flavanone*. Transformarea în flavonă se face prin bromurare (la C³) și eliminare de acid bromhidric cu alcalii :



Toate aceste metode se pot aplica și la derivații hidroxiilați în nucleele benzenice, obținându-se astfel hidroxi-cromone sau hidroxi-flavone. Numeroase flavone găsite în natură derivă de la 3-hidroxi-flavonă sau *flavonol*. Acest compus poate fi obținut din flavanonă prin izonitrozare cu nitrit de amil și acid clorhidric, urmată de hidroliza izonitrozo-derivatului obținut :

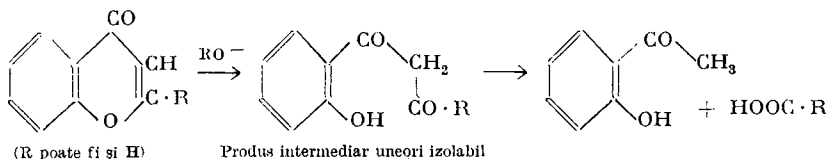


Cromona formează cristale incoloră cu p.t. 59°. Însușirile ei sînt, în multe privințe, asemănătoare cu ale γ -pironi. Ca și aceasta este neutră, iar soluția ei benzenică depune, la introducerea de acid clorhidric, un clorhidrat incolor. Sarea aceasta, expusă la aer, pierde acid clorhidric, regenerînd cromona (care este deci mai puțin bazică decît pirona).

Flavona formează cristale incoloră, cu p.t. 99—100°. În apă se dizolvă greu ; în acid sulfuric concentrat dă o soluție incoloră cu fluorescență

violetă, care, la diluare cu apă, precipită flavona neschimbată (sare de piriliu ușor hidrolizabilă).

Prin încălzire cu alcoizi de sodiu, inelul flavonic se deschide și se obține *o*-hidroxi-acetofenonă și un acid carboxilic :

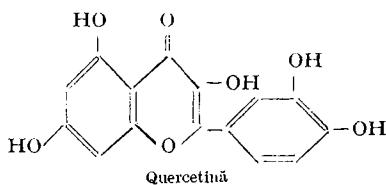
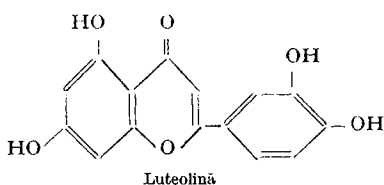


În condiții mai energice (topire alcalină) se obține un fenol și un acid carboxilic. Reacția aceasta este mult utilizată pentru stabilirea structurii compuşilor din această clasă (v. o aplicație la antocianidine, pag. 691).

Flavone naturale. Din florile, rădăcinile și din lemnul multor plante au fost izolați cca. 50 de derivați flavonici (atât liberi cât și sub formă de glicozide). Aceștia se împart în două grupe : în derivați ai flavonei propriuzise (fără grupă OH în poziția 3) și în derivați ai 3-flavonolului.

Aceste flavone naturale conțin, după cum se vede din formule, câte două grupe HO în poziții *orto* sau *peri*; ele formează în consecință compuși chelatici (v. pag. 541) stabili, în special cu metale trivalente : aluminiu, galiu și stibiu. Unii dintre acești compuși se disting prin fluorescența lor. Datorită proprietății lor de a forma complexi chelatici, colorați, câteva flavone naturale au fost utilizate, încă din vechime, pentru vopsirea de textile, iar recent în chimia analitică.

Luteolina, 5,7,3',4'-tetrahidroxi-flavona, se găsește în rezeda sălbatică (*Reseda lutea*). Complexul cu aluminiul este portocaliu. *Apigenina*, 5,7,4'-trihidroxi-flavona, se găsește în parte liberă, în parte ca glicozidă, în mușețel (*Matricaria chamomilla*) și în gura leului (*Antirrhinum majus*). Lacul de aluminiu al acestui compus este galben deschis.

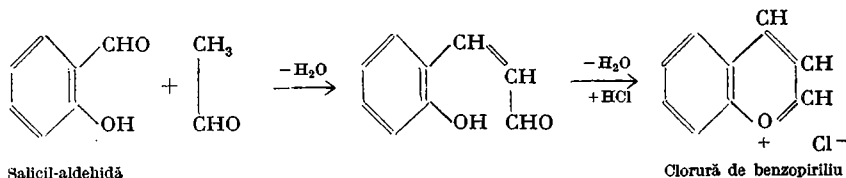


Quercetina, 3,5,7,3',4'-pentahidroxi-flavona, un derivat al flavonolului se găsește în multe plante, cum sînt : panseaua, trandafirul (alături de antociani), ceaiul, hameiul și în unele specii de stejar. În diferite plante au fost găsiți eteri monometilici ai quercetinei, anume *ramnetina* (CH₃O în poziția 7) și *izoramnetina* (CH₃O în 3').

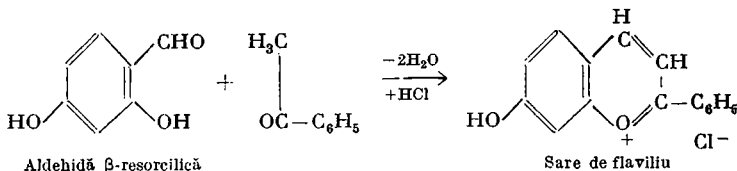
Rutina, 3-ramno-glicozida quercetinei, se găsește în hrișcă (*Fagopyrum esculentum*) și în vîrnant (*Ruta graveolens*) (Szent-Györgyi, 1936) și este componenta cea mai însemnată din grupa vitaminelor P (care cuprinde și alte flavone). Vitaminele P asigură permeabilitatea vaselor sanguine. Rutina este folosită ca medicament.

Morina, 3,5,7,2',4'-pentahidroxi-flavona, izomeră cu quercetina, izolată din „lemnul galben” (*Morus tinctoria*) folosit înainte drept colorant pe mordant de aluminiu, formează cu ionii acestui metal (și cu Sc, Ga, Zr și Th) complexi puternic fluorescenți, verde-albastru, folosiți în chimia analitică.

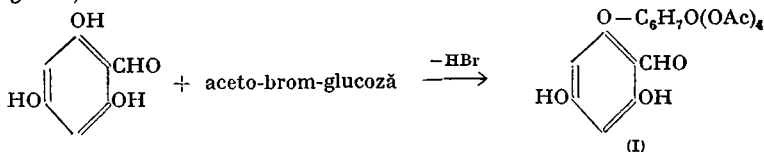
Săruri de benzopiriliu și cromenoli. 1. Cel mai simplu reprezentant al acestei clase de combinații a fost obținut prin condensarea salicil-aldehidei cu acetaldehidă, în prezența unui acid mineral (Decker, 1906) :



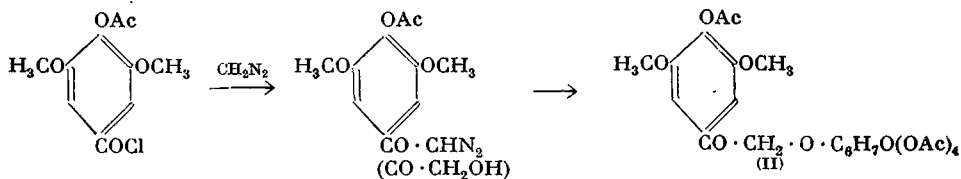
În mod similar, pornindu-se de la aldehidă resorcilică și acetofenonă, se obține o sare de flaviliu :



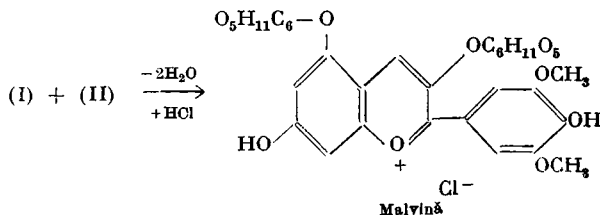
Metoda aceasta a servit pentru sinteze, dintre cele mai delicate, ale multor antocianidine și a glicozidelor lor (R. Robinson). Ca exemplu vom menționa sinteza *malvinei*. Componenta aldehydică se prepară pornind de la aldehida floroglucinei (obținută prin metoda Gattermann, pag. 334). Această aldehydă se transformă în glucozida ei acetilată, prin tratare cu aceto-brom-glucoză (pag. 230) :



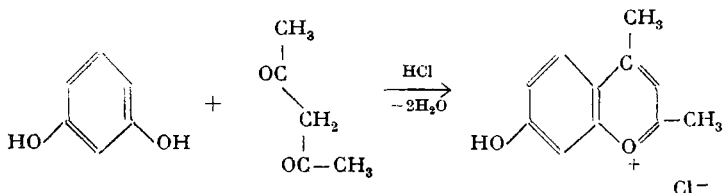
A doua componentă se prepară pornind de la derivatul acilurat al acidului dimetil-galic (acidul siringic, pag. 181). Clorura acestui acid trece, prin tratare cu diazo-metan, într-o diazo-cetonă (I, pag. 501) care, hidrolizată cu acid formic și apă, dă un ω -hidroxi-derivat al acetofenonei respective. Acesta se transformă în glucozidă, cu aceto-brom-glucoză :



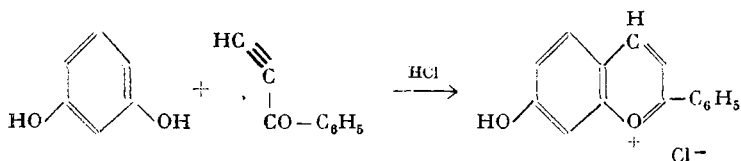
Prin împreunarea acestei combinații cu glucozida aldehydei floroglucinice, după schema de mai sus, și îndepărtarea resturilor acetyl prin hidroliză, se formează *malvina* :



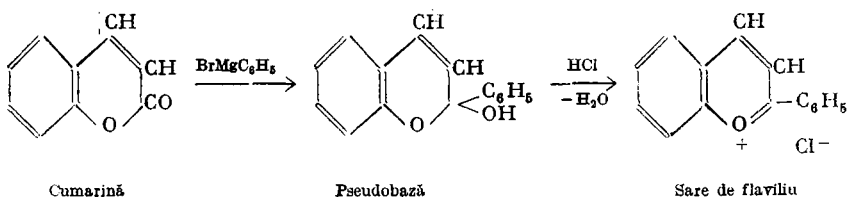
2. Fenolii di- sau trihidroxilici se condensează cu β -dicetone, în prezența unei soluții de HCl în acid acetic sau formic, și dau săruri de benzopiriliu :



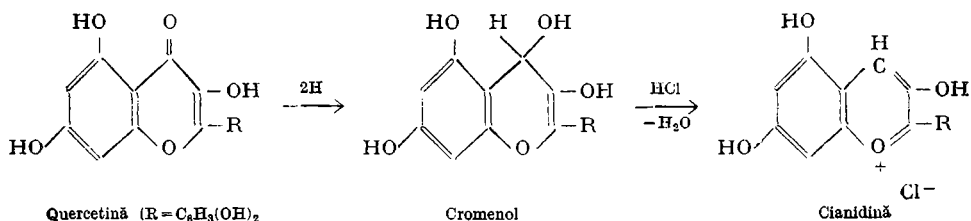
În locul dicetonei se poate utiliza o cetonă acetilenică, care se comportă ca o β -aldo-cetonă :



3. Cumarina și derivații ei se condensează cu compuși organo-magnezieni, dând săruri de flaviliu :



4. Flavonele se transformă prin reducere în cromenoli, care în mediu acid trec în antocianidine. Cel mai bun agent reducător este hidrura de litiu-aluminiu :

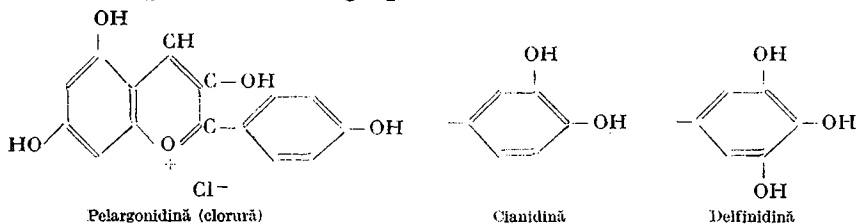


Clorurile de benzopiriliu formează cu o moleculă de clorură ferică sărurile frumos cristalizate ale anionului FeCl_4^- , ce servesc la izolarea și caracterizarea lor.

Antociani și antocianidine. Coloranții roșii și albaștri din flori și fructe, numiți *antociani*, sînt glicozide; prin hidroliza lor cu acizi se obțin zaharuri și agliconele numite *antocianidine* (coloranții galbeni din flori sînt de

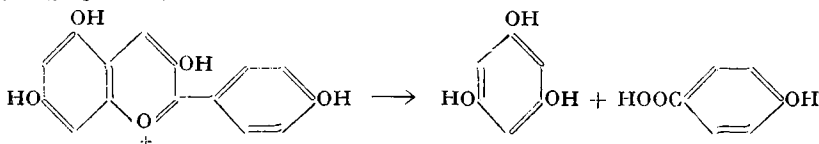
cele mai multe ori flavone, mai rar carotinoide). Cunoașterea antocianilor o datorim, în primul rînd, lucrărilor lui Richard Willstaetter (1914).

În natură se întîlnesc trei tipuri fundamentale de antocianidine, deosebindu-se prin numărul grupelor OH din restul fenilic :



La acestea se adaugă încă trei eteri metilici, anume : *peonidina* (derivat al cianidinei, cu CH₃O în poziția 3'), *siringidina* sau *malvidina* (derivat al delfinidinei, cu două grupe CH₃O în 3' și 5'), *hirsutidina* (derivat al delfinidinei, cu trei grupe CH₃O în 7, 3' și 5'). Un tip de antocianidină, mai rar întîlnit, este *apigenidina* (derivat al pelargonidinei, fără grupă OH în poziția 3) (v. notațiile în formula de la pag. 684).

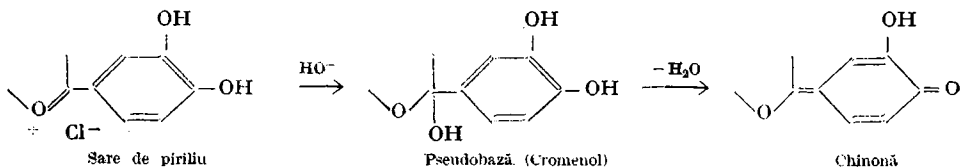
Structura antocianidinelor a fost stabilită prin topire alcalină (sau încălzire cu hidroxid de bariu, care nu hidrolizează grupele CH₃O). Toate antocianidinele, tratate astfel, dau floroglucină și un acid hidroxi-benzoic (v. pag. 178) :



Din pelargonidină se formează, prin topire alcalină, pe lângă floroglucină, acidul *p*-hidroxi-benzoic; din cianidină ia naștere acidul protocatehic, iar din delfinidină, acidul galic. Antocianidinele metilate, menționate mai sus, dau naștere derivaților metilați parțial la grupele OH (eteri metilici), ai aceluiași acizi (v. acidul siringic, pag. 181).

Antocianii sînt ușor solubili în apă și în dizolvanți polari; sînt însă greu solubili în eter și în benzen. Sărurile lor cu acizii sînt remarcabil de stabile și au o tendință pronunțată de a cristaliza.

Sărurile antocianilor și ale antocianidinelor sînt roșii. Prin adăugare de alcalii, în cantitatea exact necesară pentru a descompune sarea de piriliu (deci în soluție neutră), culoarea virează spre purpuriu. În soluție alcalică se formează săruri metalice albastre (fenolați). La neutralizarea sărurilor de piriliu ia naștere însă întîi o pseudobază cu caracter carbinolic, care elimină imediat apă, trecînd într-un derivat chinonic (v. și pag. 679) :



Cu un exces de alcalii, grupa OH a restului hidroxi-chinonic formează săruri, colorate mai închis (v. pag. 572).

În compușii sintetici fără grupă OH liberă în poziția 4' (cu H sau OCH₃ în această poziție) nu se formează derivatul chinoid și se poate uneori izola cromenolul nestabil.

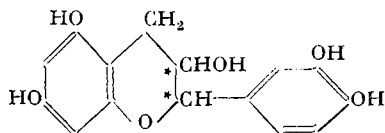
Variațiile aproape nesfârșite ale culorii florilor și fructelor se datoresc faptului că antocianii se găsesc, în plante, fie sub formă de săruri de piriliu (mediu acid), fie sub formă chinoidă (mediu neutru), fie, în sfârșit, sub formă de săruri de potasiu, calciu sau sodiu ale formei chinoidă. Se explică astfel de ce același antocian produce colorații diferite. Culorile trandafirului roșu, de ex., și a albastriței din grâu (*Centaurea cyanus*), se datoresc aceluiași antocian, *cianina* (diglucozida cianidinei). Culoarea antocianilor mai este influențată și de faptul că ei sînt amestecați, în flori, cu alți antociani, cu flavone și cu flavonoli de culoare galbenă, sau cu taninuri. Sărurile ferice produc de asemenea o închidere a culorii.

Toți antocianii din natură conțin un rest de monozaharidă legat de hidroxilul din poziția 3. Unii dintre ei mai au și un al doilea rest de monozaharidă, legat de un alt hidroxil al moleculei; alții, în sfârșit, conțin restul unei dizaharide legat de hidroxilul din poziția 3.

Cîțiva antociani mai importanți sînt : *pelargonina* (diglucozida pelargonidinei) din mușcata roșie, *mecocianina* (diglucozida cianidinei) din mac, *keracianina* (ramnozida cianidinei) din cireașa neagră, *delfinina* (diglucozida delfinidinei) din nemțisorii de cîmp (*Delphinium consolida*), *malvina* (diglucozida siringidinei) din albă (*Malva silvestris*) și *oenina* (monoglucozida siringidinei) din strugurii roșii și din vinul roșu.

Derivați hidrogenați ai benzopiranului. Catechine. *Dihidro-benzopiranul* sau *cromanul* și *2-fenil-dihidro-benzopiranul* sau *flavanul* (v. pag. 685), precum și cetonile corespunzătoare numite *cromanone* respectiv *flavanone*, au fost obținute sintetic prin diferite metode. Vom descrie aici numai *catechinele*, o clasă de hidroxi-derivați ai flavanului, mult răspîndiți în plante. Studiul catechinelor, început de Kostanecki (1907), a culminat într-o sinteză (Freudenberg, 1925).

Catechinele sînt substanțe incolor cristalizate, cu caracter fenolic. Ele dau o colorație verde cu FeCl₃ și cupleză cu diazo-derivați aromatici dînd coloranți azoici.



Catechină

Catechina obișnuită este un pentahidroxi-derivat al flavanului, cu doi atomi de carbon asimetrici în moleculă. Sînt deci posibili patru izomeri optici, formînd doi racemici : (+) și (-)-*catechina* și (+) și (-)-*epicatechina*. Este probabil că, în epicatechină, substituenții din pozițiile 2 și 3

au configurație *cis*, iar în catechină, *trans*. Toți acești izomeri sînt cunoscuți, numai doi se găsesc însă în natură: (+)-catechina (în multe vegetale, de ex. în extractul frunzelor și tulpinei lianei *Uncaria gambir* crescînd în Malaezia) și (–)-epicatechina, în catechu (extractul lemnului de *Acacia catechu*). Prin încălzire cu apă la 125°, (+)-catechina se transformă într-un amestec de (±)-catechină și (±)-epicatechină.

Structura catechinelor a fost stabilită prin topire alcalină care, atît în cazul catechinei cît și al epicatechinei, duce la floroglucină și la acid protocatehic. Grupele hidroxil fenolice au deci aceeași așezare în catechine ca în cianidină (v. mai sus). Înrudirea catechinelor cu antocianidinele mai rezultă și din hidrogenarea catalitică a cianidinei care duce la (±)-epicatechină. Se precizează astfel și locul hidroxilului flavonolic (în poziția 3).

În afară de cei doi stereozomeri ai catechinei, au mai fost găsiți în natură doi compuși înrudiți: (–)-epialzelechina (din diverse specii de afzelia; King, 1955), care posedă o singură grupă OH în restul fenil (în poziția 4) și galocatechina (din ceai; Tsujimura, 1934), cu trei grupe OH în restul fenil (în pozițiile 3', 4' și 5'). După cum se vede, catechinele găsite în natură corespund, în ce privește poziția grupelor hidroxil, celor trei antocianidine fundamentale (v. pag. 691).

Catechinele pure cristalizate sînt ușor solubile în apă și alcool și greu solubile în eter și în hidrocarburi. Catechinele precipită gelatina din soluție, dar nu tăbăcesc pielea. Catechinele se transformă însă sub influența enzimelor sau a acizilor minerali, sau chiar prin simplă încălzire, în taninuri. Acestea iau naștere printr-un proces de condensare între mai multe molecule de catechină și sînt la început incolore și solubile în apă, dar pe măsură ce condensarea avansează ele se colorează în roșu și devin insolubile.

Comportarea aceasta este întru totul analogă cu aceea a taninurilor catechinice, numite și taninuri condensate (v. pag. 180), care se transformă în mod similar sub influența acizilor în precipitate roșii insolubile, numite în industrie *flobafene*. Este mai mult decît probabil că taninurile condensate iau naștere, în plantă, prin condensarea mai multor molecule de catechină. În această reacție, moleculele se unesc între ele prin legături C–C, care nu pot fi rupte prin hidroliză. Procesul de condensare nu este cunoscut însă în detaliu. În prima fază are loc o împreunare a moleculelor prin eliminare de hidrogen sub acțiunea unor dehidraze. Procesul acesta este diferit de condensarea prin acizi, care are loc prin deschiderea inelului piranic și, numai în ultima fază, prin participarea grupele de alcool secundar din poziția 3.

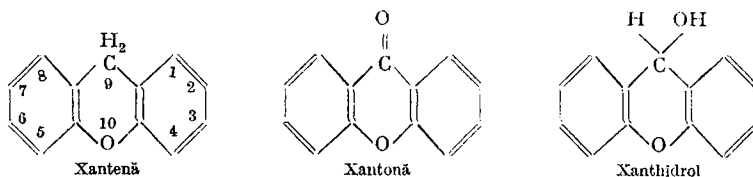
Taninurile catechinice sînt mult răspindite în natură și mult utilizate în tehnică. Printre ele se numără taninurile din cojile de stejar, molid, castan nobil, mestecăn, salcii și unele specii de acacia și eucaliptus (mimosa, malet), precum și taninurile din lemnele de quebracho și catechu.

Din punct de vedere biosintetic se remarcă apariția frecventă în natură a unor substanțe compuse dintr-un inel aromatic și o catenă de trei atomi C₆–C₃ sau din două resturi aromatice și o asemenea catenă, C₆–C₃–C₆. Din prima categorie fac parte: unele componente ale uleiurilor eterice de ex. anetolul, eugenolul și safrolul (I, pag. 408), rășinile numite *lignani* din diferite lemne (de ex. acidul gujaretic, principala componentă a rășinii de guajac, din *Gajacum officinalis*, care este un dimer al eugenolului), alte rășini vegetale conținînd acid cinamic, acid cafeic și acid ferulic (pag. 122), cumarinele înrudite cu acești acizi (pag. 686), alcoolul coniferilic și lignina provenită din el (pag. 112), precum și cei doi amino-acizi naturali importanți, fenil-alanina și tirozina și alcaloizii cu nucleu chinolinic. Printre produșii de origine vegetală, cu scheletul C₆–C₃–C₆, se numără flavonele, antocianidinele și catechinele.

Pentru construirea unităților C₆ și C₃ din acești compuși plantele se folosesc probabil de resturi de hexoze și de trioze.

3. GRUPA XANTENEI

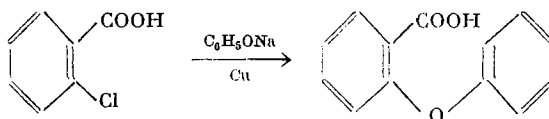
Principalele tipuri de compuși din această clasă sînt *dibenzo-γ-piranul* sau *xantena*, *dibenzo-γ-pirona* sau *xantona* și produsul de reducere al acesteia, *xanthidrolul* :



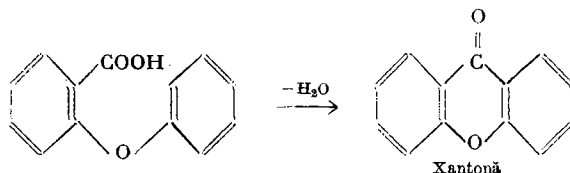
Xanthidrolul este pseudobaza *sărurilor de xantiliu*, analoge sărurilor de piriliu și de benzopiriliu (pag. 696). În natură se găsește unii derivați hidroxilați ai xantenei sub formă de glucozide. De la sărurile de xantiliu derivă o clasă de coloranți importanți, ftaleinele.

Xantona se obține din acidul salicilic prin încălzire cu sau fără agenți deshidratați de felul anhidridei acetice ; reacția aceasta a fost formulată în alt loc (pag. 177).

De asemenea se obțin xantone prin condensarea acizilor *o*-halogenobenzoici cu fenoxizi alcalini (reacția lui Ullmann ; I, pag. 276) :



Se obține astfel un *o*-carboxi-difenil-eter care se ciclizează cu diferiți catalizatori acizi (de ex. H_2SO_4 , PCl_5 , P_2O_5 , $AlCl_3$, clorură de acetyl, acid oxalic etc.) :



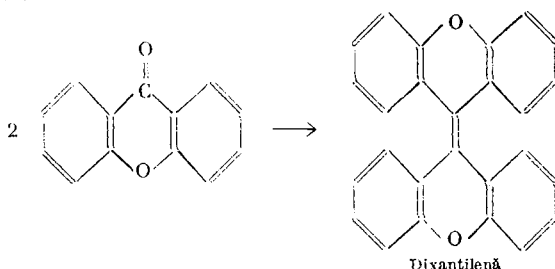
Se pot obține, pe această cale, și xantone substituie în unul din inelele benzenice sau în ambele.

Xantona formează cristale incolore, greu solubile, cu p.t. 174° și p.f. 350° . Este deosebit de stabilă, pînă la temperatură înaltă. Inelul xantic se deschide în topitură alcalină, în condiții energice, obținîndu-se acid salicilic și fenol.

În nucleul xantenei are loc o deplasare de electroni în același sens ca în γ -pironă (pag. 681), dar mai puțin pronunțată ca acolo. Aceasta se constată din spectrul de absorbție, din momentul electric relativ mare (3,11 D) și din reactivitatea redusă a grupei CO. Această grupă nu reacționează cu hidroxilamina și hidrazina, dă însă reacții normale cu com-

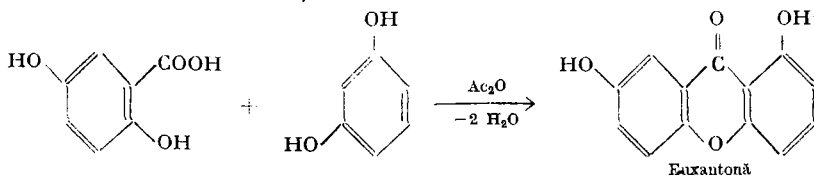
pușii organo-magnezieni, după cum se va arăta mai departe. Xantona se mai aseamănă cu γ -pirona în aceea că formează cu acizii tari, cum este acidul percloric, săruri cristalizate, galbene, pe care apa le hidrolizează imediat.

Xantona este redusă de amalgamul de sodiu în alcool, de izopropoxidul de aluminiu (I, pag. 566) sau de zinc și hidroxid de sodiu, până la xanthidrol. Reducerea cu sodiu și alcool duce la xantenă. Tot xantenă se obține și prin hidrogenarea catalitică a xantonei peste catalizatori de nichel sau cupru la 200°. Reducerea xantenei cu zinc și acid clorhidric duce la *dixantilenă* :



Xantona dă reacții de substituție electrofilă (nitrare, halogenare) la nucleeele benzenice laterale, întocmai ca antrachinona, dar este mai reactivă decât aceasta.

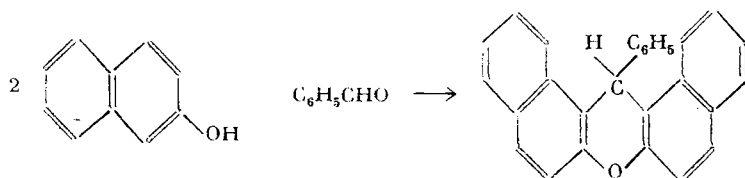
În natură se întâlnesc unii derivați ai xantonei. *Euxantona*, 1,7-dihidroxi-xantona, se găsește, cuplată cu acid glucuronic (pag.222), într-un pigment folosit în pictură, numit *piuri* sau *galben indian*. Acesta se obține, în India, din urina vacilor hrănite cu frunze de mango (Stenhouse, 1844). Structura euxantonei se deduce din sinteza ei, care se realizează prin încălzirea acidului hidrochinon-carboxilic cu resorcină și anhidridă acetică :



Restul de acid glucuronic este legat de hidroxilul din poziția 7. Culoarea euxantonei este galbenă; aceea a lacului de crom, roșie-brună.

Gentisina, din rădăcina de ențură (*Gentiana lutea*), este un derivat al euxantonei, cu o grupă OCH_3 în poziția 3.

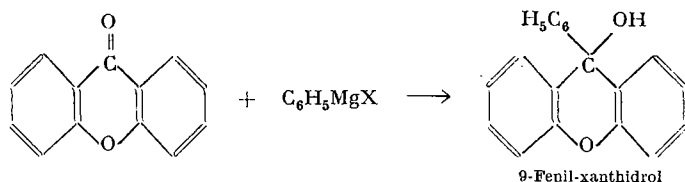
Xantona se obține prin reducerea xantonei, așa cum s-a arătat mai sus, sau prin reducerea xanthidrolului, în aceleași condiții. Derivați ai xantenei se pot obține prin condensarea aldehidelor cu fenoli reactivi, în prezență de acid sulfuric sau de alți catalizatori acizi :



Reacția aceasta are numeroase aplicații pentru obținerea derivaților hidroxilați ai xantenei, din aldehide aromatice și fenoli di- sau trihidroxilici.

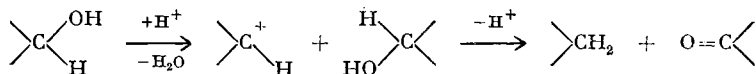
Xantena formează cristale incolore stabile cu p.t. 99° și p.f. 312°. Soluția ei în acid sulfuric concentrat este galbenă și are o fluorescență verde intensă, caracteristică și pentru alți compuși din această clasă (v. fluoresceina).

Xanthidrolul, 9-hidroxi-xantena, se obține prin reducerea xantonei (pag. 695). Derivații săi substituiți în poziția 9 se obțin din xantonă și compuși organo-magnezieni, de ex. :

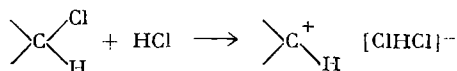


Xanthidrolul este o substanță nestabilă care are, întocmai ca și benzhidrolul (I, pag. 359), o mare tendință de a elimina apă transformându-se în eterul respectiv; reacția aceasta se produce chiar în timpul determinării punctului de topire care, din cauza aceasta, nu poate fi observat cu exactitate (cca. 124°). Grupa OH din xanthidrol se bucură de o reactivitate excepțională. Xanthidrolul se condensează ușor, prin eliminare de apă, cu compuși posedând grupe metilen active, cu fenoli și cu amine aromatice. Cu ureea, formează cantitativ un produs de condensare greu solubil, ce servește la dozarea gravimetrică și volumetrică a acesteia.

O curioasă reacție a xanthidrolului este disproporționarea în xantonă și xantonă, pe care o suferă la tratare cu acid clorhidric diluat. Intermediar se formează, fără îndoială, un ion de xantiliu, după care urmează transferul unui ion de hidrură (v. I, pag. 384) :

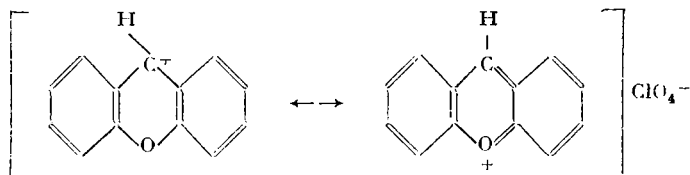


Prin tratare cu acizi minerali tari, xanthidrolul se transformă în săruri de xantiliu, rezistente la hidroliză chiar în soluție apoasă, în prezența unui exces de acid. Sărurile cu oxiacizii anorganici tari (sulfuric, percloric) sînt intens galbene. Clorurile și bromurile există în două forme : o formă incoloră neionică, cu halogenul legat covalent, și o formă ionizată, colorată. Aceasta se formează din forma incoloră sub influența unui exces de acid, care solvatează ionul de halogen :



Mai stabili sînt complexii cu halogenuri metalice. Comportarea aceasta corespunde întru totul aceleia a trifenil-clor-metanului și a deri-

vaților săi (I, pag. 380). Ionul de xantiliu, din aceste săruri, are o repartiție a electronilor π intermediară între cele două scheme de mai jos :

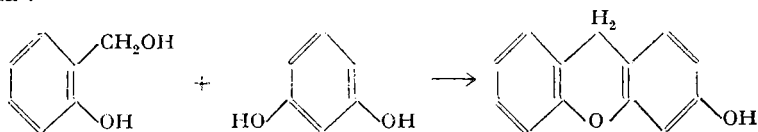


În prezența apei, sărurile de xantiliu suferă o hidroliză parțială dând xanthidrol. Acesta reacționează cu ionul de xantiliu încă prezent, conform reacției de disproportionare descrisă mai sus, dând xantenă și xantonă. Sărurile de xantiliu încălzite slab cu alcool se reduc la xantenă, iar alcoolul se transformă în aldehydă. În acest caz, ionul de hidrură este furnizat de alcool.

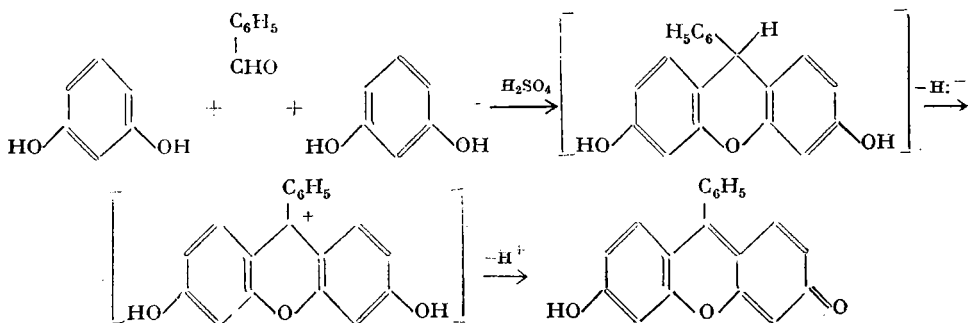
9-*Fenil-xanthidrolul* (p.t. 159°) se comportă față de acizi la fel ca și xanthidrolul simplu. Clorura sa este incoloră; ea formează însă, cu o moleculă de HCl, un produs de culoare bicromatului de potasiu. Clorura incoloră formează de asemenea, în bioxid de sulf lichid, o soluție galbenă, asemănându-se în aceasta cu trifenil-clor-metanul.

Clorura de 9-fenil-xantiliu se mai aseamănă cu trifenil-clor-metanul și în reacția ei cu metalele (Ag sau Cu), o reacție în care se formează un radical cu viață lungă, analog trifenil-metilului (I, pag. 305). Soluția benzenică roșie a acestuia (de concentrație 1–2% și la temperatura camerei) este disociată cca. 80% în radical liber. Ca și trifenil-metilul, radicalul 9-fenil-xantil se combină avid cu oxigenul, dând un peroxid.

Derivați hidroxilați ai xantenei. Se obțin xantene, cu grupe hidroxil în nucleu, prin condensarea alcoolului *o*-hidroxi-benzilic (saligenina) cu resorcină :



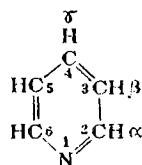
sau, într-o reacție mai generală, prin condensarea aldehydelor cu difenoli sau cu amino-fenoli; în locul xantenei se formează însă, în cazul acesta, prin oxidatie pe socoteala acidului sulfuric (degajare de SO_2), un compus cu caracter chinoid :



Produsul astfel obținut conține un nucleu de *fluoronă*. Nucleul acesta stă la baza unei clase importante de *coloranți xanteni* (fluoresceine, pironine, rodanine) despre care s-a vorbit în alt loc (pag. 534).

4. GRUPA PIRIDINEI

Piridina, C_5H_5N , se găsește, ca și pirolul, în gudroanele de oase (în care a fost descoperită, 1850) și în gudroanele cărbunilor de pământ; cele din urmă formează, și astăzi, principala sursă pentru obținerea ei.



Piridină

Nucleul piridinic apare în numeroși produși naturali, cum sînt unii alcaloizi vegetali (nicotina, anabasina) și unele vitamine (B_6 și vitamina antipelagrosă). Aceste vitamine sînt transformate, în organismul animal, în coenzime importante (codehidrazele și cotransaminaza). Cîțiva derivați sintetici ai piridinei au găsit întrebuințări importante, ca medicamente.

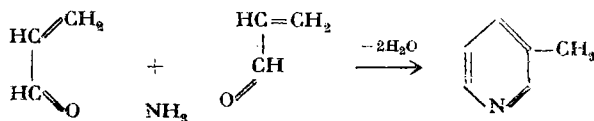
Obținerea piridinei și a alchil-piridinelor. 1. Piridina se găsește în gudroanele cărbunilor de pământ, în proporție de cca. 0,1%. La distilare, piridina se concentrează în fracțiunea numită ulei ușor (I, pag. 260). Această fracțiune mai conține cele trei monometil-piridine, sau *picoline*, dimetil-piridine sau *lutidine* și trimetil-piridine sau *colidine*.

Din uleiul ușor, amestecul de piridine („baze piridice”) este extras cu acid sulfuric diluat; el este eliberat apoi cu alcalii și supus distilării. Se obțin astfel ușor piridina și 2-picolina, în stare pură. Așa-numita β -picolină comercială, cu p.f. 145—146° este un amestec de 2-picolină, 4-picolină și 2,6-lutidină. Acestea nu pot fi separate prin distilare simplă, dar izolarea lor reușește prin distilare azeotropă cu acid acetic sau cu apă.

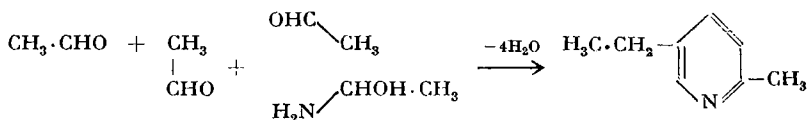
Au fost identificați omologi ai piridinei, alături de chinolină și izochinolină și omologi ai lor, în unele petroluri cracate.

2. Nu se cunosc decît puține sinteze generale ale nucleului piridinic și nici-o sinteză simplă a piridinei.

Prin trecerea acroleinei, împreună cu amoniac, peste un catalizator de oxid de aluminiu, oxid de toriu sau fosfat de bor, la 350°, se obține 3-picolină :

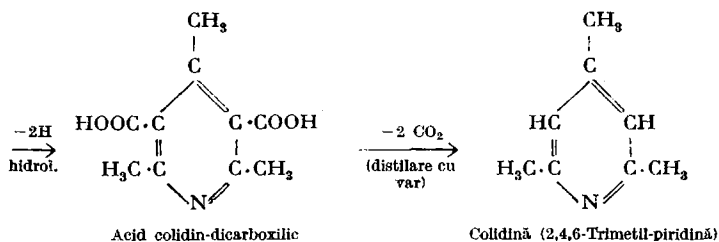
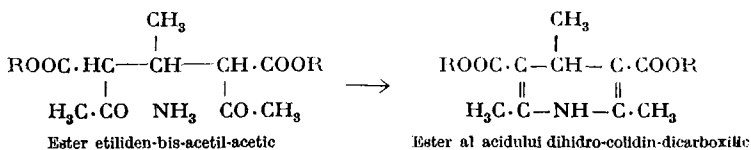


3. 2-Metil-5-etil-piridina se obține prin încălzirea acetaldehidei (paraldehidă) cu amoniac în exces (aldehid-amoniac) în autoclavă, la 250° (Dürkopf; Cicibabin):

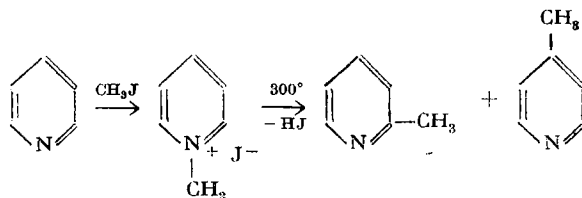


Prin dehidrogenarea catalitică a acestui compus, după un procedeu analog aceluia utilizat la fabricarea etil-benzenului (I, pag. 275), se obține 2-metil-5-vinil-piridina, un compus care se utilizează pe scară din ce în ce mai mare ca monomer în reacții de polymerizare.

4. O sinteză cu aplicații largi, după A. Hantzsch (1885), constă în condensarea unei β-dicetone sau unui ester β-cetonic cu o aldehidă și cu amoniac. Pornind de la esterul acetil-acetic se formează întâi esterul etiliden-bis-acetil-acetic (v. pag. 74), care este derivatul unei 1,5-dicetone; prin condensarea acestuia cu amoniac se formează derivatul unei dihidropiridine, care se dehidrogenează apoi, cel mai bine, cu trioxid de azot:

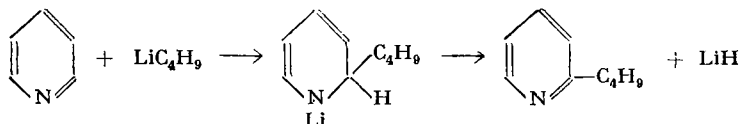


5. Alchil-piridine se obțin prin încălzirea piridinei cu halogenuri de alchil la cca. 300° (Ladenburg, 1884):

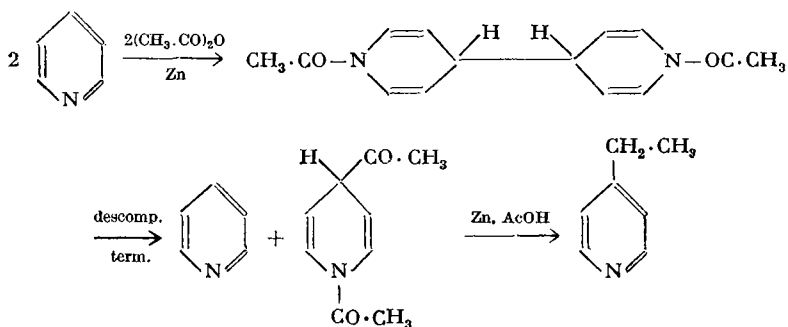


Alchilii migrează de la azot în poziția 2 sau 4 și într-o proporție mai mică în poziția 3. Se obțin de obicei amestecuri de mono- și dialchil-piridine. Pe această cale pot fi introduși și radicalii etil și benzil (v. o reacție similară a aminelor aromatice, I, pag. 460).

6. Prin tratarea piridinei cu bromură de fenil-magneziu sau cu butil-litiu, la 100°, se obțin 2-fenil-, respectiv 2-butil-piridină. Reacțiile acestea sînt probabil substituții nucleofile (v. și pag. 704):



7. Prin tratarea piridinei cu anhidridă acetică și pulbere de zinc se obține N,N'-diacetil-dihidro-1,4-dipiridilul (O. Dimroth, 1921); acesta trece prin încălzire cu acid acetic și zinc în 4-etil-piridină (Wibaut, 1941):

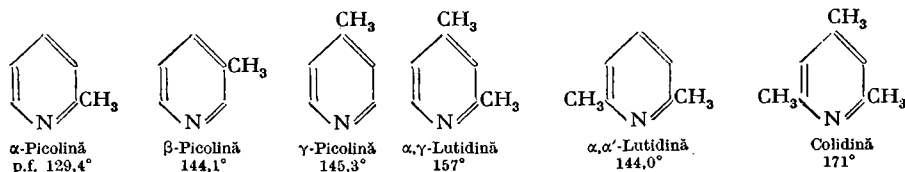


O altă metodă pentru obținerea alchil-piridinelor constă în tratarea sărurilor de piriliu cu NH_3 (pag. 681).

Înșușiri și structură. Piridina este un lichid incolor, stabil, cu p.f. 115,26° și p.t. -42°. Are un miros caracteristic, neplăcut. Cu apa, alcoolul și eterul, piridina se amestecă în orice proporție. De asemenea este un dizolvant pentru multe substanțe greu solubile în dizolvanții obișnuiți.

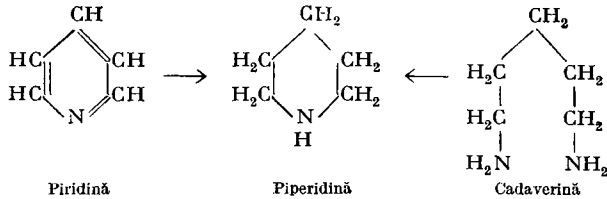
Piridina este o bază slabă ($K = 5,6 \cdot 10^{-10}$); cauza bazicității reduse a piridinei a fost discutată în alt loc (pag. 587). Sărurile cu acizii tari sînt ușor solubile în apă. Relativ greu solubile sînt sărurile cu acidul hexacloro-platinic și cu acidul tetracoloro-auric (v. I, pag. 454).

Punctele de fierbere ale cîtorva omologi ai piridinei sînt indicate mai jos, împreună cu formulele substanțelor:



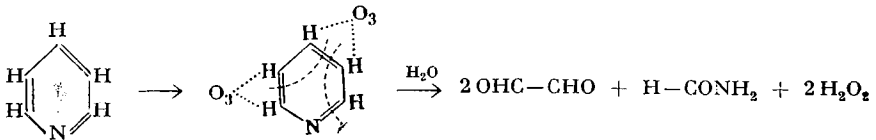
Formula piridinei (Körner; Dewar, 1869), se sprijină pe faptul că această combinație dă, prin hidrogenare, un hexahidro-derivat, *piperidina*,

care se poate obține și dintr-o diamină, cadaverina, prin distilarea uscată a clorhidratului său (I, pag. 450) :

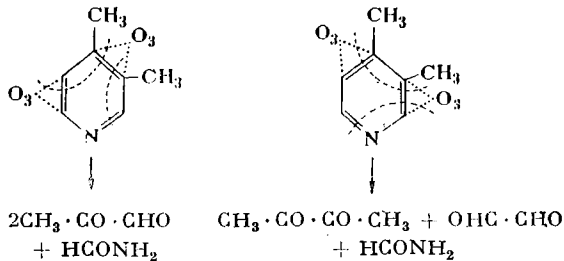


Asemănarea cu benzenul nu este numai formală, ci se manifestă în multe însușiri fizice și în caracterul chimic al piridinei. Energia de conjugare a piridinei, determinată din căldura de ardere, este de aceeași ordine de mărime ca aceea a benzenului (35 kcal/mol).

Piridina tratată cu ozon, la temperatură joasă, dă o diozonidă care, descompusă cu apă, dă două molecule de glioxal și o moleculă de formamidă :



Prin ozonizarea similară a 3,4-dimetil-piridinei se obține un amestec de glioxal, metilglioxal și diacetil, în proporția cerută de următoarea schemă (Wibaut, 1947) :



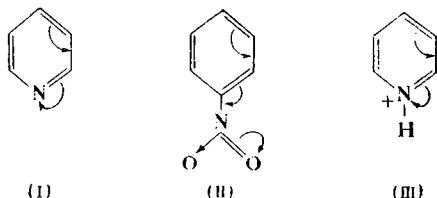
Aceasta dovedește că probabilitatea de a reacționa cu ozonul este aceeași pentru oricare din legăturile C—C din nucleul piridinei (întocmai ca în benzen și în *o*-xilen; I, pag. 251).

Nucleul piridinic nu este oxidat de acidul cromic și de acidul azotic și este atacat numai foarte încet de permanganat, la cald. Întocmai ca în seria benzenului, omologii piridinei sînt oxidați la catena laterală și transformați în acizi carboxilici, indiferent de lungimea acestor catene. Nucleul piridinic este mai stabil față de oxidație chiar decît nucleul benzenic, căci prin oxidarea fenil-piridinelor este distrus nucleul benzenic obținîndu-se acizi ai piridinei.

Piridina ia parte la multe reacții de substituție analoge celor cunoscute în seria compușilor aromatici carbociclici. Totuși, aceste reacții prezintă un caracter particular, care poate fi astfel rezumat : piridina este mai puțin reactivă decît benzenul față de reactanții electrofili ; ea dă numai greu reacțiile de nitrare, sulfonare, halogenare și nu dă, de ex., reacția Friedel-Crafts. În schimb, piridina este mai reactivă decît benzenul față

de reactanții nucleofili (cum este amidura de sodiu). Reactanții electrofili atacă pozițiile β , iar reactanții nucleofili, pozițiile α și γ . Atomii de halogen prezintă inerție aromatică tipică numai când se află în poziția β ; în pozițiile α și γ , atomii de halogen sînt reactivi. Asemenea deosebiri de comportare, depinzînd de poziția ocupată, se observă și în cazul altor substituenți. Astfel, hidrogenii grupelor alchil situate în poziția α sau γ se bucură de o reactivitate deosebită, pe care nu o arată în poziția β ; carboxilii în pozițiile α sau γ suferă mult mai ușor decarboxilare decît în poziția β , iar α - și γ -hidroxi-piridinele reacționează și în forme tautomere cetonice spre deosebire de β -hidroxi-piridine.

După cum s-a arătat înainte, caracterul chimic particular al piridinei, se datorește atracției exercitate de atomul de azot asupra electronilor π din nucleu. Aceasta determină o scădere a densității de electroni în întreg nucleul, dar mai mult în pozițiile α și γ decît în β (v. schemele de valență de la pag. 590). Din cauza aceasta, substituția electrofilă are loc în poziția β , dar cu viteză micșorată. Situația aceasta este analogă aceia din nitro-benzen, după cum se poate vedea din următoarele formule (I) și (II) (Sidgwick) :

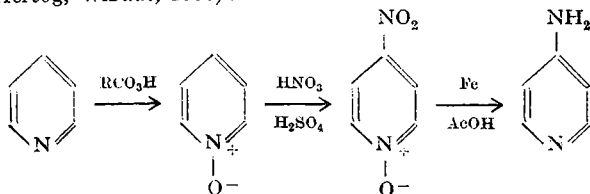


Mai este de remarcat că reacțiile de substituție electrofilă se efectuează toate în mediu puternic acid, în care piridina este conținută sub forma unui ion pozitiv. Substituția electrofilă are loc, după cum se știe, prin atacul unui ion pozitiv asupra nucleului aromatic, cu formarea unui intermediar ce este de asemenea un ion pozitiv (v. I, pag. 267). Prezența unei sarcini pozitive întregi la nucleul aromatic, ca în (II), se opune intrării unei a doua sarcini pozitive și îngreiază astfel substituția electrofilă.

Nitrarea și sulfonarea piridinei. Piridina nu poate fi nitrată decît tratînd soluția ei în acid sulfuric, cu nitrat de potasiu, la temperaturi de peste 300°. Se obține β -nitro-piridină cu un randament de numai cîteva procente. Prin nitrarea 2-metil-piridinei, în condiții similare, se obține 2-metil-5-nitro-piridină, de asemenea cu randament mic. Introducerea unei a doua grupe nitro, în nucleul piridinei, nu a putut fi realizată pînă astăzi.

Sulfonarea piridinei reușește cu randament bun, prin încălzire cu acid sulfuric fumans (20% SO₃), 24 ore, la 230°, în prezență de sulfat mercuric. Se obține acid piridin-3-sulfonic.

Dificultățile întîmpinate la substituția piridinei cu reactanți electrofili dispar în cazul *piridin-N-oxidului*, un compus obținut din piridină, pr.n oxidare cu acid perbenzoic sau perftalic. Acest compus trece prin nitrare, cu un amestec de acid azotic și acid sulfuric, în 4-nitro-piridin-N-oxid, care se reduce cu fer și acid acetic la 4-amino-piridină. Ambele reacții decurg cu randament mare (den Hertog, Wibaut, 1950) :

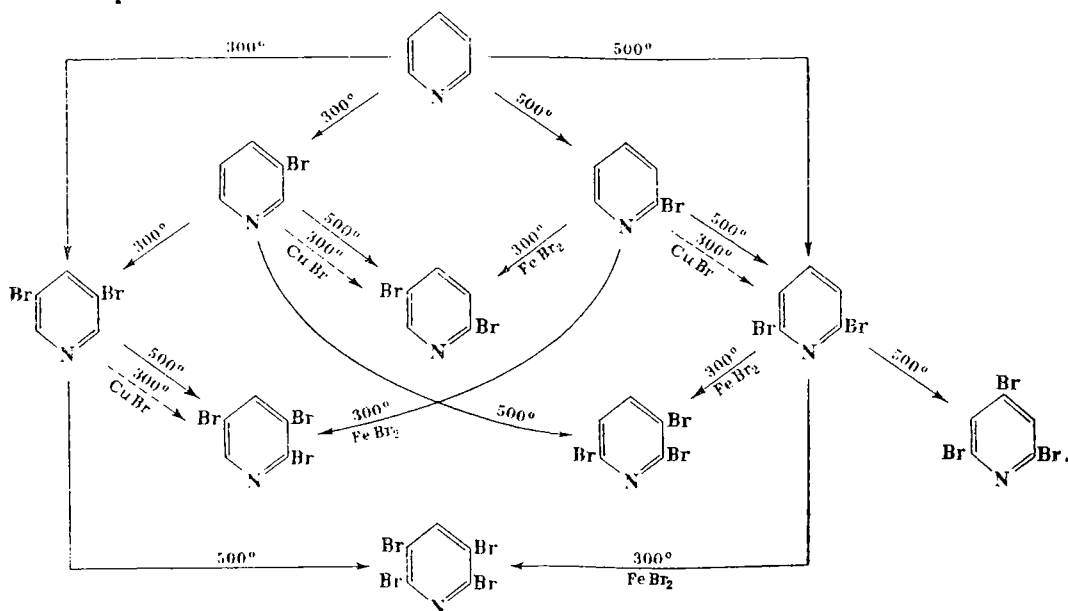


Grupa nitro, în 4-nitro-piridin-N-oxid poate fi ușor înlocuită cu ioni negativi; prin încălzirea acestui compus cu acid clorhidric concentrat se obține 4-clor-piridin-N-oxid, care trece prin reducere în 4-clor-piridină.

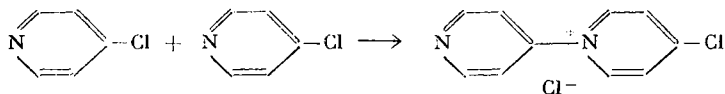
Derivați halogenați ai piridinei. Piridina poate fi clorurată, bromurată și iodurată direct. Cel mai bine a fost studiată bromurarea (J. P. Wibaut). Natura produșilor obținuți depinde de temperatură; la 300° se obține 3-brom-piridină și 3,5-dibrom-piridină; la 500° se formează 2-brom-piridină și 2,6-dibrom-piridină. La temperaturi intermediare se obțin amestecuri. Fără îndoială că reacțiile la temperatură înaltă și joasă decurg cu mecanisme diferite (la temperatură joasă probabil cu mecanism ionic electrol, la temperatură înaltă cu mecanism radicalic).

Produșii mono- și dibromurați ai piridinei, menționați mai sus, pot fi bromurați mai departe, în prezență de catalizatori. Sub influența bromurii feroase sau a bromurii de zinc bromul intră în poziția β , iar în prezența bromurii cuproase, în poziția α , după cum se vede din schema alăturată (după Wibaut).

Atomii de halogen din pozițiile β arată o reactivitate redusă, comparabilă cu a atomilor de halogen din halogeno-benzeni. În poziția α și γ , atomii de halogen sînt însă reactivi, la fel ca în nitro-halogeno-benzeni (pag. 41), putînd fi înlocuiți cu grupele NH_2 , OH , OR , CN și SH . Astfel, 2-brom-piridina și 2,6-dibrom-piridina pot fi transformate în amine primare sau terțiare prin încălzire cu NH_3 sau NHR_2 . La fel se obțin nitrili, prin încălzire cu cianură cuproasă.



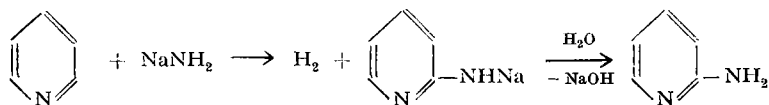
Atomul de halogen din 4-halogeno-piridine se bucură de o reactivitate deosebită. Astfel 4-clor-piridina, care este un lichid distilabil fără descompunere la presiune redusă, se transformă cu timpul prin reacție cu ea însăși în *clorură de piridil-4-clor-piridiniu*, cristalizată, solubilă în apă :



4-Brom-piridina suferă, chiar la 0°, această transformare, iar 4-fluor-piridina este atât de reactivă încât nici nu poate fi obținută în stare pură. Despre alte săruri similare de piridil-piridiniu și despre reacțiile lor, v. mai departe (pag. 709).

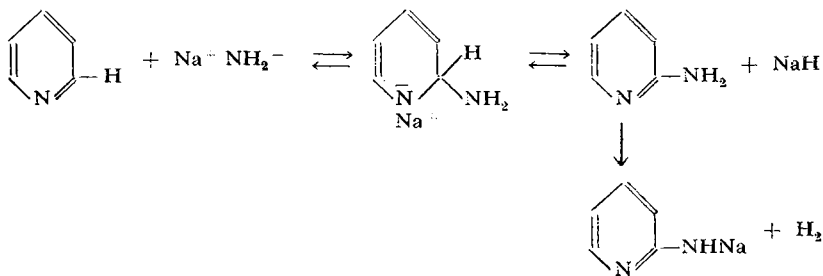
2-Brom-piridina și 3-brom-piridina dau cu magneziu metalic compuși organo-magnezieni normali, dacă se adaugă bromură de etil ca reactiv auxiliar.

Amino-piridine. Introducerea grupei NH_2 la nucleul piridinei reușește deosebit de ușor prin încălzire cu amidură de sodiu, la 110° (A. E. Cicibabin, 1914) :



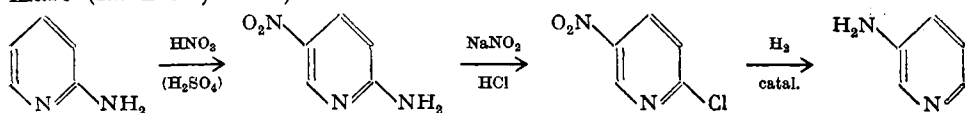
Alături de 2-amino-piridină se mai formează în această reacție, în cantitate mică, 4-amino-piridină și 2,6-diamino-piridină. Acest compus din urmă devine produsul principal de reacție dacă se mărește proporția de amidură și se lucrează la 170°.

Această reacție de substituție nucleofilă tipică se datorește densității scăzute de electroni din pozițiile α și γ (v. schemele II, a, b, c, pag. 59.). Intermediarul format prin adățiia ionului NH_2^- are desigur o tendință mai mare de a elimina ionul NH_2^- decît ionul H^- , așa că echilibrul ar fi deplasat mult spre stînga, dacă hidrura de sodiu ce ia naștere ulterior nu s-ar consuma continuu prin formare de hidrogen molecular (Ingold) :



3-Amino-piridina se obține încălzind sub presiune 3-brom-piridina cu amoniac în soluție apoasă concentrată, folosind sulfat de cupru drept catalizator. Pornind de la 3,5-dibrom-piridină se obține prin același tratament, 3,5-diamino-piridina. O altă cale pentru a obține 3-amino-piridină

pornește de la 2-amino-piridină, care se nitrează ușor și cu randament mare (A. Binz, 1935):



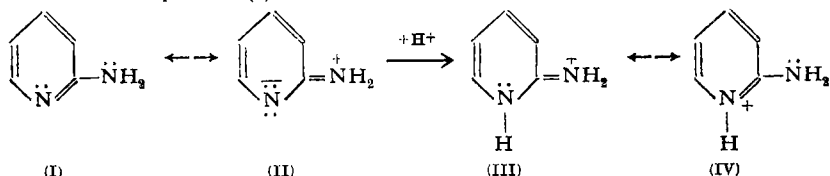
Reactivitatea clorului în 2-clor-5-nitro-piridină este mult mărită de prezența grupei nitro în poziția *para*; din cauza aceasta clorul poate fi eliminat prin hidrogenare catalitică.

4-Amino-piridina se obține ușor, printr-o metodă specială, descrisă la pag. 702.

3-Amino-piridina se comportă ca o amină aromatică normală; ea poate fi diazotată prin metoda obișnuită, iar soluția sării de diazoniu obținută cuplează cu fenolii și dă reacție Sandmeyer, grupa diazo putând fi astfel înlocuită prin clor, brom, iod sau cian (I, pag. 488). 2-Amino-piridina și 4-amino-piridina se comportă diferit: ele nu pot fi diazotate în condițiile obișnuite, în soluție apoasă diluată, ci numai în acizi concentrați. La diluarea cu apă, soluțiile obținute dau direct hidroxi-piridine, fără să fie posibilă izolarea unei sări de diazoniu. Singură 4-amino-piridina poate fi diazotată, dar numai cu sulfat de nitrozil în soluție de acid azotic concentrat; prin diluare se obține, în cazul acesta, o soluție care după alcalinizare cuplează cu fenolii și conține deci o sare de diazoniu. Dacă diazotarea 2- și 4-amino-piridinei se face cu NaNO_2 solid în soluție de acid clorhidric sau bromhidric concentrat (în ultimul caz în prezență de brom, după Craig, 1934), se obțin direct halogeno-piridinele respective. Condițiile acestei reacții sînt mult diferite de ale unei reacții Sandmeyer normale. Introducerea grupei cian, pe acestea de cale, nu a reușit pînă astăzi.

Metilarea 2-amino-piridinei, cu iodură de metil, are loc la atomul de azot din ciclu, după cum s-a arătat în alt loc (pag. 87).

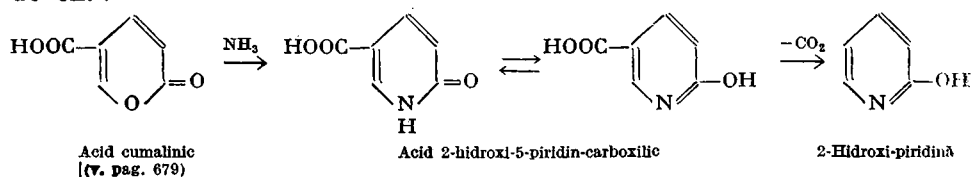
Comportarea aceasta neobișnuită a 2- și 4-amino-piridelor a fost atribuită unei tautomerii amino-iminice (pag. 86). Izolarea a două forme tautomere de acest tip nu a reușit pînă astăzi, iar existența unei forme iminice este chiar foarte improbabilă. De asemenea, contribuția unei sări electronice nearomateice (II), la distribuția electronilor în molecula reală, trebuie să fie extrem de mică în raport cu (I):



După cum se vede din formula (I), 2-amino-piridina are structura unei amidine (I, pag. 689) ciclice (iar 4-amino-piridina a unei amidine viniloge). Ca în toate amidinele, formarea cationului are loc prin fixarea unui proton la atomul de azot dublu legat (v. și I, pag. 722), care în cazul de față este azotul din ciclu. Cationul (III) ce ia naștere este stabilizat prin conjugarea specifică a amidinelor (III \leftrightarrow IV în care predomină III). Din cauza aceasta, 2- și 4-amino-piridinele sînt baze tari, și anume baze monoacide, ca și amidinele (în timp ce 3-amino-piridina este o bază diacidă normală). Se înțelege de asemenea pentru ce metilarea 2-amino-piridinei are loc la azotul din ciclu (pag. 87) (dacă se prepară însă prin tratare cu NaNH_2 sarea de sodiu a 2-amino-piridinei și se tratează această sare cu iodură de metil se obține 2-metilamino-piridina). În sfîrșit se explică, pe baza structurii amidinice a 2- și 4-amino-piridelor (Angyal, 1952),

și comportarea acestora la diazotare. Fiind baze tari, aceste amine sînt conținute în soluții de acizi diluați exclusiv sub forma de cationi (III), care posedă densitate mică de electroni la atomul de azot aminic; în consecință, acest atom de azot nu reacționează cu trioxidul de azot, care este un agent electrophil slab. În acizii concentrați se formează însă ionul de nitrozil, NO^+ , puternic electrophil, care acționează ca în cazul aminelor aromatice cu bazicitate scăzută (I, pag. 481).

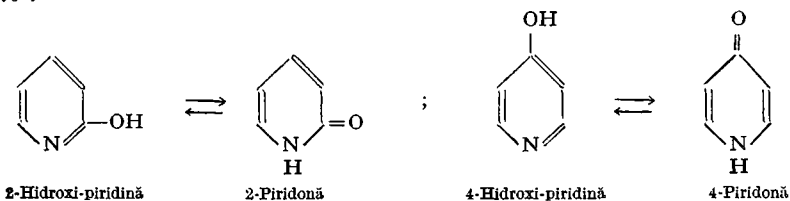
Hidroxi-piridine. Piridone. Hidroxi-piridine se obțin prin mai multe metode, printre care cele mai importante sînt: diazotarea amino-piridinelor (v. mai sus), topirea alcalină a acizilor piridin-sulfonici, introducerea directă a grupei OH, în pozițiile α sau γ , prin atac nucleofil al ionului hidroxil în cursul topirii alcaline. Această reacție din urmă este mult asemănătoare cu introducerea grupei NH_2 , ca amidură de sodiu, după Cicibabin (v. mai sus). Se mai pot obține α - sau γ -hidroxi-piridine din α - sau γ -pirone, prin încălzire cu amoniac în vase de presiune (v. și pag. 681). Pornind de la acizii carboxilici ai pironelor se obțin, pe calea aceasta, acizi hidroxi-piridin-carboxilici, care se decarboxilează ușor la încălzire, de ex.:



Hidroxi-piridinele sînt substanțe solide cristalizate, cu puncte de topire ridicate (p.t. α 107°; β 129°; γ 148°). În apă sînt ușor solubile, de asemenea în dizolvanții organici; numai 3-hidroxi-piridina este greu solubilă în benzen și în eter.

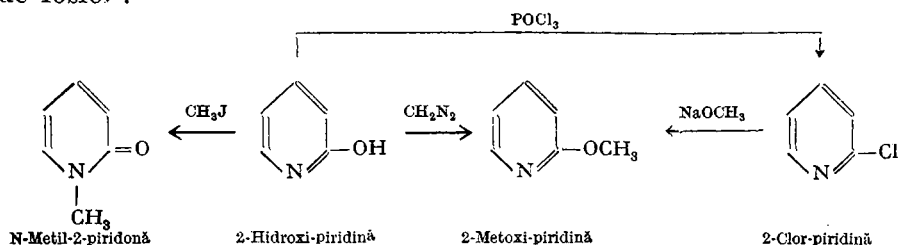
Toate hidroxi-piridinele au caracter fenolic. Ele dau cu clorură ferică reacția de culoare caracteristică a fenolilor (dar la α - și γ -hidroxi-piridine culoarea este sensibil mai deschisă și mai puțin intensă decît la β -hidroxi-piridină). Toate hidroxi-piridinele participă mult mai ușor decît piridina la reacții de substituție electrophilă, ca nitrarea și bromurarea, și ele dau și reacții de acest tip neîntîlnite la piridină, dar caracteristice pentru fenoli, ca de ex. reacția Mannich (I, pag. 561) și condensarea cu formaldehidă (I, pag. 555).

2- și 4-Hidroxi-piridinele prezintă însă și proprietăți prin care se deosebesc în mod caracteristic de 3-hidroxi-piridine. În special ele prezintă o tautomerie prototropică între forme hidroxilice și forme cetonice numite *piridone*:

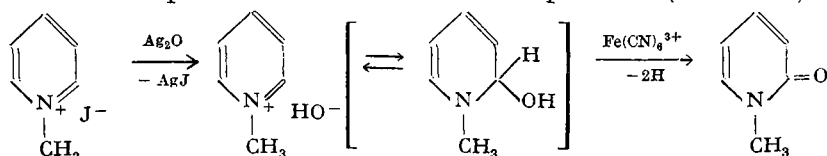


Astfel 2-hidroxi-piridina, tratată cu diazometan, dă o 2-metoxi-piridină a cărei structură este exact stabilită prin faptul că se obține și

din 2-clor-piridină, prin tratare cu metoxid de sodiu. Invers, 2-clor-piridina se poate prepara din 2-hidroxi-piridină cu pentaclorură sau oxiclurură de fosfor :



Pe de altă parte, 2-hidroxi-piridina tratată cu iodură de metil dă *N-metil-2-piridona* (von Pechmann). Compusul acesta poate fi obținut și pe o altă cale, deosebit de interesantă : piridina, ca orice amină terțiară, formează cu halogenurile de alchil reactive săruri cuaternare de amoniu. Dacă se tratează iodmetilatul piridinei în soluție apoasă cu oxid de argint, se precipită iodură de argint, iar soluția conține o bază cuaternară ce poate fi recunoscută prin bazicitatea și conductibilitatea ei. Aceasta este în echilibru cu o hidroxi-piridină nestabilă (o pseudobază) căci prin oxidare cu fericianură de potasiu se formează *N-metil-piridonă* (Hantzsch, 1899) :



(Despre pseudobazele de tipul descris mai sus, v. și pag. 679).

Se cunoaște o singură 2-hidroxi-piridină și o singură 4-hidroxi-piridină. Se pune firește întrebarea dacă aceste substanțe au structură hidroxilică sau piridonică. Problema aceasta a

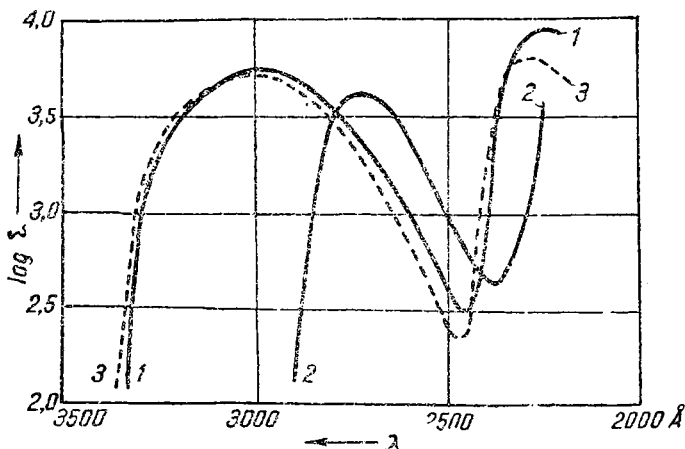
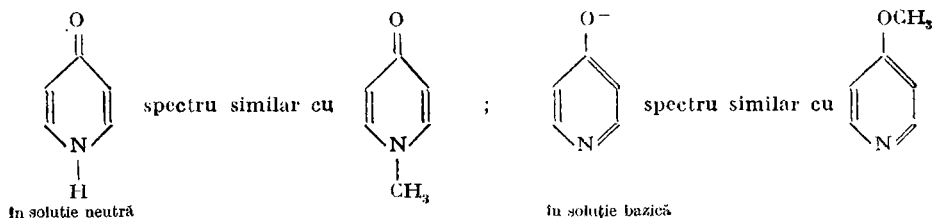


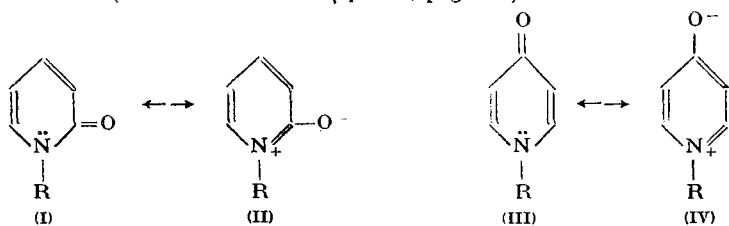
Fig. 48. Spectrele de absorbție ale :

1. 2-Hidroxi-piridină; 2. 2-Etoxi-piridină; 3. N-Metil-2-piridonă (toate trei în metanol) (după H. Specker și E. Gawrosch).

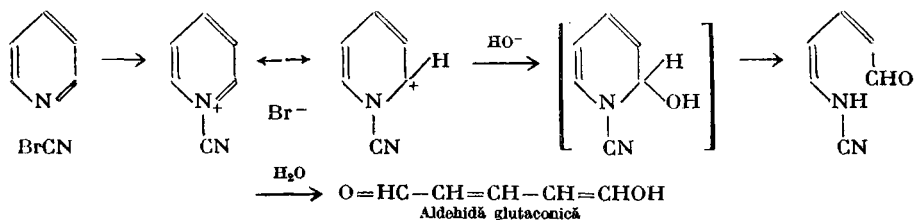
fost rezolvată printr-o frumoasă aplicare a spectrelor de absorbție în ultraviolet. După cum se vede din fig. 48, curba de absorbție a 2-hidroxi-piridinei se suprapune aproape perfect peste aceea a N-metil-2-piridonei, care nu poate exista decât într-o singură formă tautomeră; pe de altă parte, 2-etoxi-piridina are un spectru mult deosebit. 2-Hidroxi-piridina are deci de fapt structura 2-piridonei. La același rezultat au dus și determinările spectrale făcute cu 4-hidroxi-piridină, care, în soluție neutră, are de asemenea structura N-metil-4-piridonei; în soluție bazică 4-hidroxi-piridina are un spectru mult asemănător cu al 4-metoxi-piridinei și are deci structura unui fenolat (Arndt, 1930; Specker și Gawrosch, 1942):



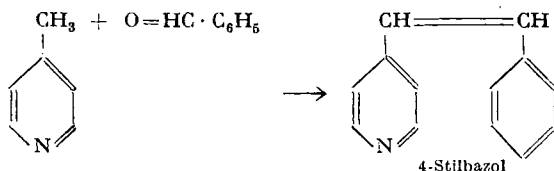
Rezultatele studiului spectral nu spun altceva decât că 2- și 4-hidroxi-piridinele, în stare liberă, au aceeași structură ca 2- respectiv 4-N-alchil-piridonele corespunzătoare; ele nu dau nici o indicație cu privire la repartiția electronilor în acești compuși. Proprietățile chimice ale N-alchil-piridonelor, întru ctva neașteptate, lămuresc această problemă: N-alchil-piridonele nu arată practic nici una din reacțiile cetonelor; ele nu se combină cu fenil-hidrazina și nu adăunează compuși organo-magnezieni (ci formează cu aceștia niște complexi care regenerează N-alchil-piridona la descompunere cu apă). De asemenea, N-alchil-piridonele nu se comportă ca amine terțiare, căci nu adăunează decât cu greu iodură de metil și nu formează cu aceasta iodmetilați adevărați. Această comportare se explică prin faptul că 2-piridonele au structura unor amide (I) (iar 4-piridonele pe aceea a unor amide vin. loge III), așa că electronii π sînt într-o mare măsură deplasați (ca și în amidele simple, v. I, pag. 683) în sensul formulei (II) respectiv (IV), ambele cu distribuție aromatică (v. un caz similar la γ -pirone, pag. 681):



Deschiderea ciclului piridinic. Inelul piridinic este perfect stabil față de acțiunea hidrolitică a acizilor și bazelor. Sărurile cuaternare de piridiniu, în special acelea cu radicali puternic atrăgători de electroni, suferă însă ușor o deschidere de ciclu, sub acțiunea bazelor. Reacția aceasta a fost observată întâi la sarea cuaternară obținută din piridină și 2,4-dinitro-clor-benzen (Th. Zincke; W. König, 1904). Vom formula însă aici reacția într-un tot analogă a piridinei cu brom-cian:

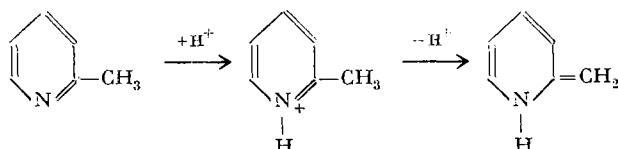


Atât 2-picolina cât și 4-picolina se condensează cu benzaldehidă în prezența anhidridei acetice, și dau 2- respectiv 4-stilbazol :

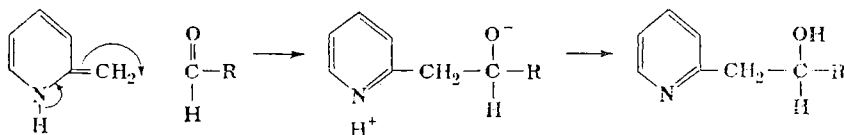


Aldehidele pot fi înlocuite în această reacție prin cetone. Astfel, 2-picolina se condensează cu acetona, prin încălzire cu clorură de zinc la 260°. Omologii piridinei având catene laterale mai lungi decât CH_3 , în pozițiile 2 sau 4 se condensează în mod similar, la grupa CH_2 vecină cu nucleul. Nu reacționează însă catenele laterale din poziția 3.

Mecanismul acestor reacții de condensare, în cataliză acidă, se bazează pe aditia unui proton la azot și eliminarea unui proton de la catena laterală :

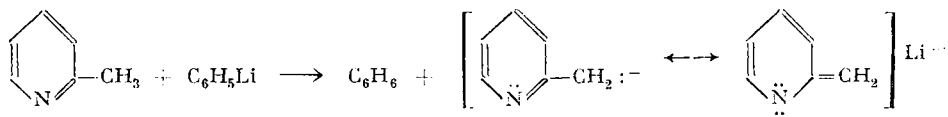


Se formează astfel un intermediar nesaturat, o *piridon-metidă*, cu caracter de enol, care se condensează cu compusul carbonilic la fel ca enolii aldehydilor (I, pag. 551) :

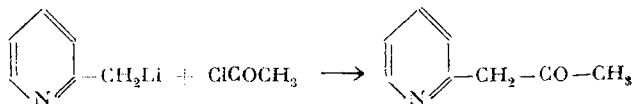


Piridon-metidele de tipul formulat mai sus nu au putut fi obținute pînă azi. Se cunosc însă derivații lor metilați la azot.

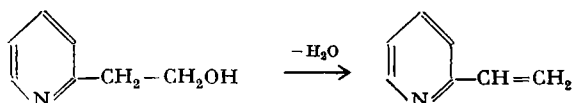
Marea reactivitate a atomilor de hidrogen din catenele laterale α și γ ale piridinei se manifestă și în alt mod. Cu baze tari, cum sînt amidura de sodiu sau fenil-litiul, 2- și 4-picolinele dau compuși metalici, care conțin un anion stabilizat prin conjugare :



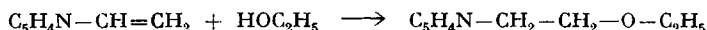
Compusul organo-litic obținut din 2-picolină și fenil-litiu, în soluție eterică, reacționează cu cloruri acide sau cu anhidride și dă cetone :



2-Vinil-piridina se obține prin deshidratarea piridil-etanolului descris mai sus :



Vinil-piridina se aseamănă cu stirenul în ce privește polimerizarea macromoleculară și copolimerizarea cu butadienă și cu acrilonitril. Remarcabile pentru vinil-piridină sînt reacțiile de adiție ale reactanților nucleofili, ca de ex. etanolul (în prezența etoxidului de sodiu), aminele secundare, acidul cianhidric, esterul malonic sodat etc. (Doering, 1947) :



Se observă că acești compuși sînt tocmai reactivii care se adăunează ușor la acrilonitril (I, pag. 697), un compus cu structură asemănătoare 2-vinil-piridinei.

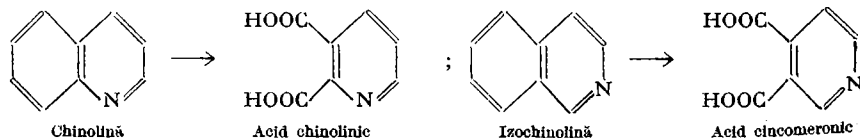
Acizi din grupa piridinei. Acizii piridin-carboxilici se obțin prin oxidarea cu permanganat a catenelor laterale ale derivaților piridinici. Cei trei acizi monocarboxilici ai piridinei cu grupele carboxil în pozițiile 2, 3 și 4 (v. tabela 34), se obțin cel mai ușor prin oxidarea celor trei picoline (pag. 700). Mulți produși naturali conțin catene laterale hidrocarbonate și în consecință dau prin oxidare acizi ai piridinei. Astfel prin oxidarea alcaloidului nicotina se obține *acidul nicotinic*.

Tabela 34

Principali acizi din seria piridinei

Numele obșnuit	Poziția grupelor COOH	p.t.	Obținut din :
Acid picolinic	2	135°	α -picolină
Acid nicotinic	3	232	β -picolină, nicotină
Acid izonicotinic	4	317	γ -picolină, acid cincomeronic
Acid chinolinic	2,3	cca. 175	chinolină
Acid cincomeronic	3,4	258	izochinolină, chinină, cinconină
Acid lutidinic	2,4	250	α, γ -lutidină
Acid berberonic	2,4,5	243	berberină
Acid α -carboxi-cincomeronic	2,3,4	250	chinină, cinconină

Prin oxidarea chinolinei se obține acidul 2,3-piridin-dicarboxilic sau *acidul chinolinic*; prin oxidarea izochinolinei se obține, în mod asemănător, acidul 3,4-piridin-dicarboxilic sau *acidul cincomeronic*. După cum se vede, nucleul benzenic se oxidează mai ușor decît nucleul piridinic :



Acizii piridinei sînt substanțe cristalizate. Acidul picolinic este extrem de ușor solubil în apă, acidul izonicotinic însă mult mai puțin solubil. Acizii monocarboxilici ai piridinei sînt acizi slabi, după cum se vede din următoarele constante de aciditate :

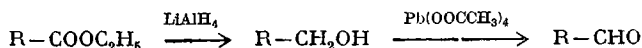
	Acid picolinic (α)	Acid nicotinic (β)	Acid izonicotinic (γ)
K_a =	$3 \cdot 10^{-4}$	$14 \cdot 10^{-6}$	$11 \cdot 10^{-6}$

O reacție caracteristică a acizilor piridinei este decarboxilarea; ea decurge deosebit de ușor la acidul picolinic (cca. 180°), mai greu la acidul izonicotinic și normal (adică aproximativ la fel ca la acidul benzoic) la acidul nicotinic. După cum se vede, cel mai ușor se decarboxilează acidul cu constanta de ionizare cea mai mică; acesta posedă, conform teoriei electronice, cea mai mică densitate de electroni la carbonul de care este legat carboxilul.

Potrivit celor de mai sus, prin încălzirea acidului chinolinic se elimină carboxilul din poziția α și se obține acidul nicotinic (metodă de preparare pentru acest acid); prin decarboxilarea acidului cincomeronic se formează un amestec de acid nicotinic și acid izonicotinic.

Acizii din seria piridinei formează esteri, cloruri acide și amide, în mod normal. Amidele pot fi transformate în amine, prin degradare Hofmann și în nitrili, prin deshidratare. Acizii piridinei cu carboxilii în poziția α formează cu ionii feroși și cuprici săruri complexe (chelatrice) colorate, prin participarea azotului nuclear și a oxigenului carboxilic. Acidul chinolinic și acidul izochinolinic formează anhidride interne.

Cei trei acizi monocarboxilici ai piridinei pot fi transformați, cu randament bun, în *aldehidele piridinei*, pe următoarea cale ($R = 1, 2$ sau 3-piridil) (Micovic și Mihailovic, 1952) :



Acidul nicotinic, acidul piridin-3-carboxilic, a dobîndit o mare importanță în urma descoperirii (Elvehjem, 1937) că amida sa este *vitamina antipelagrosă* (niacină, factor PP) (v. și pag. 277). Amida acidului nicotinic este o componentă a codehidrazelor I și II și servește organismului animal pentru sinteza moleculelor acestor coenzime (v. pag. 770). Acidul nicotinic se utilizează ca medicament și se fabrică, în acest scop, în mari cantități, prin oxidarea 3-picolinei, a nicotinei, a chinolinei și a 8-hidroxi-chinolinei.

Coramina, N-dietilamida acidului nicotinic, este un medicament sintetic folosit în bolile de inimă.

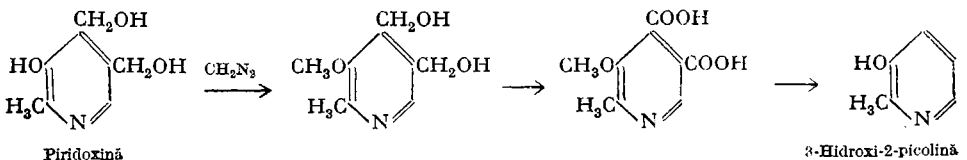
Trigonelina, N-metil-betaina acidului nicotinic, este mult răspîndită în vegetale, de ex. în mazăre, în sămînța de cîneșă, în unele specii de cafea și în *Trigonella foenum graecum*. Se obține și sintetic, din acid nicotinic și iodură de metil, în prezența oxidului de argint.

Acidul izonicotinic a dobîndit importanță practică datorită *hidrazidei* sale, un compus cu acțiune bacteriostatică puternică față de bacteriile tuberculozei. Acidul izonicotinic se prepară

prin oxidarea 4-picolinei cu permanganat ; hidrazida se obține prin tratarea esterului metilic sau etilic, cu hidrat de hidrazină.

Piridoxina și produși naturali înrudiți. Din amestecul de vitamine B, ce se extrage cu apă din tărâța orezului, a fost izolată (Ohdake, 1932) o substanță, cu formula brută $C_8H_{11}O_3N \cdot HCl$, care vindecă o anumită avitaminoză a șobolanului (acrodynie). Substanța aceasta a fost numită *vitamină B₆, adermină sau piridoxină*.

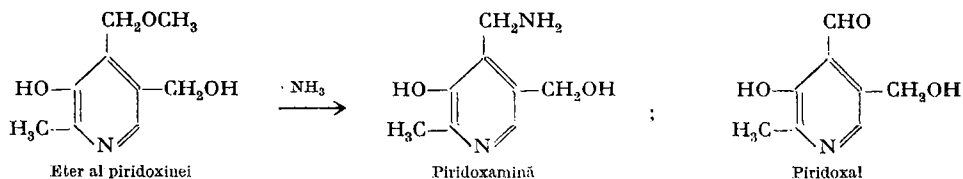
Structura piridoxinei a fost stabilită în 1938 (simultan de J. R. Stevens și de R. Kuhn și colaboratorii lor) pe baza următoarelor constatări : titrarea electrometrică arată că substanța este monobazică și deci formula brută este aceeași cu formula moleculară. Substanța nu este optic activă, nu conține grupele OCH_3 și NCH_3 , este stabilă la hidroliză în soluție acidă și bazică și nu reacționează cu acidul azotos și soluția Fehling. Substanța are caracterul unei amine terțiare și conține trei atomi de hidrogen activ (metoda Zerevitinov), care aparțin unor grupe OH. Una din aceste grupe trebuie să fie o grupă fenolică, fiindcă substanța dă o colorație intensă cu $FeCl_3$ și dă un eter metilic cu diazo-metanul. Spectrul de absorbție în ultraviolet se aseamănă mult cu al 3-hidroxi-piridinei. Eterul obținut prin metilare cu diazo-metan dă prin oxidare cu permanganat un acid dicarboxilic, $C_9H_9O_5N$. S-a dedus de aici că două grupe CH_2OH au fost oxidate la $COOH$. Acidul obținut nu conține nici o grupă în poziția 2, căci nu dă un complex colorat cu sulfatul feros (v. mai sus), iar cele două grupe $COOH$ sînt vecine, căci prin topire cu resorcină și clorură de zinc se obține un colorant xantic fluorescent (v. pag. 534). Cei doi carboxili se află deci în pozițiile 3,4. Prin decarboxilare (la distilarea uscată a sării de sodiu) și hidroliza eterului metilic se ajunge la o hidroxi-picolină, neidentică cu 5-hidroxi-2-picolina cunoscută ; aceasta trebuie să fie deci 3-hidroxi-2-picolina și dacă toate deducțiile de mai sus sînt corecte, piridoxina trebuie să aibă următoarea formulă :



Structura aceasta a fost confirmată prin mai multe sinteze (S. A. Harris și K. Folkers, 1939) (v. nota pag. 668). Compusul sintetic are același efect curativ ca vitamina B₆ naturală.

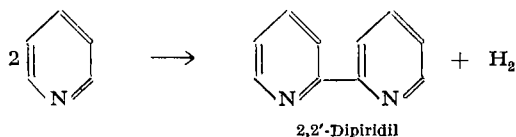
S-au găsit mai târziu, în materiale naturale bogate în vitamină B, alte două substanțe înrudite cu piridoxina, o amină, *piridoxamina* (E. Snell, 1942) și o aldehydă, *piridoxalul* (Harris și Folkers, 1944), care sînt factori de creștere mai puternici pentru bacteriile lactice decît piridoxina. Piridoxamina se obține sintetic din diacetatul piridoxinei sau mai bine din

eterul monometilic al piridoxinei, prin încălzire cu amoniac. Piridoxalul se formează din piridoxină, prin oxidare cu permanganat :



Codecarboxilaza, fosfatul piridoxalului la grupa CH_2OH , este un alt reprezentant important al acestei clase de combinații. Codecarboxilaza este coenzima reacției de decarboxilare a tirozinei, lisinei, argininei, ornitinei și altor amino-acizi (pag. 395). Marea răspîndire a acestui compus în regnul animal și vegetal dovedește că-el are și alte funcțiuni, și în realitate s-a găsit că perechea piridoxamină-piridoxal, sub formă de fosfat, joacă rolul de *cotransaminază* în reacția de sinteză și degradare a amino-acizilor prin transaminare, după cum s-a arătat înainte (pag. 393). Codecarboxilaza a fost obținută sintetic prin introducerea grupei $-\text{PO}_3\text{H}_2$ în piridoxal, cu acid adenosin-trifosforic și chiar cu oxichelorură de fosfor.

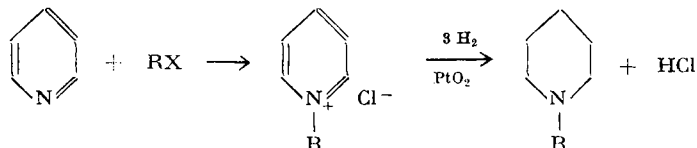
Dipiridili. Toți cei șase dipiridili posibili sînt cunoscuți. 2,2'-Dipiridilul se obține, ca produs principal, alături de 2,3'-, 2,4'-, 3,4'- și urme de 3,3'-dipiridili, prin încălzirea piridinei cu clorură ferică, la 300—350° :



2,2'-Dipiridilul se mai poate prepara prin încălzirea 2-brom-piridinei cu pulbere de cupru. Metoda aceasta (după Ullmann, v. I, pag. 276) se aplică și la prepararea altor dipiridili, precum și a tripiridilului (din 2-brom-piridină și 2,6-dibrom-piridină). 2,2'-Dipiridilul formează complexi colorați cu ionii metalelor bivalente și a fost propus ca indicator pentru determinarea colorimetrică a ionului feros. A fost izolat un compus $[\text{Fe}(\text{dipi})_3]\text{Br}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (în care $\text{dipi} = 1$ mol de 2,2'-dipiridil).

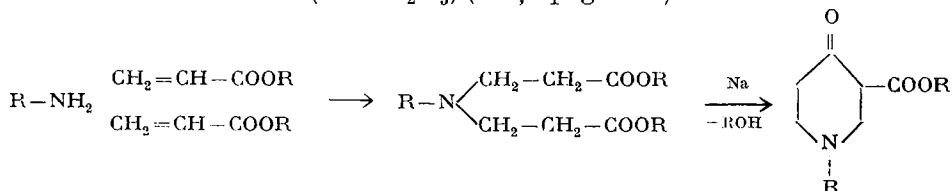
Derivați hidrogenați ai piridinei. *Dihidro-derivați ai piridinei* se formează ca intermediari în unele sinteze ale nucleului piridinic (v. pag. 699), iar *tetrahidro-derivați piridinei* (numiți *piperidine*) se obțin în mici cantități prin hidrogenarea parțială cu sodiu și alcool a piridinei sau a derivaților ei. Un derivat al tetrahidro-piridinei este și alcaloidul arecolina (v. acolo). Mult mai importantă este hexahidro-piridina sau *piperidina*. Nucleul piperidinei se întâlnește în piperină (pag. 183) și în alți alcaloizi (cum sînt aceia din cucută, lobelia și rodiu), iar un nucleu piperidinic condensat apare în alcaloizii din coca, solanacee și chiar în morfina, după cum se va arăta cu ocazia descrierii acestor substanțe.

Metode de preparare. Piperidina se obține prin reducerea piridinei cu sodiu și alcool, cu staniu și acid clorhidric și, cel mai bine, catalitic cu nichel. Metoda se poate aplica omologilor și unor derivați ai piridinei, cum sînt de ex. acizii carboxilici ai piridinei. Prin hidrogenarea sărurilor cuaternare ale piridinei se obțin N-alkil-piperidine :



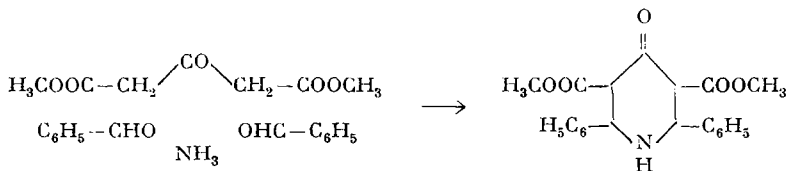
Inelul piperidinic poate fi sintetizat prin reacții de închidere de ciclu, de ex. din 1,5-dihalogeno-pentan și amoniac sau din 1,5-diamine alifatic (v. pag. 701) sau din 1,5-halogeno-amine, prin alchilare intramoleculară.

Cetone ale piperidinei (piperidone) se obțin printr-o sinteză studiată în mai multe variante ($R = C_2H_5$) (v. și pag. 940) :

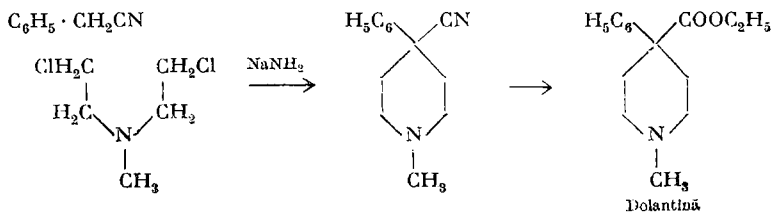


În locul esterului acrilic se poate utiliza acrilonitrilul, obținîndu-se nitrilul piperidonei.

Remarcabil de ușor decurge închiderea ciclului piperidinic, prin condensarea esterului acidului aceton-dicarboxilic (pag. 120), cu o aldehydă și amoniac (sau o amină primară) (Petrenko-Krițsenko, 1906) :



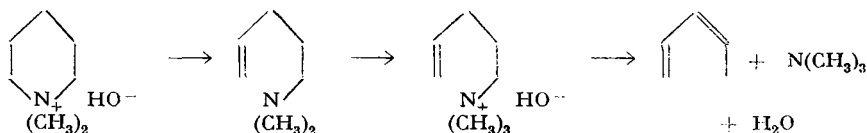
Prin condensarea diferitelor forme de „gaz muștar azotat” (pag. 350) cu compuși posedînd CH_2 -activ, cum este esterul malonic, se obțin piperidine cu carboxili în poziția 4 (reacție analogă cu sinteza Perkin a cicloparafinelor, I, pag. 191). Cianura de benzil sodată reacționează la fel :



Pe calea aceasta se obține medicamentul *dolantină* sau *demerol*, un analgesic cu efect asemănător morfinei.

Insușiri și reacții. Piperidina este un lichid cu miros puternic amoniacal (p. f. 106°). Cu apa se amestecă în orice proporție și este o bază mai tare decât alte amine (I, pag. 453). Caracterul chimic al piperidinei este acela al unei amine secundare alifatice : cu acidul azotos dă o nitrozamină ; ea poate fi alchilată și acilată la azot.

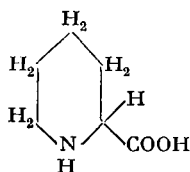
Prin metilare totală și degradare Hofmann, piperidina trece în *piperilenă* sau 1,3-pentadienă și nu în 1,4-pentadienă, cum ar fi de așteptat :



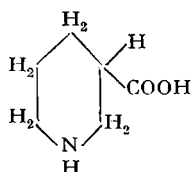
Alte reacții de deschidere a inelului piperidinic sînt de asemenea interesante pentru sinteze. Astfel, prin tratarea N-benzoil-piperidinei cu pentaclorură de fosfor se obține 1,5-diclor-pentan, iar cu pentabromură 1,5-dibrom-pentan, după cum s-a formulat în alt loc (I, pag. 688). Metoda este utilizată pentru prepararea acestor dihalogeno-derivați.

Piperidina suferă o transformare profundă prin oxidare cu permanganat. N-Benzoil-piperidina dă cu permanganat N-benzoil-2-piperidona.

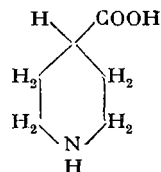
Dintre cei trei acizi monocarboxilici ai piperidinei, primii doi au câte un atom asimetric și pot deci apare în forme (+) (-) : acidul 4-piperidin-carboxilic (acid izonipecotinic) are însă plan de simetrie :



Acid pipecolinic

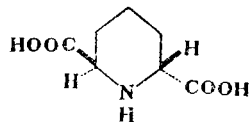
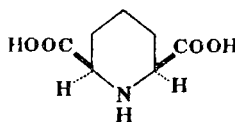
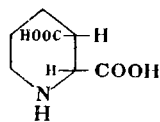
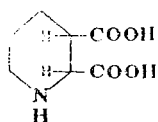


Acid nipecotinic



Acid izonipecotinic

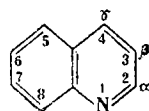
Acizii 2,3-piperidin-dicarboxilici au câte doi atomi de carbon asimetrici cu structură neidentică, așa că pot exista patru antipozii optici și doi racemici corespunzînd unul formei *cis*, iar celălalt formei *trans* :



Aceeași situație se întîlnește și la acizii 3,4-piperidin-dicarboxilici. La acidul 2,6-piperidin-dicarboxilic, cei doi atomi asimetrici au însă structură identică ; în consecință numai forma *trans* este scindabilă în antipozii, întocmai ca la acizii ciclohexan-1,3-dicarboxilici (I, pag. 630).

5. GRUPA CHINOLINEI

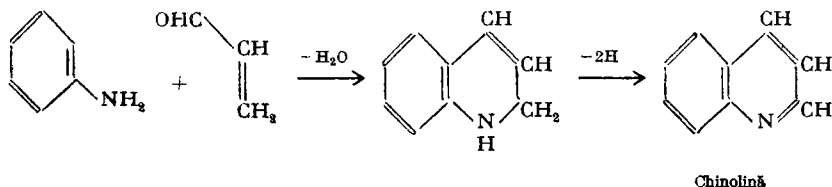
1,2-Benzo-piridina sau *chinolina* a fost identificată, întâi, în gudroanele cărbunilor de pământ (Runge, 1834). A mai fost obținută apoi prin distilarea cinconinei, un alcaloid vegetal, cu hidroxid de potasiu (Gerhardt, 1842). În gudroane se găsesc și omologii metilați ai chinolinei. Aceștia au fost de asemenea identificați, în cantități foarte mici, în unele petroluri cracate. Din punct de vedere practic au importanță numai metodele sintetice pentru obținerea chinolinei și a derivaților ei.



Chinolină

O clasă de alcaloizi, printre care se numără și chinina, conține nuclee chinolinice. Din grupa chinolinei fac parte importante medicamente antimalarice sintetice.

Metode de sinteză ale nucleului chinolinic. 1. Se obține chinolină prin încălzirea anilinei cu glicerină și acid sulfuric concentrat, în prezența unui agent oxidant slab, cum este nitro-benzenul sau acidul arsenic. Acroleina, formată din glicerină, adăunează anilina în poziția 1,4, în modul cunoscut (I, pag. 591), iar produsul de adăune se ciclizează prin eliminare de apă. Ar fi de așteptat să se obțină o dihidro-chinolină; în locul ei se formează, prin dehidrogenare sub influența agentului oxidant, chinolină (Skraup, 1880):



Chinolină

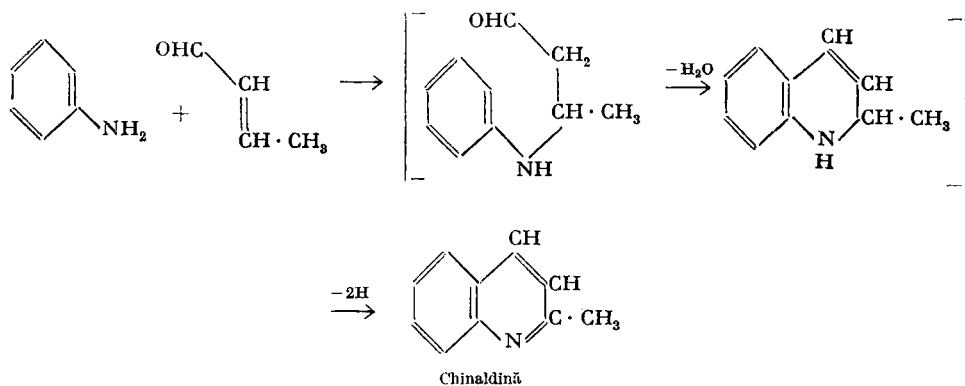
Sinteza lui Skraup este aplicabilă la cele mai variate amine aromatice.

2. Prin condensarea unei amine aromatice cu două molecule dintr-o aldehydă alifatică, în prezența acidului clorhidric (cel mai bine cu un adaos de clorură de zinc), se obțin omologii alchilați ai chinolinei.

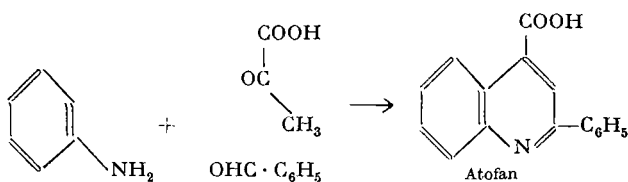
Cele două molecule de aldehydă suferă întâi o condensare crotonică; în cazul acetaldehidei ia naștere întâi crotonaldehida, care se condensează apoi cu anilina.

Se formează și în cazul acesta o dihidro-chinolină, care nu poate fi izolată din cauza nestabilității sale și care se transformă într-o

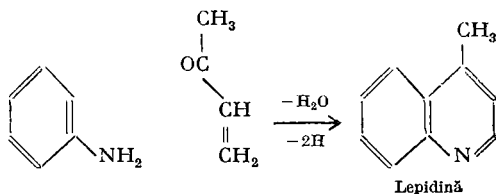
alchil-chinolină, în exemplul ales aici, în 2-metil-chinolină sau *chinaldină* (Doebner-von Miller, 1881) :



După cum se vede, sinteza Doebner-von Miller este o generalizare a sintezei Skraup. Se pot folosi, în această reacție, omologi ai acetaldehidei, amestecuri de aldehide (de ex. acetaldehidă cu benzaldehidă) și amestecuri de aldehide cu cetone. Din anilină, acid piruvic și benzaldehidă se obține, pe această cale, acidul 2-fenil-chinolin-4-carboxilic sau *atofanul*, un medicament folosit contra gutei (Doebner, 1887) :

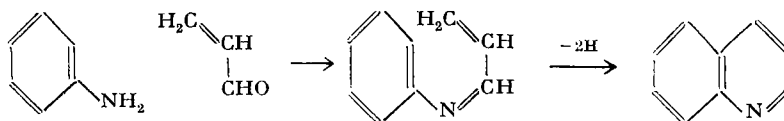


În locul alchidelor simple sau al amestecurilor de aldehide și cetone, este preferabil să se utilizeze aldehidele nesaturate (de ex. crotonaldehidă, aldehidă cinamică etc.) sau cetonele nesaturate (de ex. metil-vinil-cetona), rezultate din condensarea lor. Din metil-vinil-cetonă și anilină se obține 4-metil-chinolina sau *lepidina* :

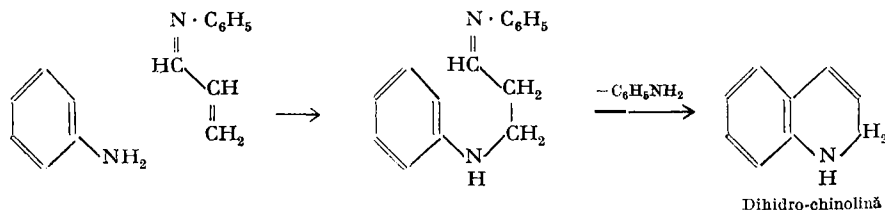
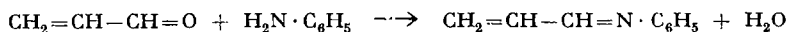


Mecanismul sintezelor Skraup și Doebner-von Miller este mai puțin simplu decât apare din formulele de mai sus. Reacția Skraup a fost formulată întâi în modul arătat mai departe,

pornindu-se de la concepția că o aldehydă și o amină aromatică se vor combina, îndată ce vin în contact, dând o bază Schiff :

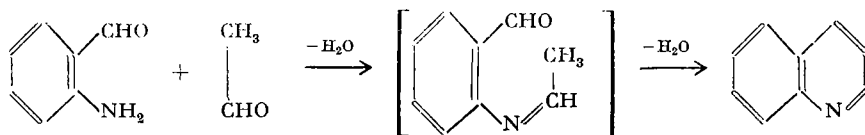


Această teorie a fost părăsită fiindcă, după cum s-a arătat mai sus, condensarea anilinei cu crotonaldehidă duce la chinaldină și nu la lepidină. Totuși se formează, fără îndoială, baze Schiff în prima etapă a reacției; acestea reacționează însă mai departe eliminând anilina (și nu apă) și dând dihidro-chinoline :

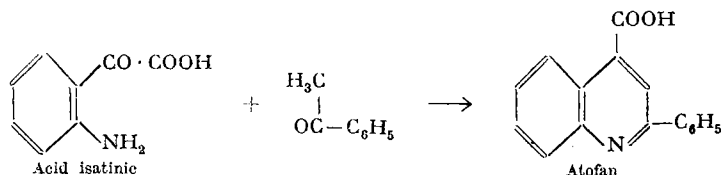


O altă întrebare este aceea despre soarta celor doi atomi de hidrogen eliminați de dihidro-chinolina intermediară în varianta Doebner-von Miller, în care nu se utilizează un oxidant. S-a putut dovedi că hidrogenul eliminat reduce bazele Schiff, formate în cursul reacției, până la amine secundare. Astfel, în reacția anilinei cu acetaldehidă s-au găsit, ca produși secundari, N-etil-anilina și N-butil-anilina, care provin din bazele Schiff ale acetaldehidei și crotonaldehidei (Mills, 1922). În condițiile normale ale reacției Doebner-von Miller nu se formează derivați ai tetrahidro-chinolinei, cum se admite (fără dovezi) în multe tratate.

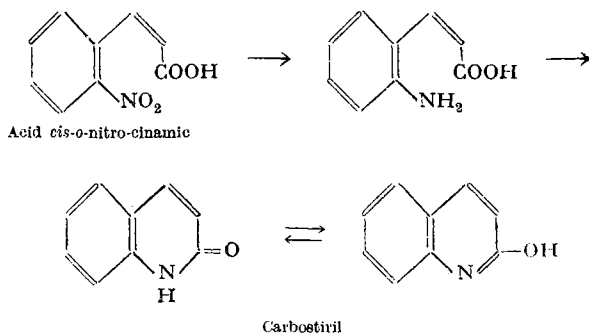
3. *o*-Amino-benzaldehida se condensează cu acetaldehida, în prezența hidroxidului de sodiu, și dă chinolină (Friedländer, 1882) :



Reacția este aplicabilă tuturor aldehydelor sau cetonelor posedând o grupă $-\text{CH}_2-\text{CO}-$. Întrebunțării ei mai largi se opune dificultatea obținerii și nestabilitatea *o*-amino-benzaldehidei. Această aldehydă poate fi înlocuită prin acidul isatinic, ușor accesibil prin hidroliza isatinei (pag. 646). Acidul isatinic conține o grupă cetonă reactivă; prin condensarea sa cu aldehyde sau cetone se formează derivați ai acidului chinolin-4-carboxilic, cum este de ex. atofanul menționat și mai sus (Pfitzinger, 1886) :

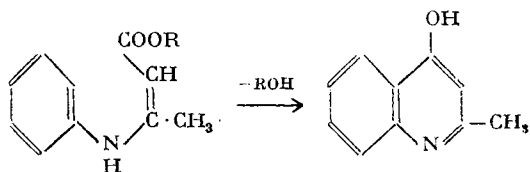


4. *Sinteze ale unor hidroxi-chinoline. a. 2-Hidroxi-chinolina*, numită și *carbostiril*, se formează prin reducerea acidului *o*-nitro-cinamic (obținut din acid cinamic prin nitrare) cu sulfură de sodiu sau cu hidroxid ferros (Chiozza, 1852):

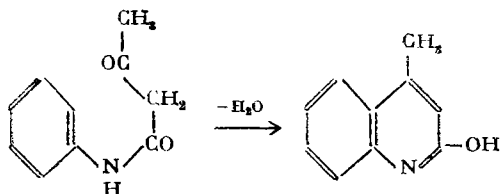


Acidul *o*-nitro-cinamic obișnuit (*trans*) trece prin reducere într-un acid *o*-amino-cinamic (de asemenea *trans*) care nu se ciclizează decât cu greu, prin fierbere îndelungată cu acid clorhidric (adică în condiții în care se adăunează reversibil apa la dubla legătură). În schimb, acidul *cis*-*o*-nitro-cinamic (I, pag. 640) trece, prin reducere, direct în lactama acidului *cis*-*o*-amino-cinamic sau *carbostirilul*, fără să se poată izola amino-acidul liber.

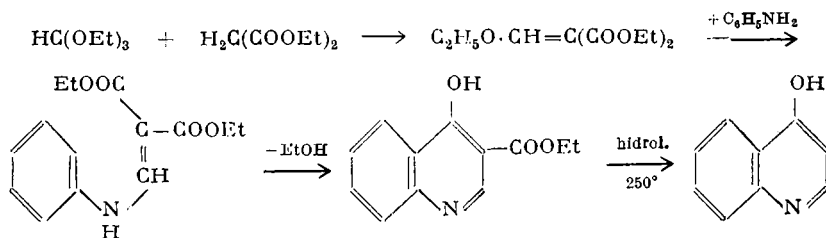
b. Esterul acetil-acetic și anilina se pot combina în două moduri diferite, după condițiile de reacție alese, dând fie ester β -anilino-crotonic (comparați cu esterul β -amino-crotonic, pag. 77), fie anilida acidului acetil-acetic (pag. 79). Ambii acești compuși se ciclizează, primul prin încălzire la 250°, într-un mediu inert (ulei mineral) (Conrad și Limpach, 1887):



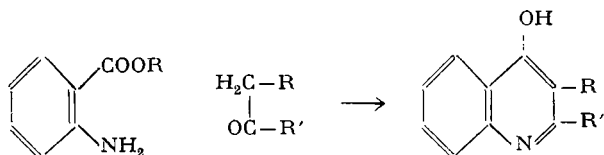
Anilida esterului acetil-acetic se transformă într-un derivat al 2-hidroxi-chinolinei, prin încălzire cu acid sulfuric concentrat, la 100° (Knorr, 1888):



Ambele aceste reacții au fost studiate în numeroase variante. Una dintre ele, aplicată în timpul din urmă (cu aniline substituie, de ex. cu *m*-clor-anilină) pentru prepararea de medicamente antimalarice, pornește de la esterul etoximetilen-malonic, care se obține din ester malonic și ortoformiat de etil; ciclizarea se efectuează prin încălzire cu amestec de difenil și difenil-eter (numit Dowterm):



c. Acidul antranilic sau esterii săi se condensează cu aldehide sau cetone, la încălzire, dând 4-hidroxi-chinoline substituie (von Niementowski, 1894):



Însușiri și reacții. *Chinolina* (p. t. -22° ; p. f. 238°) este un lichid cu miros caracteristic, nemiscibil cu apa și puțin mai greu decât aceasta. Cu lichidele organice se amestecă în orice proporție. În stare pură se păstrează incoloră multă vreme; impură, se colorează galben, apoi brun.

În ce privește însușirile ei chimice, chinolina corespunde în totul piridinei. Este o bază mai slabă decât aceasta, dar formează cu acizii tari săruri, cum este de ex. un bicromat $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}]_2\text{H}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, p. t. 165° , greu solubil, un cloroplatinat $[\text{C}_9\text{H}_7\text{N}]_2\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, p. t. 218° și un picrat, p. t. 203° .

Ca și piridina, chinolina are caracter aromatic. Nucleul piridinic al chinolinei este mai rezistent la oxidare decât cel benzenic; cu permanganat acesta din urmă se rupe, în proporție mare, obținându-se acidul 2,3-piridin-dicarboxilic sau *acidul chinolinic* (v. pag 711). Reacția aceasta dovedește că cele două inele ale chinolinei sînt unite în pozițiile 2,3 ale piridinei.

Nitrarea și sulfonarea decurg de preferință în inelul benzenic al chinolinei. Astfel prin sulfonare se formează, ca produs principal, *acidul 8-chinolin-sulfonic*.

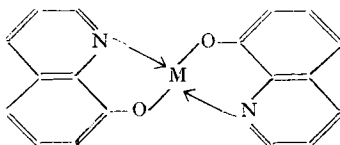
2-Clor- și 2-brom-chinolinele se obțin prin tratarea hidroxi-derivatilor corespunzători cu PCl_5 sau PBr_5 , precum și din amino-chinolinele respective, prin tratare cu nitrit de sodiu în acid clorhidric concentrat. Atomii de halogen, în acești compuși, sînt extrem de reactivi, putînd

fi ușor înlocuiți cu OH, NHR etc. 3-Clor-chinolina și 3-brom-chinolina se pot prepara prin halogenarea directă a chinolinei cu halogenuri de sulf.

2-*Amino-chinolina* (p. t. 129°) se obține din chinolină și amidură de sodiu (v. și pag.704), din clor-chinolină și amoniac la 200° și din nitrilul acidului *o*-amino-cinamic, prin ciclizare cu etoxid de sodiu. Prin încălzire cu alcalii concentrate 2-amino-chinolina trece prin hidroliză în carbostiril. 3- și 4-*Amino-chinolinele* se obțin din amidele acizilor respectivi, prin degradare Hofmann. Amino-chinolinele se diazotează în mod obișnuit, cu excepția 2- și 4-amino-chinolinelor, care arată aceeași anomalie ca 2- și 4-amino-piridinele.

Hidroxi-chinolinele sînt substanțe cu caracter fenolic și totodată slab bazic. Hidroxi-chinolinele cu grupa HO în inelul benzenic se obțin din nitro-derivați, prin reducere și diazotare.

8-*Hidroxi-chinolina* se obține prin topirea alcalină a acidului 8-chinolin-sulfonic sau din *o*-amino-fenol prin sinteză Skraup. 8-Hidroxi-chinolina formează cristale cu p. t. 75° și p.f. 266°. 8-Hidroxi-chinolina numită și *oxină* este un important reactiv organic, mult utilizat în analiza anorganică pentru recunoașterea și separarea anumitor metale, în special aluminiul, magneziul și zincul, cu care formează precipitate insolubile. În acești compuși, metalul înlocuiește atomul de hidrogen fenolic și este legat coordinativ de azot (complexi chelatici). Compoziția complexilor cu metale cu număr de coordinație 4 este $(C_9H_6ON)_2M$, iar a celor cu număr de coordinație 6 este $(C_9H_6ON)_3M$. Structura celor dintîi este tetraedrică, a celor din urmă octaedrică.



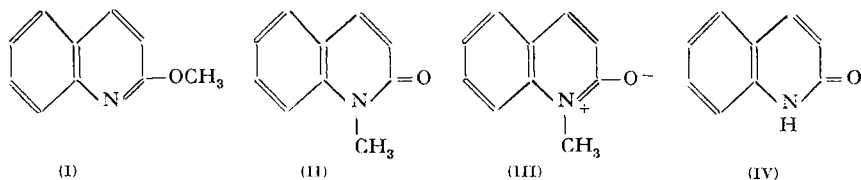
2- și 4-*Hidroxi-chinolinele* sau *chinolonele* se deosebesc de izomerii lor prin structura lor, care ridică aceleași probleme ca 2- și 4-hidroxi-piridinele (pag.706).

2-*Hidroxi-chinolina* sau *carbostirilul* se obține din acidul *o*-nitro-cinamic, în modul indicat mai sus (pag.720), din 2-clor- sau 2-amino-chinolină prin hidroliză sau din chinolină prin încălzire cu hidroxid de potasiu sau de bariu (Cicibabin, v. și pag.704)

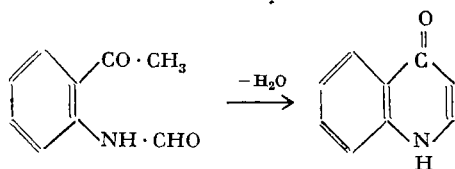
Carbostirilul este un compus solid (p. t. 200°) stabil, ce sublimă fără descompunere. Are caracter amfoter și tautomer.

Prin tratare cu diazo-metan, carbostirilul este transformat într-un O-metil-eter (I), iar prin acțiunea iodurii de metil, într-un N-metil-derivat (II). Acesta are structură mezomeră (II \leftrightarrow III) (v. și pag. 87). Prin compararea spectrului de absorbție al carbostirilului cu al celor

doi metil-derivați s-a ajuns la concluzia că, în stare liberă, în soluție, carbostirilul are formula α -chinolonei (IV) :



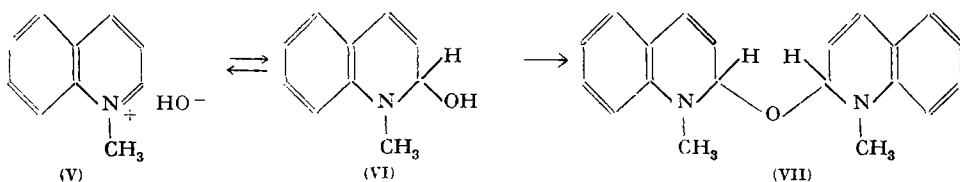
4-Hidroxi-chinolina numită și *kinurenă* se obține din acidul 4-hidroxi-chinolin-2-carboxilic sau acidul kinurenic (pag. 409), prin decarboxilare, sau prin ciclizarea *o*-formilamino-acetofenonei cu alcalii :



Kinurenă

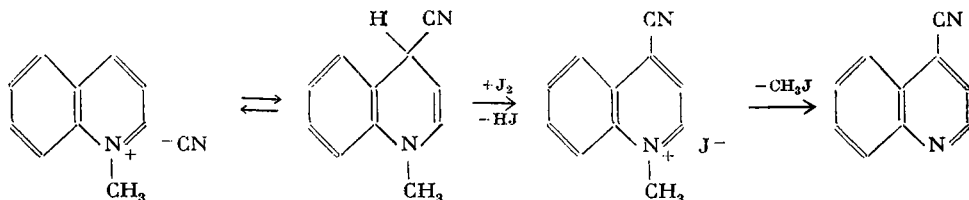
Kinurena este o substanță cristalizată (p. t. 201°) puțin solubilă în dizolvanții organici și în apă, din care cristalizează ca trihidrat. Ea este redusă la chinolină prin distilare cu pulbere de zinc și trece prin metilare, după condiții, fie într-un O-metil- fie într-un N-metil-derivat. Se admite de obicei, fără dovezi sigure, că are formula de mai sus a γ -chinolonei.

Derivați cuaternari ai chinolinei. Chinolina se combină ușor cu halogenuri sau sulfatați de alchil spre a da *săruri de N-alkil-chinoliniiu*, de exemplu *iodmetilatul de chinolină* sau *iodura de N-metil-chinoliniiu*, $C_9H_7N \cdot CH_3J$ (+H₂O, p. t. 72° ; anhidridă, p. t. 133°). Baza cuaternară (V), nestabilă, neizolabilă, obținută în soluție din aceste săruri și Ag₂O, se aseamănă cu bazele analoge din seria piridinei, trecînd ca și acestea prin oxidare cu fericianură în N-metil- α -chinolonă (II) (Decker, 1903). Aceasta dovedește prezența, în soluție, a unei hidroxi-chinoline (pseudobază, VI). Echilibrul este însă deplasat într-o măsură mai mare, în spre pseudobaza (VI), decît în cazul piridinei, căci, după cum a arătat Hantzsch (1899), soluția puternic bazică, obținută din iodura de N-metil-chinoliniiu și Ag₂O, își pierde curînd bazicitatea (ceea ce se constată prin scăderea conductibilității electrice) și totodată se depune eterul (VII) insolubil al pseudobazei :



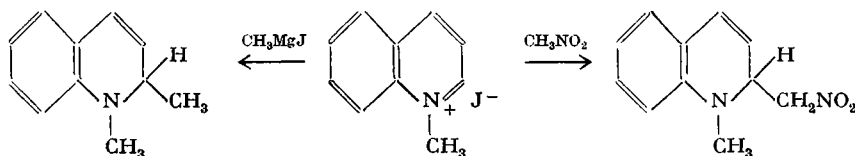
Formarea acestui eter dovedește că grupa hidroxil a pseudobazei se bucură de o reactivitate excepțională; în prezență de etanol se obține, în locul eterului (VII), un eter etilic, iar în prezență de anilină o fenil-amină etc. Echilibrul formulat mai sus este mai deplasat spre pseudobaza (VI), decât în seria piridinei, ceea ce se datorește conjugării mai puțin complete a inelului heterociclic în chinolină, electronii π fiind implicați în conjugarea inelului benzenic vecin.

Nu numai ionul hidroxil dar și alți anioni reacționează cu ionii cuaternari de chinolinii, legându-se covalent de ei. Astfel cu ionul de cianură se obține o „pseudo-sare”, în care grupa CN este legată (din cauze încă nelămurite) în poziția 4, ceea ce s-a dovedit prin oxidare cu iod și descompunere prin distilare uscată:

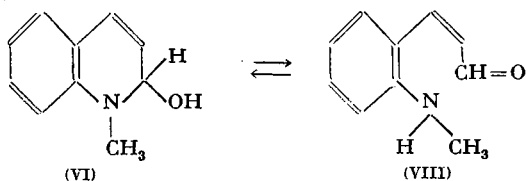


Nitrilul astfel obținut dă, prin hidroliză, acid cinconinic.

Iodura de N-metil-chinolinii reacționează după aceeași schemă cu iodura de metil-magneziu (care se comportă ca o donoare de ioni CH_3^-), de asemenea cu nitro-metanul, în soluție alcalică (conținând ioni $-\text{CH}_2\text{NO}_2^-$):

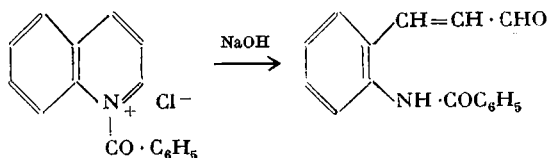


Reactivitatea mare a grupei hidroxil în pseudobaze de tipul (VI) se datorește unei tautomerii de inel-catenă:

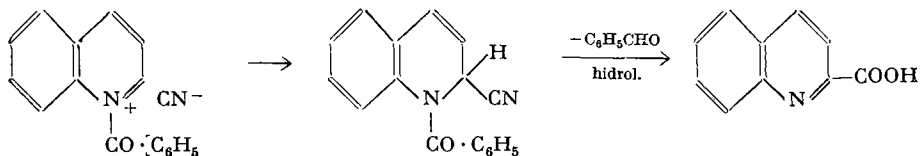


Grupa CHO liberă, din (VIII), reacționează probabil în modul obișnuit cu etanol sau cu pseudobaza (VI), dând semiacetali, care regenerează prin eliminare de apă nucleul chinolinic, dând eterii menționați mai sus. La fel se explică și reacțiile cu anilina, hidroxilamina și fenilhidrazina.

Reacția (VI) \rightarrow (VIII) prezintă analogie cu reacțiile de deschidere de ciclu din seria piridinei (pag. 708). O deschidere de ciclu de acest fel se poate realiza tratând, cu hidroxid de sodiu, compusul cuaternar obținut din chinolină și clorură de benzoi:

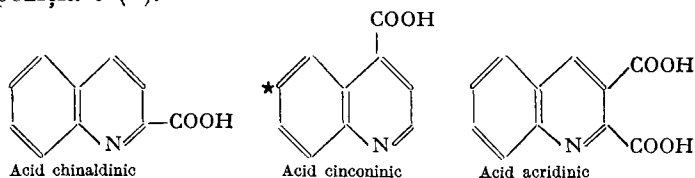


În legătură cu formarea de pseudo-săruri, prin combinarea compușilor cuaternari ai chinolinei cu anioni, vom mai menționa reacția derivatului cuaternar de mai sus, cu ionul cian. Grupa cian intră în poziția 2 (și nu în 4 ca în cazul formulat mai sus); „pseudo-sarea” obținută, tratată cu acid clorhidric concentrat, elimină printr-o curioasă reacție benzaldehidă și este totodată hidrolizată la acid chinaldinic:



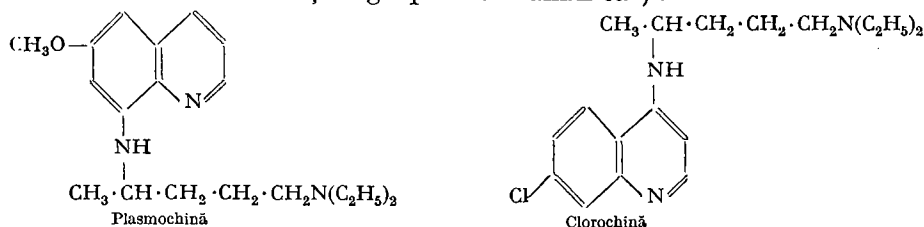
Acizi din grupa chinolinei. *Acidul chinaldinic*, acid chinolin-2-carboxilic, (+ 2 H₂O); p. t. 156°, cu descomp.) se obține prin oxidarea, cu acid cronic, a chinaldinei (sau mai bine a produsului ei de condensare cu formaldehidă mai ușor oxidabil). Ca și acizii 2-piridin-carboxilici, dă un complex roșu cu sulfat feros (v. pag.712).

Acidul cinconinic, acid chinolin-4-carboxilic, p. t. 254°, obținut întâi prin oxidarea alcaloidului *cinconina* cu permanganat sau cu acid azotic, se prepară mai ușor printr-o sinteză Pfitzinger (pag. 719), din acid isatinic și acetaldehidă. Prin oxidarea alcaloidului *chinina* se obține *acidul chininic*, un derivat metoxilat al acidului cinconinic,¹ cu grupa CH₃O în poziția 6 (*).



Acizii din grupa chinolinei cu grupe carboxil în pozițiile 2 și 4 se decarboxilează mult mai ușor decât izomerii lor, cu grupe carboxil în alte poziții (la fel ca în grupa piridinei, pag.712). Așa de ex., prin decarboxilarea *acidului chinolin-2,3-dicarboxilic*, numit și *acid acridinic*, obținut prin oxidarea acridinei (v. pag.731), se formează *acidul chinolin-3-carboxilic*.

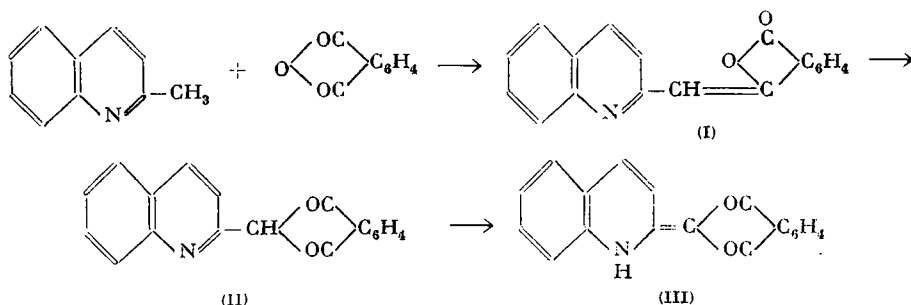
Medicamente antimalarice. Două dintre cele mai importante medicamente antimalarice conțin un nucleu chinolinic; unul derivă de la 8-amino-chinolină, celălalt dela 4-amino-chinolină; ambele conțin o catenă de cinci atomi de carbon și o grupă dietil-aminică¹):



¹) Pentru amănunte v. E. Ciorănescu, *Medicamente de sinteză*, Editura Tehnică București, 1957.

Coloranți din grupa chinolinei. Grupele metil (și alte grupe alchil) din pozițiile 2 și 4 ale inelului chinolinic se bucură de o reactivitate deosebită, la fel ca în seria piridinei (pag. 710). Reacțiile acestea servesc în numeroase sinteze, printre care se numără sintezele unor coloranți.

Galbenul de chinolină se obține prin condensarea chinaldinei cu an hidridă ftalică (la 200°, în prezență de $ZnCl_2$). Se formează întâi o ftalidă (I) care, prin încălzire, se izomerizează dînd un derivat al indandionei (II). O combinație cu structura (II) ar trebui să fie incoloră; din faptul că este colorată, rezultă că are structura tautomeră (III) (conținînd cromoforii în aceeași succesiune ca indigoul):



Coloranți cianinici. Dezvoltarea acestei importante și vaste clase de coloranți este strîns legată de perfecționarea fotografiei. Emulsia fotografică de bromură de argint în gelatină este sensibilă, în regiunea vizibilă a spectrului, numai la lumina violetă și albastră. De aceea obiectele colorate roșu apar în fotografie negre, iar cele colorate albastru, albe. Vogel (1873) a observat că adăugarea anumitor coloranți sensibilizează emulsia fotografică pentru lungimi de undă mari, ceea ce face ca tonurile luminoase să apară în fotografie cu valori mai apropiate de acelea percepute de ochiul omeneșc.

Unul dintre primii sensibilizatori de culoare folosiți a fost *albastrul de cianină* (descoperit de Williams, 1856; aplicat de Vogel, 1875; structura stabilită de König, 1906). Acest colorant sensibilizează placa fotografică pentru regiunea portocalie-roșie a spectrului (5800—6100 Å). Cercetările ulterioare (Homolka, Kaufmann, König, Hamer, Brooker, Kendall, Kiprianov) au condus la sinteza unui număr mare de coloranți, care nu prezintă defectele albastrului de cianină (nestabilitate și voalarea plăcii fotografice) și sensibilizează la lungimi de undă din ce în ce mai mari, ajungînd pînă în infraroșu. În modul acesta a devenit posibilă fotografia la distanțe mari sau prin ceață. Cu excepția eritrosinei (pag. 63), care a fost utilizată citva timp pentru sensibilizarea filmelor fotografice așa-numite ortocromatice și isocromatice, toți ceilalți sensibilizatori de culoare utilizați sînt coloranți din clasa cianinelor. Acești coloranți au o rezistență scăzută la lumină și de aceea nu prezintă interes pentru vopșitoria textilă. Coloranții din clasa cianinelor au toate nuanțele posibile de la galben la violet.

Moleculele coloranților cianinici sînt compuse din două inele heterociclice, conținînd unul azot trivalent, celălalt azot tetravalent. Cei doi atomi de azot se află la marginile unei catene polienice conjugate compusă dintr-un număr impar de atomi de carbon, astfel încît sarcina electrică este egal distribuită între cei doi atomi marginali (de aceea atribuirea sarcinii unuia dintre atomii de azot, în formulele de mai jos, este arbitrară; v. discuția la coloranții polimetinici (p. 573)).

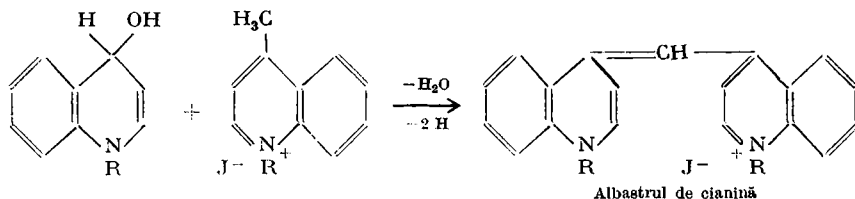
Coloranții vechi conțineau numai nuclee chinolinice; mai tîrziu s-au preparat coloranți cu alte nuclee heterociclice după cum se arată mai departe. La baza clasificării stă modul de legătură între nuclee. Se disting următoarele clase.

1. *Cianine* : *a. pseudocianine* ; *b. izocianine* și *c. cianine*. Cele două nuclee chinolinice sînt unite printr-o grupă $-CH=$, în *a* în pozițiile 2,2' ; în *b* în pozițiile 2,4' ; în *c* în pozițiile 4,4'.

2. *Carbocianine* : *a. pinacianoli* ; *b. dicianine* și *c. criptocianine*. Cele două nuclee sînt unite printr-o grupă $-CH=CH-CH=$, deosebirile între *a*, *b* și *c* fiind aceleași ca la cianine.

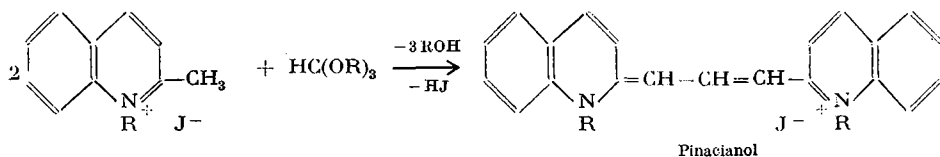
3. *Policarbocianine* : *a. dicarbocianine* (numite și pentacarbocianine) cu inelele heterociclice unite printr-o catenă polienică de cinci atomi ; *b. tricarbocianine* (numite și heptacarbocianine) cu inelele heterociclice unite printr-o catenă de șapte atomi etc.

O sinteză tipică a unei cianine este aceea a *albastrului de cianină*: se tratează iodetilatul de chinolină cu iodetilatul de lepidină și hidroxid de sodiu; pseudobaza ce ia naștere din iod-etilatul chinolinei se condensează probabil cu metilul activ al lepidinei, dând un dihidro-derivat al albastrului de cianină, care se dehidrogenează cu ajutorul oxigenului din aer (dar sint și alte mecanisme posibile) ($R=C_2H_5$):



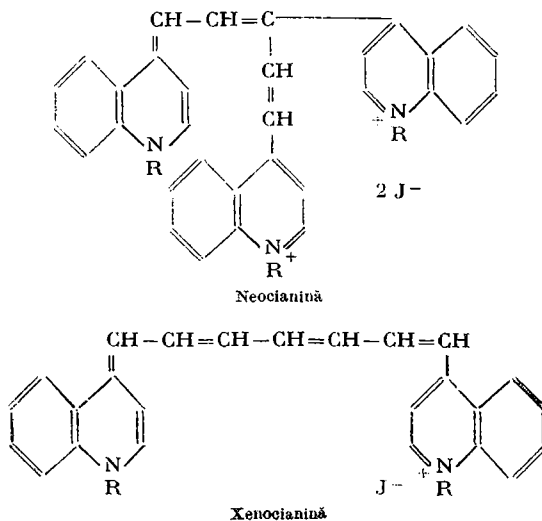
Roșul-etil este o izocianină (legătură 2,4') obținută în același mod, dar cu chinaldină în loc de lepidină. *Pinaverdolul*, un derivat al roșului-etil, conține o grupă CH_3 în poziția 6 a unuia din nuclee, iar *pinacromul* conține două grupe C_2H_5O în pozițiile 6 și 6'.

2,2'-Carbocianina sau *pinacianolul* se obține prin condensarea iodetilatului de chinaldină cu ortoformiat de etil:



Pinacianolul (sensibilizare maximă la 6250—7100 Å) servește la fabricarea filmelor pancromatice, de obicei amestecat cu pinaverdol și pinacrom.

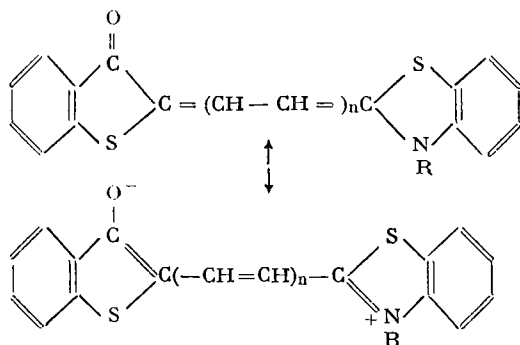
4,4'-Carbocianina sau *criptocianina* (numită și rubrocianina) (sensibilizare maximă la 7050 Å) se obține în mod similar, prin condensarea lepidinei cu ortoformiat de etil. Ca produs secundar se obține *neocianina* (alocianina) un sensibilizator valoros (sensibilizare maximă la 8200 Å), conținând trei nuclee chinolinice și o catenă polienică ramificată ($R=C_2H_5$):



Xenocianina sau 4,4'-tricarbocianina se obține prin condensarea iodhidratului de lepidină cu dianilul aldehidei glutaconice (pag. 709). *Xenocianina* (cu sensibilizare maximă la 8500 Å) permite fotografierea în regiunea spectrală 9000—10000 Å.

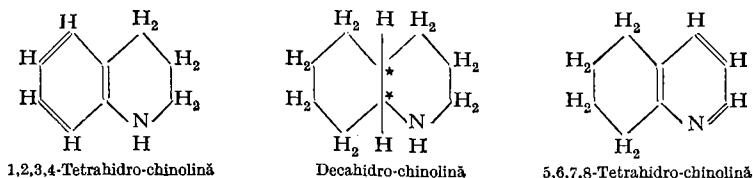
S-au preparat numeroși alți coloranți cianinici în care nucleele chinolinice sînt înlocuite prin nuclee de : tiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzoselenazol, naftotiazol și dimetil-indolenină (v. cîțiva reprezentanți, pag. 575). Cu unii dintre acești coloranți s-a reușit să se fotografieze cu lungimi de undă de 13 000 Å.

O altă clasă de sensibilizatori fotografici numiți *merocianine* (Kendall, Brooker, Hamer) nu sînt săruri, ci conțin un cromofor neionic. Ca exemplu vom menționa un compus posedînd un inel benzotiazolic și un inel tioindoxicilic la marginile catenei polienice. Sistemul cromofor din acest compus poate fi considerat ca acela al unei amide viniloge, în care distribuțiile electronice extreme pot fi reprezentate prin schemele de valență :



Derivați hidrogenați ai chinolinei. Inelul piridinic din chinolină poate fi hidrogenat mai ușor (cu sodiu și alcool, staniu și HCl sau, mai bine, cu hidrogen molecular în cataliză heterogenă) decît inelul benzenic ; se obține astfel 1,2,3,4-*tetrahidro-chinolina* (lichid p. f. 248°) analogă tetralinei.

Hidrogenarea catalitică mai energetică a chinolinei (Ni sau Pd) duce la *decahidro-chinolină* (p. t. 48° ; p. f. 204°). Prin dehidrogenarea acesteia din urmă, cu platină la 300°, se elimină hidrogenul din nucleul piridinic și se obține 5,6,7,8-*tetrahidro-chinolina*, izomeră cu cea de mai sus.

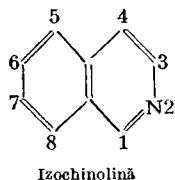


Cele două hidro-chinoline, cu nucleu piridinic hidrogenat, formulate mai sus, sînt baze puternice, asemănîndu-se cu aminele secundare alifaticе și cu piperidina ; cea de-a treia are caracterul slab bazic al piridinei.

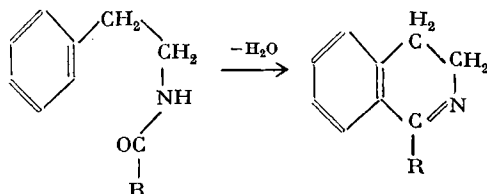
Decahidro-chinolina conține doi atomi de carbon asimetrici și a putut fi scindată în izomeri optici (W. Hückel, 1927).

6. GRUPA ISOCHINOLINEI

Nucleul izochinolinic apare în numeroși alcaloizi, cum sînt laudanosina, papaverina și berberina; de aceea, sintezele derivaților izochinolinei au fost studiate intens.

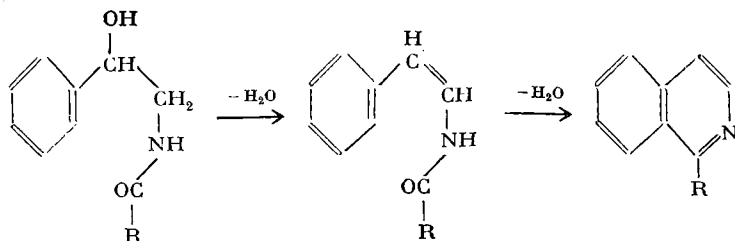


1. O sinteză generală a izochinolinei pornește de la β-fenil-etilamină (pag. 359). Derivații N-acilați ai acestor amine se ciclizează prin eliminare de apă cu pentoxid de fosfor sau cu clorură de zinc la temperatură ridicată. Se obțin 3,4-dihidro-izochinoline, care se pot transforma, cel mai bine prin dehidrogenare catalitică cu negru de paladiu depus pe un suport de cărbune, în derivați ai izochinolinei (Bischler și Napieralski, 1893):

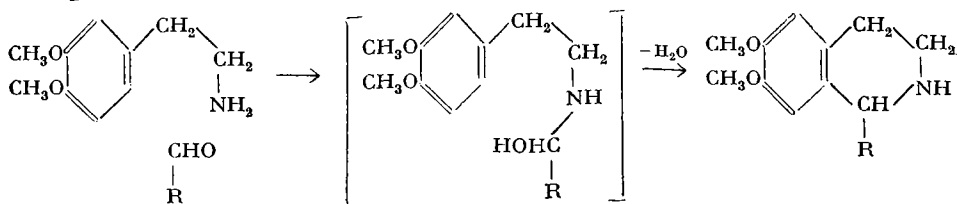


Dacă se pornește de la N-formil-β-fenil-etilamină se obține izochinolina.

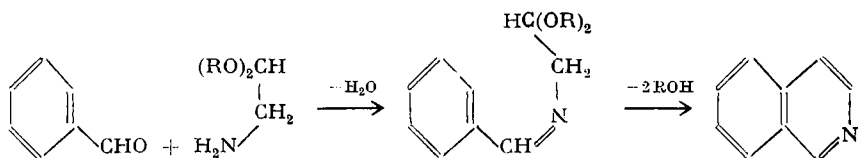
2. O variantă a acestei metode constă în ciclizarea β-hidroxi-β-fenil-etilaminelor N-acilate (Pictet și Gams, 1909):



3. În mod similar, condensînd β-fenil-etilamină cu aldehide, în prezența acidului clorhidric, se obțin derivați ai tetrahidro-izochinolinei (Pictet și Spengler, 1911). Reacția aceasta se aplică în special la compuși cu grupe OH sau OR în poziția *para* față de grupa CH din inelul benzenic ce ia parte la reacția de ciclizare:



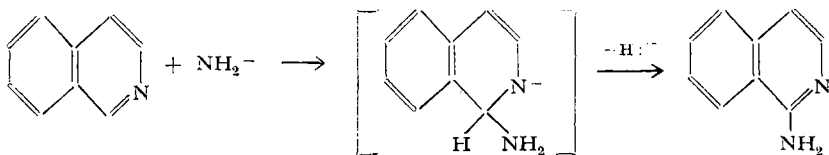
4. O altă sinteză a nucleului izochinolinic constă în condensarea unei aldehide aromatice cu acetalul amino-acetaldehidei, în prezența acidului sulfuric sau a altor catalizatori acizi (Pomeranz ; Fritsch, 1893) :



Însușiri. 1. Izochinolina este o substanță solidă, cu p. t. 24° și p. f. 240°, cu un miros ce amintește pe al benzaldehidei. Izochinolina este o bază mult mai puternică decât chinolina ; formează cu acizii săruri definite și poate fi separată de chinolină prin neutralizare cu cantități insuficiente de acizi.

2. Prin oxidarea izochinolinei cu permanganat, în soluție acidă, se rup parțial ambele inele, obținându-se acid cincomeronic (v. pag.711) alături de acid ftalic.

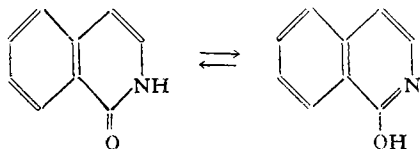
3. Substituția electrofilă are loc numai cu mare greutate, noul substituent intrând de preferință în inelul benzenic (ca în cazul chinolinei). Prin nitrare și sulfonare se obțin 5-nitro-izochinolină, respectiv acid 5-izochinolin-sulfonic. În schimb, reacțiile de substituție nucleofilă decurg relativ ușor. Astfel, prin încălzirea izochinolinei cu amidură de sodiu se formează 1-*amino-izochinolina* (Cicibabin, v. pag.704) :



Tratarea similară cu hidroxid de potasiu duce la 1-*hidroxi-izochinolină*, iar compușii organo-magnezieni și organo-litici reacționează cu izochinolina, la 150°, dând izochinoline alchilate în poziția 1 (v. pag. 710).

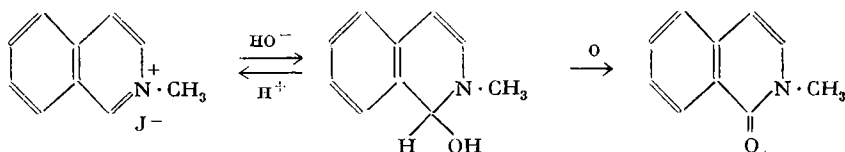
Prin tratarea 1-amino-izochinolinei cu nitrit de sodiu, în soluție de acid clorhidric, se formează 1-*clor-izochinolina* un compus cu clor reactiv, care se obține de asemenea din 1-hidroxi-izochinolină cu oxiclorigură de fosfor.

4. 1-*Hidroxi-izochinolina* sau *izocarbostirilul* prezintă tautomerie întocmai ca și carbostirilul (pag. 720) :



Astfel, alchilarea izocarbostirilului cu iodură de metil și alcalii duce la N-metil-derivat, în timp ce tratarea sării de argint cu iodură de metil sau a bazei libere cu clorură de benzoil în piridină duce la O-derivați. Ca și în alte cazuri (v. pag. 86) din asemenea reacții nu se pot trage concluzii privind structura izocarbostirilului însuși, dar studiul spectrului de absorbție în ultraviolet pledează pentru structura amidică.

5. Izochinolina formează cu halogenuri de alchil, *săruri cuaternare de izochinoliniu*, care tratate cu oxid umed de argint dau pseudobaze relativ stabile; acestea pot fi retransformate în sărurile inițiale prin tratare cu acizi; prin oxidare cu fericianură de potasiu ele trec în *N-alchil-izochinolone* :



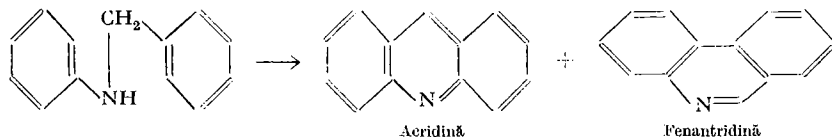
Despre comportarea derivaților 3,4-dihidro-izochinolinei, în această reacție, v. „Cotarnina”, pag. 968.

Grupele metil din pozițiile 1 și 3 se bucură de o mare reactivitate (de ex. în condensări cu aldehide) la fel ca grupele metil din 2- și 4-picoline (v. pag. 710).

7. ACRIDINA, FENANTRIDINA ȘI COMPUȘI HETEROCICLICI ÎNRUDIȚI

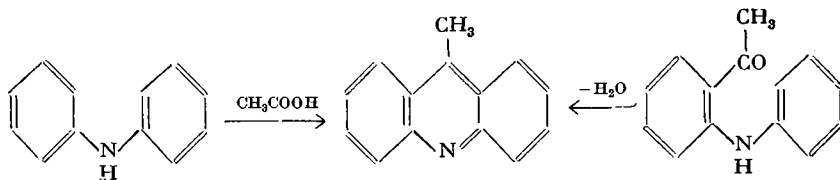
Acridina sau dibenzo-piridina liniară se găsește în cantitate mică în gudroanele cărbunilor de pământ, în fracțiunea care conține antracenu și fenantrenul (C. Graebe, 1871). De la acridină derivă coloranți și medicamente sintetice importante.

Acridina se formează în reacții de piroliză, de ex. la trecerea benzil-anilinei printr-un tub înroșit. În această reacție ia naștere și *fenantridina* izomeră :

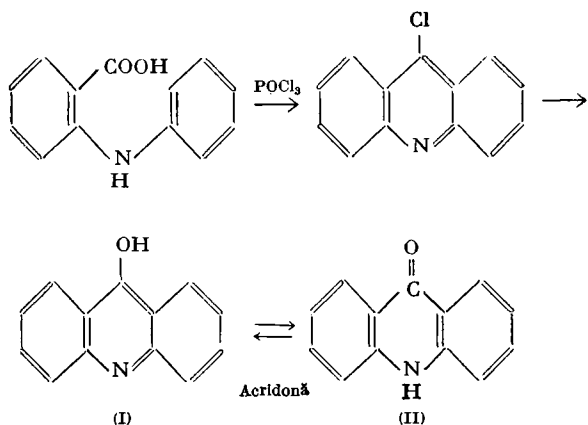


Se cunosc numeroase sinteze ale acridinei și ale derivaților ei. O metodă generală de preparare constă în încălzirea difenil-aminei cu acizi carboxilici; cu acid formic se obține chiar acridina, cu acizi superiori în prezența clorurii de zinc se formează acridine substituie în poziția 9 (Berthsen) (notația pozițiilor se face la fel ca la xantenă, pag.694). Aceiași

compuși se formează pornind de la 2-acil-difenil-amine (din 2-formil-difenil-amină se obține acridină) :



Punctul de plecare pentru multe sinteze ale acridinei și ale derivaților ei este *acridona*. O sinteză generală pentru obținerea acestui compus și a derivaților săi constă în ciclizarea acidului N-fenil-antranilic, cu acid sulfuric sau cu oxiclorigură de fosfor. În acest caz din urmă se formează întâi 9-clor-acridina, care trece prin hidroliză în acridonă :

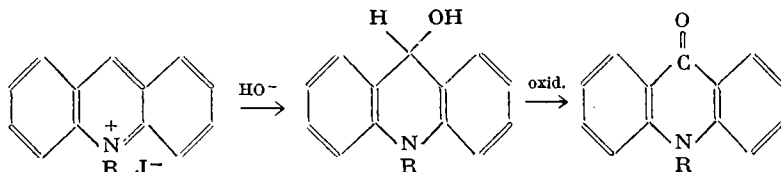


Prin hidrogenare catalitică, în prezență de nichel-Raney, 9-clor-acridina se transformă în 9,10-dihidro-acridină sau *acridan*. Acesta se autoxidează ușor la aer dând acridină. Acridona mai poate fi redusă la acridină și prin distilare cu pulbere de zinc.

Acridina formează cristale slab gălbui, sublimabile, cu p. t. 110° și p. f. 345°, ușor solubile în majoritatea dizolvanților organici, greu solubile în eter și eter de petrol. Soluțiile ei au fluorescență albastră, o proprietate caracteristică pentru toate combinațiile din această clasă. Acridina expusă luminii solare directe suferă dimerizare reversibilă, întocmai ca antracenu, dar nu formează un fotoxid ca acesta (I, pag. 291).

Acridina este o substanță stabilă, ce nu reacționează decât greu cu reactanții obișnuiți ce produc substituție aromatică. Oxidată cu permanganat dă acidul acridinic sau acid chinolin-2,3-dicarboxilic, după cum s-a mai spus (pag. 725). Prin hidrogenare cu amalgam de sodiu, acridina dă acridanul sau 9,10-dihidro-acridina, care regenerează acridina cu agenți oxidanți slabi cum este soluția amoniacală de nitrat de argint.

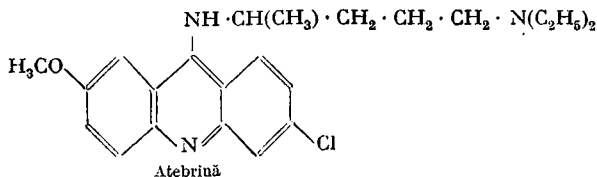
Acridina este o bază mai slabă decât chinolina. Cu halogenurile de alchil formează *săruri de acridiniu*, care oxidate cu fericianură în soluție alcalică dau N-alkil-acridone; intermediar se formează pseudobaze (întocmai ca la chinolină și piridină, pag. 707 și 723):



Acridona este un compus solid, galben, cu punct de topire ridicat (354°), greu solubil și foarte stabil. Acridona poate reacționa în două forme tautomere, fie ca 9-hidroxi-acridină, fie ca 9-ceto-9,10-dihidro-acridină (v. formulele I și II de mai sus). Din studiul spectrului de absorbție în ultraviolet reiese că formula (II) este cea mai probabilă, bine înțeles cu electronii distribuiți aromatic, ca în 4-chinolone și 4-piridone (v. formulele III și IV, pag.708). Acridona reacționează normal, la grupa CO, cu compuși organo-magnezieni.

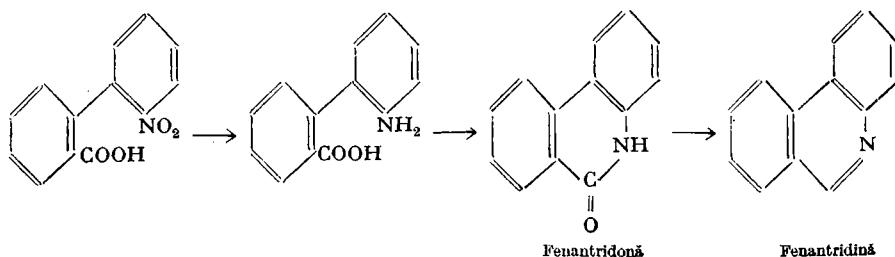
Prin introducerea de grupe auxochrome (NH_2) în pozițiile 3 și 6 se obțin *coloranți acridinici*, cu structură analogă coloranților xantenici și fenazinic. Unii dintre acești compuși, întrebuințați ca medicamente, cum sînt *tripaflavina* și *proflavina*, au fost descriși în alt loc (pag.536).

Atebrina este un medicament sintetic prețios, pentru combaterea malariei :

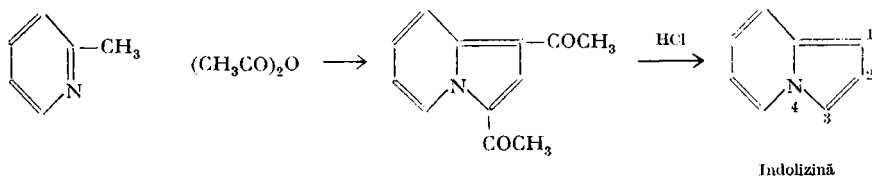


Fenantridina. Sistemul ciclic al fenantridinei se întâlnește în unii alcaloizi izolați din amarilidacee, cum sînt tazetina și licorina, în timp ce în rostopască (*Chelidonium majus*) și în alte plante din familia papaveraceelor se întîlnesc alcaloizi conținînd un nucleu benzo-fenantridinic.

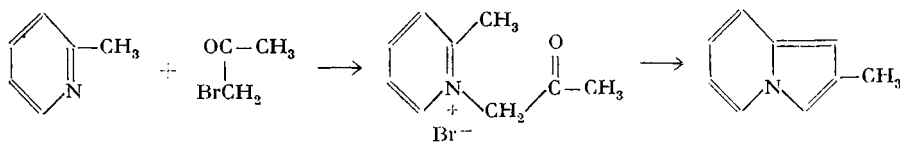
Fenantridina poate fi obținută sintetic pe mai multe căi, de ex. pornind de la acidul 2-nitro-bifenil-2'-carboxilic (Pictet, 1891):



Indolizina sau *pirocolina* a fost sintetizată din α -picolină și anhidridă acetică (Scholtz, 1912):



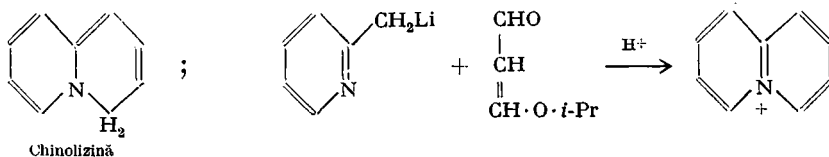
Metoda generală de sinteză constă în condensarea α -picolinei cu cetone α -bromurate (Cicibabin, 1927):



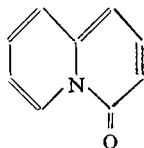
Indolizina este un compus aromatic tipic, care se nitrează și se halogenează ușor, substituenții intrînd întii în poziția 1, apoi în 3. Indolizinele sînt substanțe galbene, slab bazice. La hidrogenare catalitică reacționează întii inelul piridinic; derivatul pirolic obținut astfel se hidrogenează numai cu greu.

Sistemul indolizinic este prezent în alcaloizii de solanum și veratrum din grupa steroidelor (de ex. în *solanidina* din cartof).

Chinolizina sau *piridocolina* nu are structură aromatică și nu a putut fi obținută pînă acum. Ionul de *dehidro-chinoliziniu*, care este aromatic, a fost preparat pornindu-se de la α -picolil-litiu (Woodward, 1951; Boeckelheide, 1954):

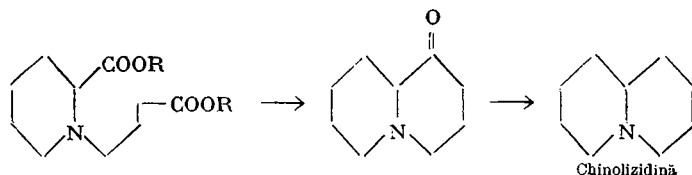


De asemenea are caracter aromatic 4-oxo-chinolizina (Späth, 1936), un compus galben, înrudit cu diferiți alcaloizi și obținut și prin sinteză:

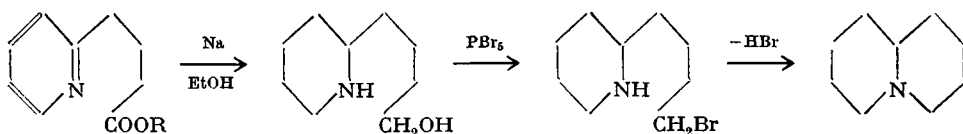


Octahidro-chinolizina sau *chinolizidina* a fost sintetizată printr-o condensare Dieckmann (pag.54) internă a unui diester din grupa piperidinei,

urmată de o reducere Kijner-Wolff a amino-cetonei obținute (Clemo, 1931):



O altă sinteză a chinolizidinei a fost efectuată pornindu-se de la acidul γ -(2-piridil)-butiric, al cărui ester a fost întâi redus cu sodiu și etanol; alcoolul obținut, tratat cu PBr_5 , trece în chinolizidină, identică cu norlupinanul natural (Clemo, 1932):



Chinolizidina sau *norlupinanul* este sistemul ciclic de bază al alcaloidului lupinina (din care se obține ușor) precum și al sparteinei (v. acolo).

IV. INELE DE ȘASE ATOMI, POLI-HETEROATOMICE

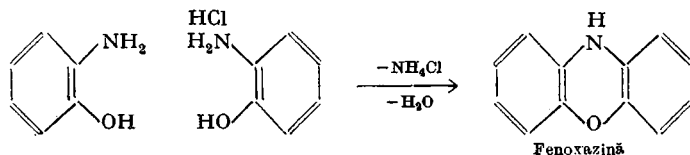
1. OXAZINE ȘI TIAZINE

Compușii heterociclici conținând doi sau trei atomi de oxigen sau de sulf, într-un ciclu de șase atomi, cum sînt dioxanul (I, pag. 409) sau paracet-aldehida (I, pag. 572), nu au caracter aromatic și, potrivit clasificării adoptate (v. pag. 585), vor fi tratați în alte capitole ale acestei cărți.

Se numesc *azine*, combinațiile heterociclice cu inele de șase atomi și doi sau mai mulți heteroatomi, dintre care cel puțin unul este azot. Se disting *oxazine* (O și N), *tiazine* (S și N), *diazine* (2 N), în care cei doi heteroatomi pot ocupa poziții 1,2, 1,3 și 1,4; se cunosc de asemenea *triazine* (3 N) și *tetrazine* (4 N); se cunosc în sfîrșit numeroși compuși conținînd inele azinice condensate cu inele benzenice.

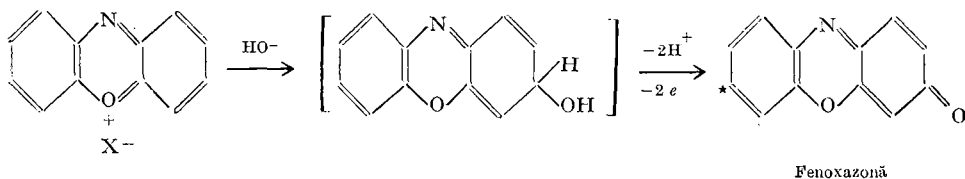
Ne limităm, în cele ce urmează, la cîțiva reprezentanți mai importanți ai acestei clase.

Fenoxazina. *Dibenzo-1,4-oxazina* sau *fenoxazina* se obține prin condensarea *o*-amino-fenolului cu clorhidratul său la cca. 250°:



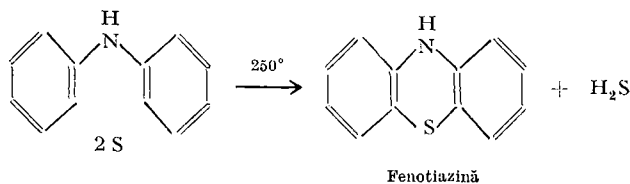
Fenoxazina formează cristale incolore, cu p. t. 156°, insolubile în apă, solubile în alcool și eter.

Oxidată în mediu acid (cu Br₂, FeCl₃ sau H₂O₂) fenoxazina dă săruri de fenoxaziniu, colorate portocaliu, comparabile cu sărurile de piriliu (pag. 678) (se cunoaște un perchlorat cristalizat). Prin tratarea sărurilor de fenaziniu cu alcalii sau chiar prin simplă fierbere cu apă se formează un compus cu caracter chinoid, *fenoxazona*, care provine dintr-o pseudo-bază intermediară, prin oxidare :

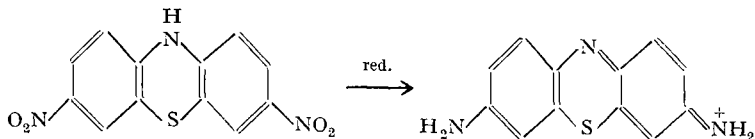


Prin introducerea unei grupe hidroxil, în poziția marcată în formula de mai sus cu *, rezultă un colorant (*resorufina*). Alți coloranți, din această clasă, conținând grupe auxochrome în aceleași poziții, au fost descriși în alt loc (v. albastrul lui Meldola și galocianina, pag. 517).

Fenotiazina. *Dibenzo-1,4-tiazina* sau *fenotiazina* (numită și tio-difenil-amina) se obține ușor prin încălzirea difenil-aminei cu sulf, în prezența unei urme de iod :

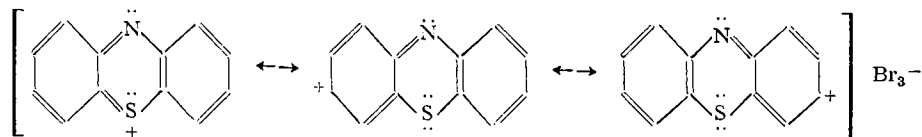


Fenotiazina se prezintă sub formă de cristale incolore cu p. t. 180°, și p. f. 370°. Încălzită la fierbere cu cupru metalic, fenotiazina elimină sulful, dând carbazol. Prin nitrare, fenotiazina dă 2,7-dinitro-fenotiazina, care prin reducere trece în colorantul numit violetul lui Lauth (pag. 518), a cărui structură a fost stabilită pe calea aceasta :

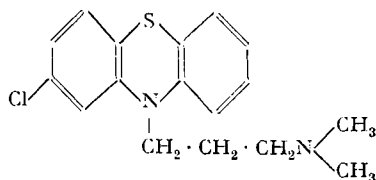


Prin oxidarea fenotiazinei, în mediu acid, se obțin săruri de fenotiaziniu, de ex. perbromură, care se formează prin tratarea fenotiazinei cu brom. În cationul acestor săruri (întocmai ca și în cationul sărurilor de fenoxaziniu, de chinolinu etc.) electronii sînt astfel repartizați încît

rezultă o densitate de electroni scăzută în pozițiile *para* față de atomul de azot (pozițiile 2 și 7), după cum se poate vedea din următoarele scheme de valență :



În consecință, pozițiile 2 și 7 sînt sensibile la atacul reactanților nucleofili. Astfel, perbromura de mai sus, tratată cu dimetil-amină, dă albastru-metilen, eliminînd totodată 2 HBr (Kehrmann) (același mecanism ca la formarea unei pseudobaze, pag. 577).

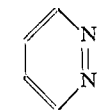


Clorpromazină (Largactil)

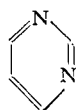
Clorpromazina, 2-clor-10 (3-dimetilamino-propil)-fenotiazina, este un reprezentant al unei noi clase de medicamente deosebit de promițătoare pentru combaterea nevrozelor și psihozelor.

2. PIRIDAZINE, PIRAZINE, TRIAZINE ȘI TETRAZINE

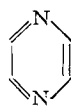
Există trei sisteme ciclice izomere, compuse din șase atomi, dintre care doi de azot; acestea sînt numite *diazine* :



Piridazină
(1,2-Diazină)



Pirimidină
(1,3-Diazină)

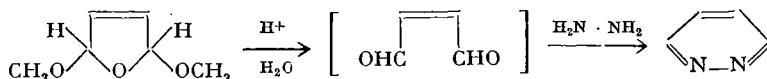


Pirazină
(1,4-Diazină)

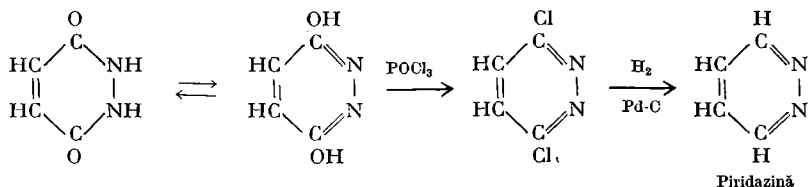
Dintre acestea 1,3-*diazina* sau *pirimidina* este cu mult cea mai importantă și de aceea va fi tratată separat (pag. 744).

Piridazina (1,2-diazina). Piridazina poate fi considerată ca o dihidrazonă internă a aldehidei maleice. Această aldehydă instabilă nu este cunoscută în stare pură; 2,5-dimetoxi-2,5-dihidro-furanul, care se comportă ca un acetal ciclic al aldehidei maleice, se obține însă ușor din furan

(v. pag. 593). Prin hidroliza acestui compus (la încălzire cu acid acetic) și tratare cu hidrazină se obține piridazină (K. Clauson-Kaas, 1947):



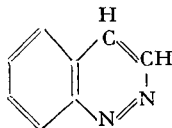
O metodă mai veche pentru obținerea piridazinei pornește de la hidrazida acidului maleic:



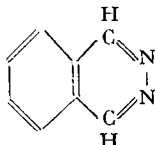
Piridazina este un lichid (p. f. 205°) cu miros de piridină, ușor solubil în apă. Este o bază slabă. Caracterul chimic, deși puțin studiat, este probabil aromatic, după cum rezultă din faptul că oxidarea benzo-piridazinelor, descrise mai jos, duce la acizi carboxilici ai piridazinei.

Hidrazida acidului maleic sau *3,6-piridazin-diolul*, cristale p. t. 300°, este utilizată ca herbicid.

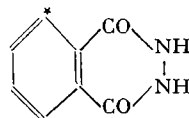
Benzo-piridazine. Sînt posibili și cunoscuți doi compuși conținând un inel piridazinic condensat cu un inel benzenic: *cinolina* (p. t. 39°) și *ftalazina* (p.t.91°). Aceasta din urmă se prepară din aldehydă ftalică (I, pag. 583) și hidrazină.



Cinolină



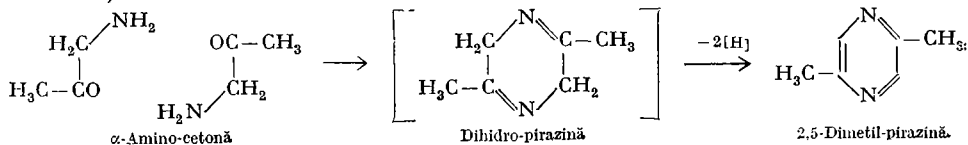
Ftalazină



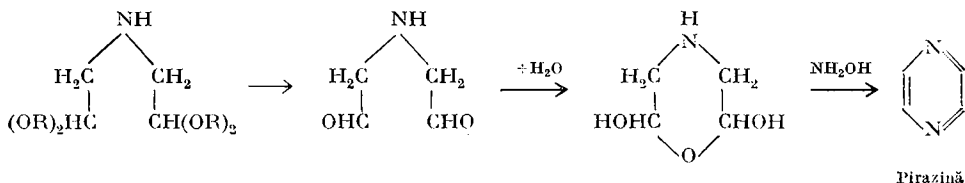
Fthalhidrazidă

Fthalhidrazida se obține din anhidridă ftalică și hidrat de hidrazină. Combinația aceasta, extrem de stabilă (se topește peste 340° și fierbe la o temperatură mai ridicată, fără descompunere), are caracter acid, formînd săruri cu metalele alcaline. 3-Amino-ftalhidrazida (grupa NH₂ în poziția *), numită și *luminol*, are însușirea de a produce o chemiluminescență intensă, cînd este oxidată cu fericianură sau cu apă oxigenată, în soluție acidă.

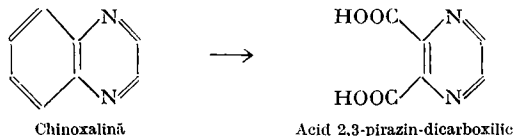
Pirazina (1,4-diazina). Metoda generală pentru obținerea pirazinei și a multor derivați ai ei constă în autocondensarea, în soluție bazică, a unei α-amino-aldehide sau α-amino-cetone, în prezența unui agent oxidant (clorură mercurică, sulfat de cupru, uneori chiar numai oxigenul din aer):



Amino-cetonele necesare acestei sinteze se prepară prin tratarea halogeno-cetonelor corespunzătoare cu amoniac (pag. 361), prin reducerea izonitrozo-cetonelor (I, pag. 577) sau prin reducerea α -amino-acizilor cu amalgam de sodiu (pag. 384), pînă la nivelul aldehidei. Pentru a obține pirazina propriu-zisă se pornește de la acetalul clor-acetaldehidei (pag. 6); amina secundară ce se formează din acest compus și amoniac dă prin hidroliză cu acid clorhidric 2,6-dihidroxi-morfolină, care tratată cu hidroxilamină la rece trece în pirazină (L. Wolff, 1908):

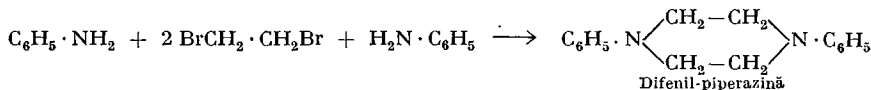


Se mai obțin pirazine prin tratarea 1,2-dicetonelor, cu 1,2-diamine (v. I, pag. 580), urmată de oxidare cu soluție Fehling. Acizii carboxilici din seria pirazinei se prepară prin oxidarea chinoxalinei:

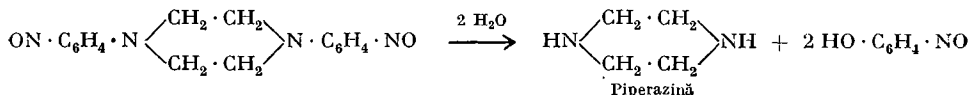


Pirazina (cristale ușor sublimabile; p. t. 57°; p. f. 116°) este o bază slabă (nu înroșește turnesolul), ce formează săruri ușor disociabile cu un singur echivalent de acid. Cu HgCl_2 și AuCl_3 formează complexi greu solubili, caracteristici; de asemenea formează iod-metilati, cu un singur mol de CH_3J . Caracterul aromatic al acestui compus reiese clar din bazicitatea redusă și din rezistența la oxidație.

Piperazina sau *hexahidro-pirazina* (p.t. 104°; p.f. 145°) se obține prin reducerea pirazinei cu sodiu și alcool. Mai ușor se prepară această combinație din produsul de condensare al anilinei cu dibrom-etan:



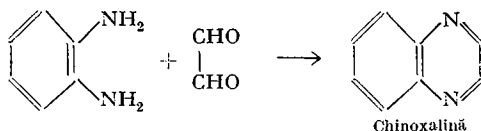
Difenil-piperazina, astfel obținută, se comportă ca o amină terțiară aromatică. Tratată cu acid azotos, ea dă un dinitrozo-derivat, care, fiert cu hidroxid de sodiu, se rupe hidrolic în piperazină și *p*-nitrozo-fenol (v. prepararea dimetil-aminei, I, pag 450):



Piperazina este o bază tare, cu însușirile unei diamine secundare alifatice. Servește ca medicament contra gutei.

Despre *diceto-piperazine*, compuși cu caracter de amide, care iau naștere prin anhidrizarea α -amino-acizilor, sau prin eliminare de alcool din esterii acestor amino-acizi, s-a vorbit în alt loc (pag. 386).

Chinoxalina. *Benzo-pirazina* sau *chinoxalina* se obține prin condensarea glioxalului (sub forma combinației bisulfite) cu *o*-fenilen-diamină :



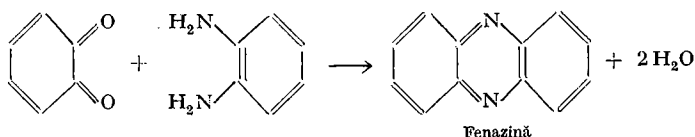
Folosind, în această sinteză, 1,2-dicetone în locul glioxalului se obțin derivați ai chinoxalinei.

Chinoxalina (cristale p. t. 27°; p. f. 229°) este ușor solubilă în apă și în dizolvantii organici.

Inelul chinoxalinic apare în nucleul riboflavinei (vitamina B₂) (v. pag. 776).

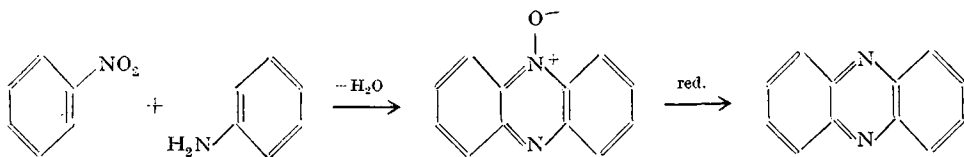
Fenazina. *Dibenzo-pirazina* sau *fenazina* este combinația de bază a coloranților fenazinic precum și a mai multor produși naturali cu proprietăți de antibiotice.

O metodă generală pentru obținerea nucleului fenazinic constă în condensarea ortoquinonelor cu *o*-diamine aromatice :



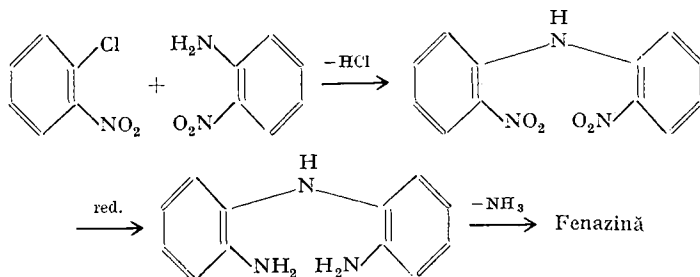
În locul *o*-benzochinonei se folosesc cu succes alte ortoquinone mai ușor accesibile, cum sînt β -naftochinona și fenantren-chinona. Cu derivați N-monoalchilați sau arilați ai *o*-fenilen-diaminei se obțin săruri de fenaziniu.

O altă metodă constă în condensarea unui nitro-derivat cu o amină aromatică, în prezență de hidroxid de sodiu sau mai bine de hidroxid de potasiu, care reacționează chiar la temperatura camerei (A. Wohl, 1901). Alături de fenazină se formează și N-oxidul fenazinei :

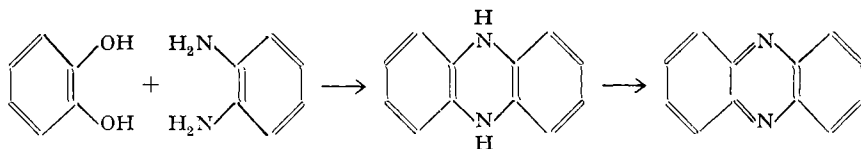


Introducînd substituenți în nucleele reactanților (de ex. grupe CH₃, C₂H₅, OCH₃, Cl, COOH etc.) se obțin fenazine substituite.

Multe sinteze ale derivaților fenazinei pornesc de la derivații ai difenil-aminei obținuți pe diferite căi, de ex. :

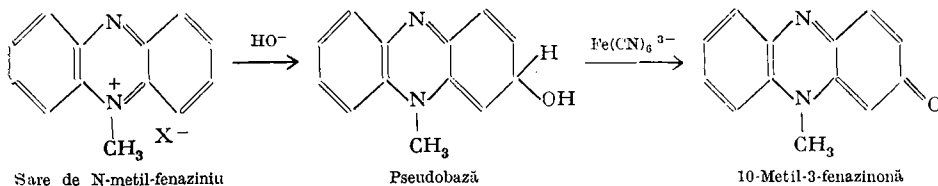


Se obține în sfârșit fenazină și prin încălzirea îndelungată a pirocathinei sau derivaților ei cu derivații ai *o*-fenilen-diaminei. Dihydrofenazinele formate intermediar se dehidrogenează spontan :



Fenazina este un compus deosebit de stabil, cu p. t. 171° și p. f. peste 360°, fără descompunere. După condițiile în care are loc cristalizarea ei, fenazina apare în două forme cristaline, una incoloră, alta gălbuie. Este o bază foarte slabă; se dizolvă în acizi tari concentrați, dând soluții galbene sau roșii, care conțin *săruri de fenaziniu*. Din aceste soluții apa precipită fenazina neschimbată. Fenazina este inertă față de reacții electrophile; ea nu poate fi sulfonată, nitrată și halogenată, decât cu mare greutate. În schimb fenazina reacționează ușor cu reacții nucleofili, după cum se vede din exemplele ce urmează.

Fiind o bază slabă, fenazina reacționează cu agenți de metilare, cum este sulfatul de metil, abia la 100°; se formează *săruri de N-metil-fenaziniu*. Prin oxidarea acestora cu fericianură în mediu alcalic se obține *10-metil-3-fenazinona*, care provine dintr-o pseudobază intermediară. Formarea acesteia din urmă se explică prin efectul de conjugare puternic din cationul de N-metil-fenaziniu (analog celui descris mai sus la cationul de fenotiaziniu; v. pag. 726) ($X^- = CH_3O \cdot SO_3^-$) :



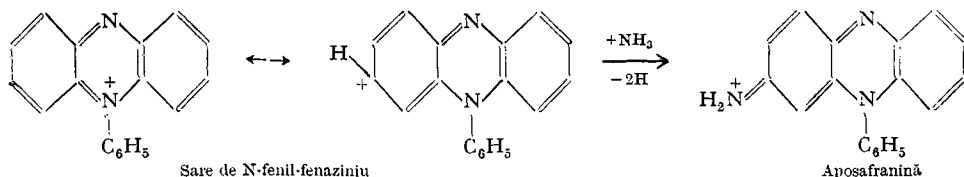
Sare de N-metil-fenaziniu

Pseudobază

10-Metil-3-fenazinonă

Mai importante sînt *sărurile de N-fenil-fenaziniu*, compușii de bază ai coloranților safraninici. Clorura de N-fenil-fenaziniu, poate fi obținută

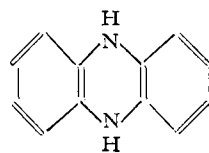
din aposafranină (v. pag. 519), prin diazotare și înlocuirea reductivă a grupei diazo cu hidrogen (Kehrmann). Dacă se tratează clorura de N-fenil-fenaziniu cu amoniac, în soluție apoasă, se formează aposafranină, cei doi atomi de hidrogen eliminați fiind fixați de oxigenul din aer :



Această reacție prin care se introduc grupe auxochrome în nucleul fenazinic este analogă reacțiilor de formare ale indulinelor și nigrosinelor (pag. 521).

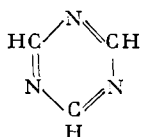
Piocianina, un colorant albastru cu proprietăți antibiotice, produs de *Bacillus pyocyaneus* din unele răni purulente, este semichinona 10-metil-1-fenazinonei (v. formula, pag. 513), izomeră cu 10-metil-3-fenazinona formulată mai sus. *Clororafina*, un alt antibiotic de culoare verde, produs de *Bacillus chloraphis*, este semichinona amidei acidului 1-fenazin-carboxilic.

9,10-Dihidro-fenazina, cristale incolore cu p. t. 212°, se obține prin hidrogenarea fenazinei cu sulfură de amoniu în soluție alcoolică, sau cu ditionit de sodiu în soluție apoasă alcalică. Dihidro-fenazina se oxidează ușor la aer formînd o combinație intens colorată în albastru închis și greu solubilă în alcool. Acest compus cu caracter chinhidronic (*fenazhidrină*) se obține și amestecînd soluțiile unor cantități echimoleculare de fenazină și dihidro-fenazină. Oxidarea 9,10-dihidro-fenazinei cu acid azotic duce la fenazină. De la 9,10-dihidro-fenazină derivă indantrenul (pag. 545) și alți coloranți din aceeași clasă, precum și coloranții fenazinici (pag. 519).

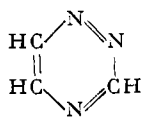


9,10-Dihidro-fenazină

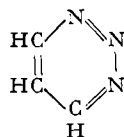
Triazine. Se cunosc derivați ai tuturor celor trei triazine posibile :



1,3,5-Triazină (simetrică)



1,2,4-Triazină (asimetrică)



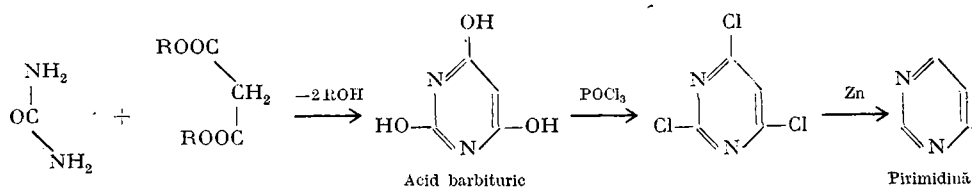
1,2,3-Triazină (vicinală)

1,3,5-Triazina, cristale p.t. 86°, descoperită de curînd (Ch. Grundmann, 1954) este trimerul acidului cianhidric, după cum s-a arătat în alt loc (I, pag. 695). 1,3,5-Triazina este un compus nestabil ce trece ușor, prin hidroliză, în format de amoniu.

Derivații 1,3,5-triazinei sînt însă compuși stabili. Vom menționa 2,4,6-trifenil-1,3,5-triazina sau *kiafenina*, care se obține din benzonitril, prin polimerizare cu acid sulfuric (I, pag. 693), precum și acidul cianuric și derivații săi, clorura de cianuril, melamina etc., despre care s-a vorbit în alt loc (I, pag. 721).

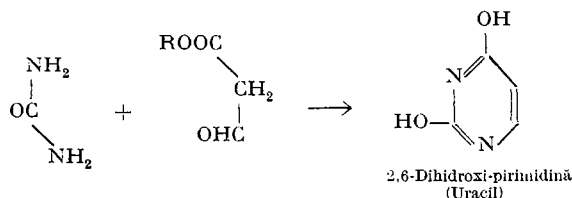
Metode sintetice în grupa pirimidinei. Multe sinteze ale derivaților pirimidinici decurg în două stadii distincte : o reacție de închidere a nucleului pirimidinic și o reacție de înlocuire a substituenților de la nucleu pentru a obține produsul dorit. Ca exemplu poate servi sinteza pirimidinei, expusă mai departe.

1. *a. 2,4,6-Trihidroxi-pirimidina sau acidul barbituric* (pag. 751) se obține condensând ester malonic cu uree, în soluție de etanol conținând etoxid de sodiu (Grimaux, 1879). Acidul barbituric trece, prin tratare cu oxiclorigura de fosfor, în 2,4,6-triclor-pirimidină, care se reduce cu zinc și apă caldă (sau catalitic) la *pirimidină* (Gabriel, 1900) :

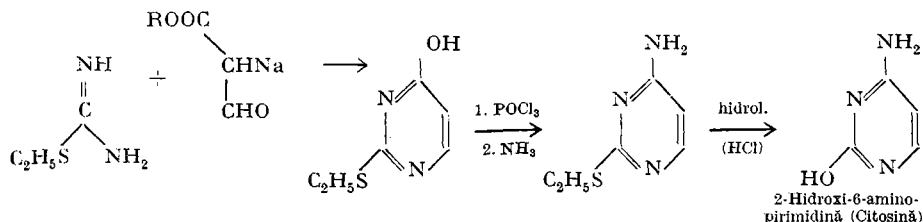


În locul esterului malonic se pot folosi, în sinteze similare, esteri ai acidului cian-acetic, nitrilul malonic, esteri β-cetonici, esteri β-aldehidici (sub formă de compuși sodați), β-dicetone, β-dialdehide etc.; în locul ureei se pot utiliza : tioureea, derivați S-alcilați ai tioureei (I, pag. 712) și amidine (I, pag. 688), obținându-se astfel derivați mult variați ai pirimidinei, după cum rezultă din exemplele ce urmează.

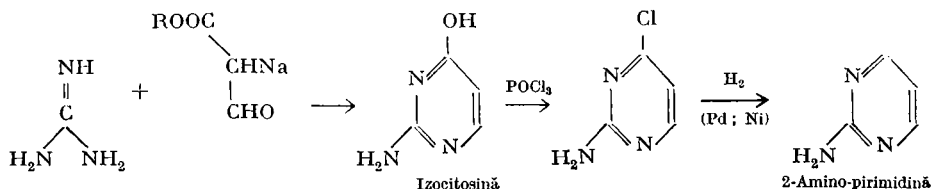
b. 2,6-Dihidroxi-pirimidina sau uracilul se obține ușor prin condensarea ureei cu acid malic, în prezența acidului sulfuric fumans. Intermediar se formează monoaldehida malonică (acidul formil-acetic, nestabil, v. pag. 685) :



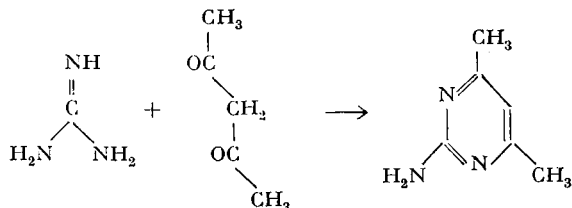
c. 2-Hidroxi-6-amino-pirimidina sau citosina se obține pornind de la esterul formil-acetic sodat (pag. 56) și S-etil-tiouree (Wheeler, 1903) :



d. *2-Amino-pirimidina* (un intermediar în fabricarea sulfadiazinei, v. pag. 462) se obține prin mai multe metode¹⁾, care toate utilizează guanidina (I, pag. 722) ca punct de plecare, de ex. :



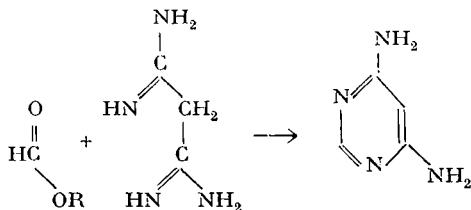
e. Prin înlocuirea esterului formil-acetic în sinteza de mai sus cu ester acetil-acetic, se obține *2-amino-4-metil-pirimidina*, în timp ce condensarea guanidinei cu acetil-acetonă duce la *2-amino-4,6-dimetil-pirimidină* :



Ambii acești compuși servesc în sinteze de sulfamide.

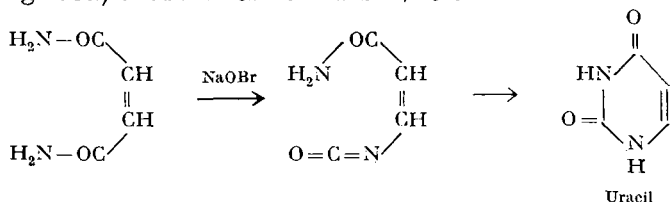
O importantă sinteză a 4-amino-uracilului, după W. Traube, va fi descrisă mai departe (pag. 758).

2. *4,6-Diamino-pirimidină* se obține din diamidina acidului malonic și formiat de etil (Todd, 1943) :



Compusul acesta este folosit în sinteze de nucleoside (v. pag. 766).

3. Următoarea sinteză a uracilului se bazează pe degradarea Hofmann (I, pag. 684) a diamidei acidului maleic :



¹⁾ v. citatul de la pag. 432.

4. Așa-numitele *cianalchine*, care se obțin prin polimerizarea nitrililor acizilor monocarboxilici cu etoxid de sodiu, sînt 2,4-dialchil-6-amino-pirimidina (v. formula, I, pag. 693).

Însușiri și structură. *Pirimidina* este un compus stabil, incolor (p. t. 22,5°; p. f. 124°), ușor solubil în apă, cu reacție neutră; cu acizii tari formează însă săruri.

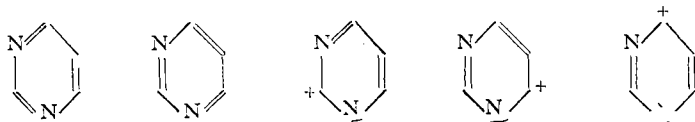
Comportarea chimică a pirimidinei poate fi rezumată (după B. Lythgoe, 1949) în următoarele trei reguli:

1. Derivații simpli ai pirimidinei (substituiți la nucleu cu grupe alchil, aril, halogen și nitro, dar nu cu grupe hidroxil sau amino) au caracter aromatic și se comportă asemănător piridinei.

2. Comportarea substituenților legați de nucleul pirimidinic variază mult cu poziția lor: în poziția 5, substituenții reacționează, în linii largi, la fel ca atunci cînd sînt legați de un nucleu aromatic; în pozițiile 2,4 și 6 (cele trei poziții vecine cu atomii de azot) se observă abateri considerabile de la această comportare. Aceste deosebiri sînt comparabile cu acelea dintre izomerii β și α - γ , în seria piridinei (pag. 705).

3. Caracterul aromatic, menționat în regula 1, scade progresiv pe măsură ce se introduce grupe OH sau NH₂ în pozițiile 2,4 și 6. Astfel, în timp ce derivații simpli ai pirimidinei (definiți în regula 1) sînt foarte rezistenți față de substituțiile electrophile, derivații ce conțin grupe OH și NH₂ în pozițiile 2,4 și 6, cum sînt uracilul și acidul barbituric, sînt sensibili față de reacțanții electrophili chiar slabi, de ex. cupleză cu săruri de diazoniu în poziția 5.

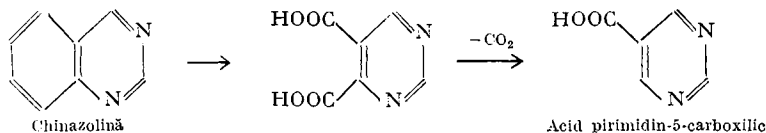
Din cauza caracterului lor electronegativ, atomii de azot determină o scădere generală a densității de electroni la grupele CH din întregul nucleu pirimidinic și o scădere mărită a densității de electroni în pozițiile 2,4 și 6, după cum se vede din următoarele scheme de valență care reprezintă repartiția electronilor în acest sistem (comparați cu piridina, pag. 590 și 702):



Din cauza densității de electroni scăzute din nucleu, substituția electrophilă decurge greu, la fel ca în piridină, și de fapt nu se cunosc reacții de nitrare și halogenare decît la derivații conținînd, legate de nucleu, grupe OH sau NH₂. În cazurile cînd substituția electrophilă este posibilă, ea are loc numai în poziția 5, poziția cea mai puțin sărăcită în electroni. Pe de altă parte, ca și piridina, pirimidina este accesibilă atacului cu reacțanți nucleofili: astfel, cu amidură de sodiu se obține 4-amino-pirimidina (reacție Cicibabin, pag. 704).

Caracterul aromatic al nucleului pirimidinic se manifestă și prin marea sa rezistență față de permanganat (reactant electrophil). La oxidarea chinazolinei este atacat nucleul benzenic, obținîndu-se *acidul pirimidin-4,5-dicarboxilic*, care trece prin încălzire în *acidul pirimidin-5-carboxilic*.

Decarboxilarea se produce deci cel mai ușor în poziția cea mai săracă în electroni a nucleului (comparați cu decarboxilarea acidului chinolinic, pag. 712):



Substituenții legați de nucleu în pozițiile 2, 4 și 6 sînt mult mai reactivi decît în poziția 5. Astfel grupele Cl, OC_2H_5 , și SC_2H_5 , din pozițiile 2, 4 sau 6 pot fi înlocuite cu OH sau NH_2 , prin hidroliză (acidă) sau amonoliză (cu NH_3 în etanol). Reacțiile a ceea (în special reacțiile de înlocuire ale clorului din clor-pirimidine, ușor de obținut din hidroxi-pirimidine și $POCl_3$) sînt de mare utilitate în sintezele pirimidinelor mai complicate.

Grupele metil în pozițiile 2, 4 și 6 se condensează cu benzaldehidă, în prezență de $ZnCl_2$, dînd stiril-pirimidine (la fel ca picolinele, v. pag. 710).

Grupa SH din poziția 2 se poate înlocui cu H, prin tratare cu apă oxigenată. Se produce probabil oxidare la grupa sulfonică, urmată de eliminarea acestei grupe prin hidroliză.

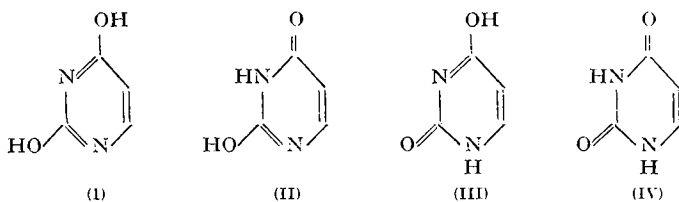
Comportarea hidroxi- și amino-pirimidinelor. Din cauza importanței lor ca produși naturali, hidroxi-pirimidinele au fost cercetate mult mai intens și sînt cunoscute mult mai bine decît pirimidinele simple.

Derivații pirimidinei cu grupe OH în pozițiile 2, 4 sau 6 se deosebesc de pirimidinele simple (alchil- sau halogeno-pirimidine) prin faptul că sînt nevolatili, insolubili în dizolvanți organici, dar sînt în schimb solubili în apă. Punctele lor de topire sînt neobișnuit de ridicate (peste 300°) și, din cauza aceasta, necaracteristice. Proprietățile acestea indică existența unor legături de hidrogen puternice între molecule, favorizate de repartiția avansată a electronilor în sensul unor structuri amfionice, cum sînt cele reprezentate prin formulele (V) și (VI) de mai jos. Amino-pirimidinele sînt mai ușor solubile în alcool și mai volatile decît hidroxi-pirimidinele (azotul fiind mai puțin electronegativ decît oxigenul).

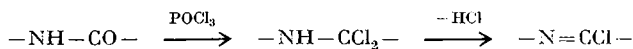
Derivații pirimidinei cu grupe OH în pozițiile 2, 4 sau 6 nu arată, în general, comportarea unor fenoli; de ex. nu dau reacția cu clorura ferică. (5-Hidroxi-pirimidina care, conform teoriei expuse mai sus, ar trebui să se comporte ca un fenol, nu a fost încă sintetizată.)

Pirimidinele cu grupe NH_2 în pozițiile 2, 4 sau 6 arată de asemenea o comportare anormală. Ele nu pot fi acilate decît cu mare greutate și nu pot fi deaminate cu acid azotos decît încet și fără să fie posibilă izolarea intermediară a unei sări de diazoniu. De asemenea grupele NH_2 din pozițiile 2, 4 sau 6 pot fi înlocuite cu grupe OH, prin hidroliză acidă; grupa NH_2 arată însă o comportare „normală”, cînd se află în poziția 5.

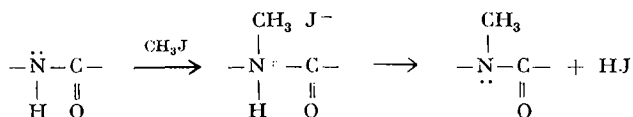
Încă de mult s-a recunoscut, la hidroxi-pirimidine și la alți compuși din această clasă, *tautomerie „lactam-lactimă”*. Astfel, 2,6-dihidroxi-pirimidina sau *uracilul* ar putea avea una din următoarele patru formule :



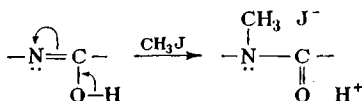
S-a încercat, în perioada clasică, să se hotărască între aceste formule pe baza reacțiilor chimice. Astfel, din faptul că uracilul trece prin tratare cu oxiclorigură de fosfor în 2,6-diclor-pirimidină s-a presupus că el are structura (I). Nu este însă exclus un mecanism în care ar reacționa forma lactamică (amidică, v. I, pag. 687) :



Prin metilare, atît cu iodură de metil cit și cu diazo-metan, grupa CH_3 se leagă de obicei de azot. S-a interpretat această reacție în favoarea formelor lactamice (cu grupe NH) :



Nici un fapt experimental nu exclude însă un mecanism de felul (v. pag. 87) :

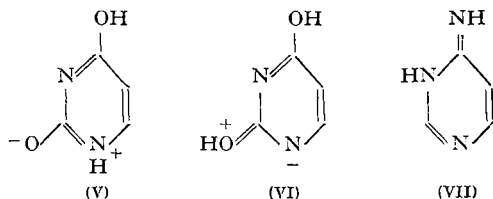


În clasa tautomerilor ceto-enolici se întîmplă în multe cazuri ca substanța, în stare solidă, să fie, fie forma cetonică, fie forma enolică pură, în timp ce în soluție se stabilește un echilibru între cele două forme (pag. 63). Lipsesc indicii pentru o comportare similară a tautomerilor lactam-lactimici. De asemenea nu se cunoaște, în clasa aceasta, o metodă analogă metodei lui K. H. Meyer pentru dozarea formelor enolice în prezența formelor cetonice (pag. 65). Pe bază de reacții chimice nu este deci posibil să se aleagă între formele lactamice și lactimice.

În alte cazuri de tautomerie s-a ajuns la bune rezultate prin folosirea spectroscopiei în ultraviolet (v. de ex. tautomeria chinon-oximelor, pag. 495). Aplicîndu-se această metodă la uracil s-a constatat că spectrul acestui compus este diferit de al 2,6-diclor- și de al 2,6-dietoxi-pirimidinei. Se exclude deci formula (I) de mai sus. Spectrul uracilului diferă apoi și de al 6-metoxi-3-metil-uracilului ; acesta derivă de la formula (III), care de asemenea se exclude. Spectrul uracilului mai diferă în sfîrșit, de al 3-metil și de al 1,3-dimetil-uracilului. Ac ști compuși au spectre identice ; ultimul dintre ei derivă cu siguranță, iar primul cu mare probabilitate de la formula (IV). Deci și această formulă se elimină. Uracilul are același spectru ca 1-metil-uracilul, în care pozițiile 1 și 6 sînt în forma lactamică. De aici rezultă că uracilul corespunde formulei (II) (Austin, 1934).

Împotriva acestei concluzii se ridică însă o obiecție de principiu, și anume : spectrul ultraviolet este determinat numai de repartiția electronilor π , nu și de pozițiile atomilor în moleculă. Hidroxi-pirimidinele, printre care și uracilul, sînt însă hibridi de rezonanță la care contribuie numeroase structuri, cu sarcini despărțite. Printre acestea se află, de ex., și structuri

de tipul (V), cu repartitia electronilor ca in (I), dar cu asezarea atomilor ca in (III), sau structuri de tipul (VI), cu repartitia electronilor ca in (III), dar cu asezarea atomilor ca in (I).



Cum contribuția acestor structuri și ale altora similare, la repartitia electronilor în moleculă, nu este cunoscută, spectrele ultraviolete nu dau în acest caz indicații certe cu privire la poziția atomilor de hidrogen în moleculă. O soluție a acestei probleme este posibilă cu ajutorul spectrelor infraroșii și a spectrelor de rezonanță nucleară.

Despre structura acidului barbituric v. mai departe (pag. 751).

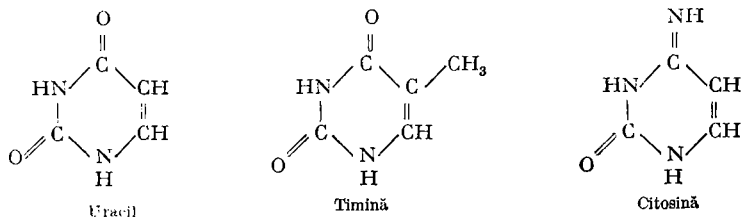
În formularea curentă a reacțiilor chimice ale hidroxi-pirimidinelor și ale compușilor înrudiți cu ele, se utilizează, după împrejurări, fie formule de tipul (I), fie de tipul (IV), fără a li se atribui însă o semnificație precisă în ce privește poziția atomilor de hidrogen caracteristici sau repartitia electronilor.

Prin eliminarea unui proton din molecula unei hidroxi-pirimidine (indiferent dacă această eliminare se produce la grupa OH a formei lactimice sau la grupa NH a formei lactamice) se obține un anion (aceiași în ambele cazuri) cu posibilități de conjugare mărite; din cauza aceasta hidroxi-pirimidinele au caracter acid. Introducerea unei grupe NH₂, pe de altă parte, mărește bazicitatea moleculei. Astfel, 2-hidroxi-pirimidina este amfoteră; uracilul nu este bazic, iar citosina are proprietăți bazice pronunțate.

Introducerea de grupe OH sau NH₂, în pozițiile 2, 4 sau 6, mărește densitatea de electroni din nucleu, făcând de ex. posibilă substituția electrofilă (halogenare, nitrare, nitrozare și clorometilare). În compuși cu trei grupe OH, cum este acidul barbituric, caracterul aromatic este pierdut, într-o mare măsură, de ex. dispăre rezistența față de agenții oxidanți, iar în alți derivați se produc aditii la dubla legătură din poziția 4,5. Faptul că derivații 4-amino-pirimidinei nu dau unele reacții normale ale grupeii NH₂ (de ex. nu formează N-glicozide cu aldoze) a fost explicat prin tendința acestor compuși de a reacționa în formă iminică (VII).

Vom descrie, în cele ce urmează, cîțiva reprezentanți mai importanți ai clasei pirimidinelor.

Uracilul și derivații săi. Un interes⁷ deosebit, prin faptul că sînt produși normali de degradare ai acizilor nucleici (Kossel, 1900), prezintă următorii trei derivați pirimidinici :

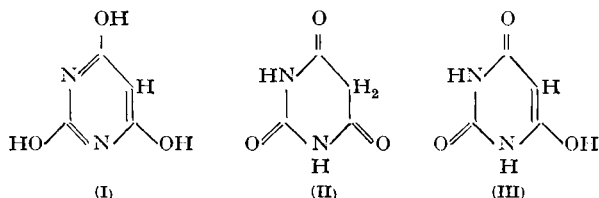


Uracilul (2,4-dihidroxi-pirimidina sau 2,4-diceto-tetrahidro-pirimidina; v. tautomeria uracilului, pag. 749) formează cristale incolore, cu p. t. 338°, solubile în apă. Structura uracilului și a celorlalți compuși de mai sus a fost stabilită prin sinteze. Uracilul se obține ușor, prin sinteză, din uree și acid malic, în prezența acidului sulfuric (v. pag. 745). Sub acțiunea acidului azotic concentrat, uracilul trece în 5-nitro-uracil, utilizat în diferite sinteze.

Citosina (2-hidroxi-4-amino-pirimidina sau 2-ceto-4-imino-tetrahidro-pirimidina) se transformă sub acțiunea acidului azotos în uracil. O sinteză a citosinei a fost formulată mai sus (pag. 745).

Despre rolul uracilului și al derivaților săi în structura acizilor nucleici va fi vorba mai departe (pag. 764).

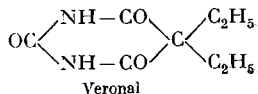
Acidul barbituric și derivații săi. *Acidul barbituric*, 2,4,6-trihidroxi-pirimidina (I) sau în forma tautomeră 2,4,6-triceto-hexahidro-pirimidina (II), poate fi considerat ca *ureida ciclică a acidului malonic* sau *malonil-ureea*.



Acidul barbituric (obținut de Baeyer, 1864, pe cale indirectă din alo-xan) se prepară prin sinteză, în modul indicat înainte (pag. 745). Acidul barbituric se dizolvă ușor în apă caldă, greu în apă rece. Încălzit la temperatură înaltă, se descompune fără a se topi. Prin hidroliză cu baze, acidul barbituric se desface în acid malonic, bioxid de carbon și amoniac. Reacția aceasta este o indicație pentru caracterul nearomatic al acestui compus. În schimb grupa CH_2 din poziția 5 (formula II) se bucură de o mare reactivitate, comparabilă cu aceea a grupei CH_2 din esterul malonic. Astfel, prin acțiunea acidului azotos, această grupă se nitrozează, obținându-se *acidul 5-izonitrozo-barbituric* sau *acidul violuric* (pag. 757).

Acidul barbituric este un acid de 5–6 ori mai tare decât acidul acetic ($K_a = 10,5 \cdot 10^{-5}$). De asemenea acidul 5-etil-barbituric este un acid tare ($K_a = 3,8 \cdot 10^5$), în timp ce acidul 5,5-dietil-barbituric este un acid mult mai slab ($K_a = 3,7 \cdot 10^{-8}$). Rezultă din aceste date că aciditatea acidului barbituric este determinată de existența unui atom de hidrogen la atomul de carbon din poziția 5, în timp ce în acidul 5,5-dietil-barbituric (intocmai ca și în acidul parabanic, pag. 667) aciditatea depinde numai de grupele NH. Spre a explica aceste deosebiri de aciditate se admite că acidul barbituric are forma enolică (III), acidul 5,5-dietil-barbituric neputînd deriva firește decât de la formula (II).

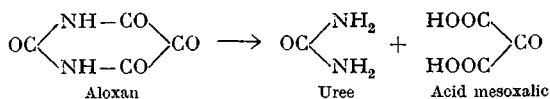
Acidul 5,5-dietil-barbituric sau *veronalul* (E. Fischer și von Mering, 1903), un hipnotic mult utilizat, se obține prin condensarea esterului acidului dietil-malonic, cu uree, în soluție etanolică de etoxid de sodiu. Sarea de sodiu a veronalului are de asemenea utilizări în medicină. *Acidul 5-etil-5-fenil-barbituric* sau *luminatul*, un alt hipnotic și sedativ



de mare valoare, se prepară în mod similar, pornindu-se de la esterul acidului fenil-etil-malonic.

Aloxanul și compuși înrudiți. Compusul cel mai bogat în oxigen din această serie, *tetraceto-hexahidro-pirimidina*, a fost descoperit pe la începutul secolului trecut și a fost mult studiat în epoca inițială a dezvoltării chimiei organice (Liebig și Wöhler, 1838).

Aloxanul se obține prin oxidarea acidului uric cu acid azotic, cu clor sau cu brom. Reacția aceasta este și astăzi cea mai comodă metodă de preparare. Structura aloxanului rezultă din reacția de hidroliză :

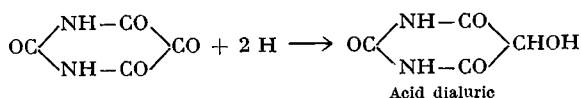


Aloxanul este deci ureida ciclică a acidului mesoxalic.

Aloxanul se dizolvă foarte ușor în apă și cristalizează din aceasta cu patru molecule de apă, dintre care trei se îndepărtează ușor la încălzire, și sînt probabil molecule de apă de cristalizare, iar a patra nu părăsește molecula decît în vid înalt, la 200°. Se admite că această moleculă de apă din urmă este legată chimic, la fel ca în acidul mesoxalic (pag. 51). În stare anhidră, aloxanul apare în formă de cristale galben-verzui (obținute prin sublimare; p.t. 256°). Acestea se combină laom cu apa, devenind incolore; la fel se adăunează și alcoolii.

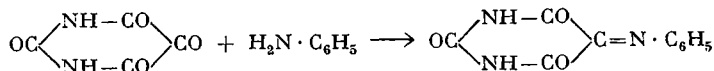
Aloxanul este o substanță reactivă. Se reduce ușor și, prin urmăre, este un agent oxidant; pune în libertate iod din iodura de potasiu și oxidează albul de indigo (pag. 651), dînd indigo.

Prin reducere energetică, aloxanul trece în *acidul dialuric* :



Prin reducere mai blîndă se obține o combinație moleculară a acidului dialuric cu aloxanul, *aloxantina* (v. pag. 753).

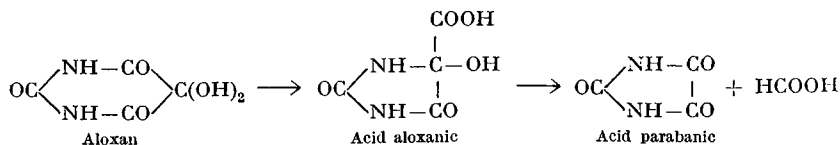
Grupa carbonilică din poziția 5, a aloxanului, este deosebit de reactivă; ea dă naștere unei oxime și reacționează ușor cu aminele, formînd combinații de tipul bazelor Schiff (azometine) colorate :



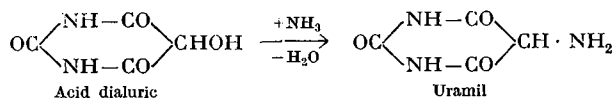
Această grupă carbonilică se condensează, de asemenea, cu cetone, cum este acetofenona, dînd produși de tip aldolic.

La fierberea soluției apoase (și chiar la conservare în stare cristalizată), aloxanul suferă o curioasă reacție de oxido-reducere prin care se formează aloxantiuă, acid parabanic (v. pag. 667) și bioxid de carbon. În această reacție se produce întîi o transpoziție benzilică (I, pag. 579) a aloxanului. Hidroxi-acidul, numit *acid aloxanic*, care se for-

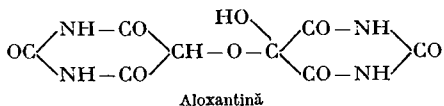
amează astfel, elimină apoi acid formic (v. pag. 110) trecînd în *acid parabanic*. Acidul formic reduce, în stîrș t, o moleculă de aloxan în aloxantină :



Acidul dialuric, menționat mai sus, este acidul 5-hidroxi-barbituric sau ureida acidului tartronic (pag.114). Grupa alcoolică a acestei combinații se bucură de o mare reactivitate ; prin încălzire cu o soluție de clorură de amoniu, se formează *uramilul* :



Aloxantina este un produs de adiție, cristalizat, greu solubil, al unei molecule de aloxan, cu o moleculă de acid dialuric. Modul de legătură al celor două componente nu este bine cunoscut ; i se atribuie structura unui semiacetal :



Legătura dintre aloxan și acidul dialuric este slabă. În soluție apoasă, aloxantina este în parte disociată, ascultînd de legea maselor.

Aloxantina se formează și prin reducerea blîndă (de ex. cu sulfură de amoniu) a aloxanului, sau prin oxidarea acidului uric în anumite condiții. Interesantă este apariția aloxantinei în unele plante, de ex. în bob și în mazărice.

Prin tratare cu amoniac aloxantina se transformă într-un compus roșu-purpuriu, numit *murexid*. Reacția servește pentru recunoașterea purinelor, care întii se oxidează cu acid azotic diluat, pînă la aloxantină.

Aneurina sau tiamina (vitamina B₁) și cocarboxilaza. Așa-numitu *complex al vitaminelor B* cuprinde o grupă de substanțe importante pentru fiziologia animală : inozita, biotina, amida acidului nicotinic, piridoxina, acidul pantotenic, acidul folic, vitamina B₁, ce urmează a fi descrisă aici, și vitamina B₂ (v. pag. 776). După cum s-a mai spus (pag. 277), substanțele acestea nu sînt înrudite chimic, singura lor proprietate comună fiind solubilitatea în apă.

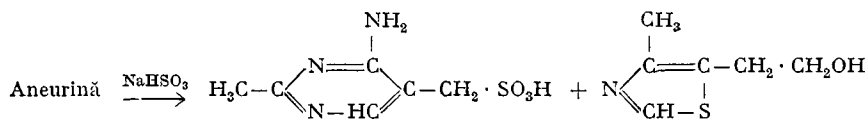
Cercetarea vitaminelor B își are originea în încercările de a combate o maladie răspîndită înainte în Asia orientală, numită *beri-beri*. Încă din anul 1882 Tokaki a observat că simptomele acestei maladii apar la pacienții a căror hrană exclusivă este orezul decorticat. Maladia se manifestă, între altele, prin tulburări nervoase (polineurită), prin tulburări ale funcțiunii inimii și prin afecțiuni ale pielii. Simptome similare pot fi produse și experimental, la animale (găini, porumbei sau șoareci), prin hrănirea lor cu orez decorticat. La animalele tinere, supuse acestui regim, se observă și o încetare a creșterii. Îmbolnăvirea aceasta se vindecă printr-o substanță care se găsește, în foarte mici cantități, în învelișul argintiu al bobului de orez. Îmbolnăvirea este deci

o avitaminoză, iar vitamina respectivă s-a numit vitamina B. Ea se găsește în legumele verzi, în drojdia de bere, în mușchii și în organele animalelor.

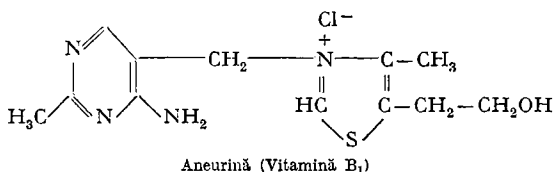
S-a descoperit mai târziu că vitamina B nu este o substanță unitară, ci un amestec de mai multe combinații, deosebindu-se prin rezistența lor față de agenții fizici. Așa de ex., dacă se încălzește la 120°, sub presiune, un extract conținând un amestec de vitamine B, acest extract pierde acțiunea sa curativă față de polineurită, dar își păstrează pe aceea față de încetarea creșterii. Lumina ultravioletă distruge dimpotrivă activitatea față de creștere, dar se păstrează cea anti-neuritică. Extractul conține, prin urmare, cel puțin două substanțe active: o vitamină anti-neuritică sau vitamina B₁ și o vitamină a creșterii, vitamina B₂. S-a stabilit mai târziu că acest amestec, numit curent „complexul vitaminei B”, conține în realitate cel puțin opt vitamine.

Vitamina B₁, numită și *aneurină* sau *tiamină*, a fost izolată cristalizată de B. C. Jansen (1926) din tărâța orezului și mai târziu, de A. Windaus, din drojdie. Compusul acesta este mult răspândit, în concentrație mică, în vegetale și țesuturile animale.

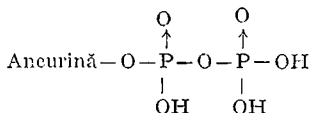
Cunoașterea structurii vitaminei B₁ o datorim lucrărilor lui A. Windaus și R. R. Williams. Prin tratare cu sulfid acid de sodiu se produce o curioasă rupere a moleculei, într-un acid sulfonic al 2,5-dimetil-4-aminopirimidinei și 4-metil-5-hidroxi-etil-tiazol :



Sinteza aneurinei a fost realizată pe mai multe căi (independent de Williams, Andersag, Westphal și Grewe) și se efectuează astăzi industrial pe scară mare¹⁾. Aneurina este o sare (cuaternară) de tiazoliu, cu formula :



Aneurina servește organismului animal pentru sinteza unei importante coenzime, *cocarboxilaza*. Aceasta a fost izolată în stare cristalizată, din drojdia de bere, și s-a dovedit că ea este esterul aneurinei, cu acidul pirofosforic, la grupa de alcool primar (K. Lohmann, 1937) :

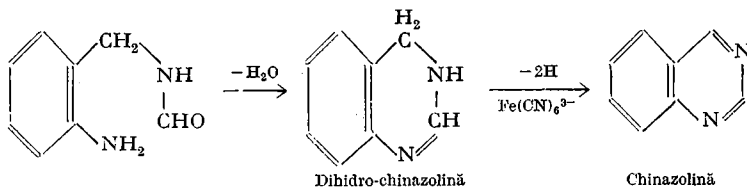


Cocarboxilaza este coenzima reacției de decarboxilare a acidului piruvic, una din reacțiile intermediare ale fermentației alcoolice ce duce la acetaldehidă și bioxid de carbon (pag. 254). Enzima (proteina specifică a) reacției de decarboxilare a acidului piruvic, *carboxilaza*, se găsește de asemenea în drojdie (alături de ioni de magneziu, necesari reacției). Cocarboxilaza mai cata-

¹⁾ v. nota pag. 464.

lizează și altă reacție a acidului piruvic, anume transformarea dehidrogenantă a acestuia în acid acetic și bioxid de carbon (v. pag. 259). Pentru efectuarea acestei reacții, cocarboxilaza are nevoie de o altă enzimă : *oxidaza acidului piruvic*. Numele de cocarboxilază este deci impropriu ; cocarboxilaza este de fapt o coenzimă specifică a acidului piruvic în multe reacții ale sale ; în fiecare din aceste reacții intervine însă o altă enzimă. Drojdia nu conține enzima numită oxidază piruvică, iar țesuturile animale nu conțin carboxilază ; așa se explică faptul că degradarea hexozelor ia un curs diferit în drojdie și în celele animalelor superioare (pag. 257). Organismele animale nu pot sintetiza aneurină (care este deci o vitamină pentru aceste organisme) dar pot transforma aneurina în pirofosfatul ei. Când lips ște vitamina B₁ din hrană se observă o creștere mare a acidului piruvic în țesuturi ; o serie de reacții producătoare de energie sînt inhibitate și apar simptomele avitaminozei B₁, menționate mai sus.

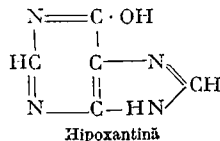
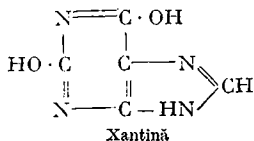
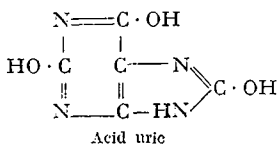
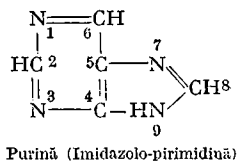
Grupa chinazolinei. *Benzo-pirimidina* sau *chinazolina*, izomeră cu cinolina, ftalazina (pag. 738) și chinoxalina (pag.741), este compusul de bază al alcaloidului vasicina. Chinazolinele se obțin sintetic prin mai multe metode, de ex. din N-formil-o-nitro-benzil-amină, respectiv din amina rezultată prin reducerea acesteia :



Chinazolina (p.t. 48°, p.f. 243°) este un compus incolor, stabil, cu caracter bazic, ce adăunează iodură de metil. Prin reducere cu sodiu și alcool trece în dihidro-chinazolină, iar cu o soluție de acid cronic în acid acetic suferă oxidare la grupa CH vecină cu inelul benzenic, dînd 4-hidroxi-chinazolina (4-ceto-dihidro-chinazolina).

4. GRUPA PURINEI

Grupa purinei cuprinde produși naturali, care nu sînt mai puțin importanți pentru fiziologia animală și vegetală decît monozaharidele sau amino-acizii. O amino-purină, *adenina*, și o hidroxi-amino-purină, *guanina*, sînt componente ale *acizilor nucleici*, compuși macromoleculari ce nu lipsesc din nici o celulă vie. Prin desaminarea și oxidarea biologică a adeninei și guaninei se formează trei hidroxi-purine : *acidul uric*, *xantina* și *hipoxantina*, de asemenea mult răspîndite în natură. De la adenină, în sfîrșit, derivă o grupă de compuși de cea mai mare importanță : *acidul adenosin-trifosforic*, *codehidrazele* și *diaforazele*.



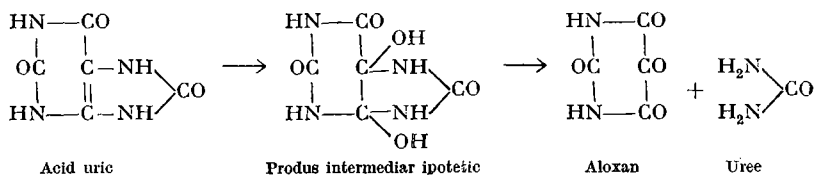
Acidul uric a fost descoperit de Scheele (1776), în pietre din vesicula urinară și a fost cercetat, alături de alte purine, de Liebig și Wöhler (1837), de Baeyer (1863) și în sfârșit de Emil Fischer (începînd din 1881). *Purina*, compusul de bază al întregii grupe, a fost obținută din acid uric (v. pag. 760), de E. Fischer (1899), dar se găsește și în natură (v. pag. 761).

Purina, după cum se vede din formula de mai sus, conține un sistem biciclic condensat, compus dintr-un inel pirimidinic și un inel imidazolic. Întocmai ca pirimidina și imidazolul, purina are caracter aromatic (v. pag. 747); acest caracter este însă mult atenuat în hidroxi-purine și în amino-purine, așa cum s-a arătat mai sus la hidroxi-pirimidine.

Tautomeria lactam-lactimă, discutată la pirimidine (pag. 749), se manifestă în mod similar și la purine. De aceea, alăturata formulare lactamică, de ex. pentru acidul uric, este justificată în aceeași măsură ca formularea lactimică, folosită mai sus. Cercetări recente ale spectrelor infraroșii și ultraviolete ale hidroxi-purinelor duc la concluzia că acestea au structura $-\text{CO}-\text{NH}-$ (Brown și Mason, 1957), în timp ce examinarea adeninei, printr-o metodă Fourier perfecționată care permite determinarea poziției atomilor de hidrogen, a arătat că acest compus are structură aromatică (cu grupe NH_2) ca în formula de la pag. 760 (W. Cochran, 1951).

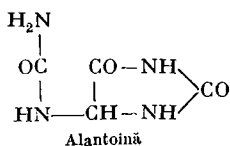
Pe de altă parte, datorită tautomeriei azolilor (pag. 664), locul atomului de hidrogen rămîne nehotărît între pozițiile 7 și 9. (În mod arbitrar se atribuie, în această carte, atomului de hidrogen imidazolic poziția 9 și, în consecință, se scrie dubla legătură între pozițiile 7 și 8, prin analogie cu formulele nucleosidelor, v. pag. 765).

Degradarea oxidativă a acidului uric. La stabilirea structurii acidului uric au servit reacții de oxidare. În soluție acidă, cu acid azotic sau cu clorat de potasiu și acid clorhidric, se formează *aloxan* :

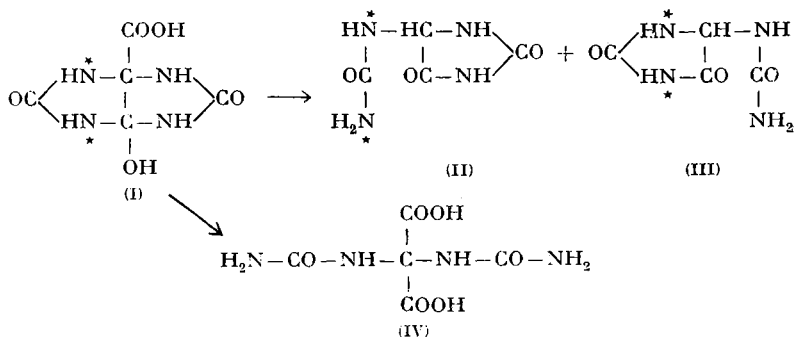


După cum se vede, la oxidarea în mediu acid, se păstrează inelul pirimidinic și se rupe cel imidazolic. Intermediar se admite formarea unui glicol, a cărei moleculă se rupe apoi.

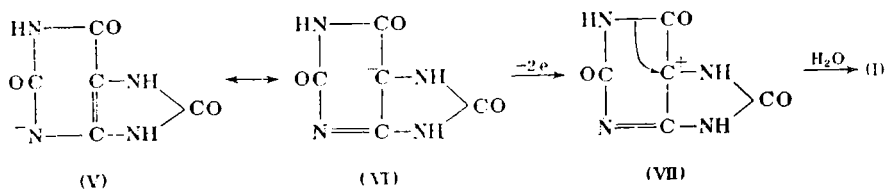
Prin oxidare cu permanganat, în mediu neutru sau alcalic, se obține *alantoină*, un derivat al hidantoiniei (pag. 666), cu inel imidazolic. În aparență se deschide inelul pirimidinic și se conservă inelul imidazolic. Mecanismul de reacție este însă mai complicat.



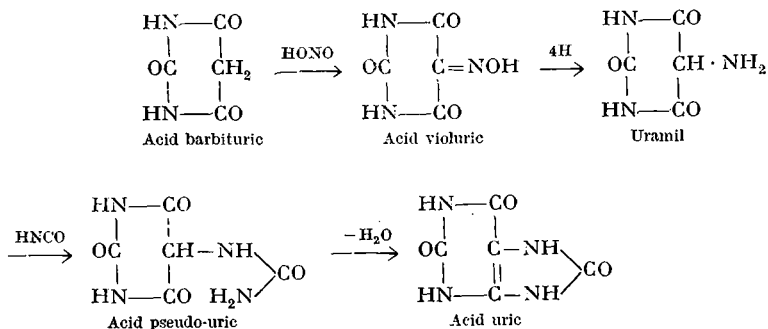
Încă de mult s-a admis (Behrend, 1904) că, intermediar în reacția ce duce la alantoină, se formează un hidroxi-acid (I), ce nu a putut fi izolat decît sub forma sării de argint. Apariția acestui intermediar a fost bănuită din cauza formării unui alt produs de reacție, alături de alantoină, atunci cînd se schimbă puțin condițiile de reacție; acest compus este *acidul uroxanic* sau *acid diureido-malonic* (IV). Formarea intermediarului (I) a fost dovedită exact mai tîrziu, pornindu-se de la un acid uric marcat cu ^{15}N în pozițiile 1 și 3. Cum (I) are structură simetrică, cele două inele imidazolice se deschid cu egală probabilitate și într-adevăr, alantoina obținută (II și III) conține azotul izotopic uniform repartizat în catena laterală și în inelul imidazolic (Cavalieri, Brown, 1948):



Aceste rezultate au fost confirmate prin studii cu acid uric marcat cu ^{14}C . Formarea intermediarului (I) se explică probabil în modul următor: anionul acidului uric (V) ia parte la reacția de oxidare în forma sa mezomeră (VI); el pierde întîi doi electroni și dă cationul (VII), care adăunează apă și trece, printr-o transpoziție de tip Wagner-Meerwein, în compusul (I)

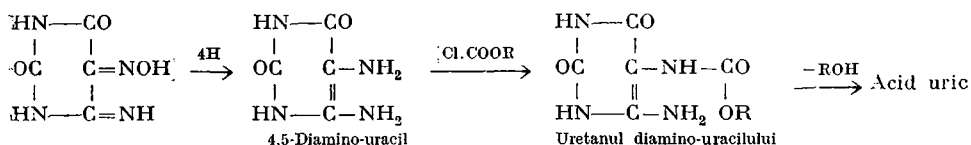
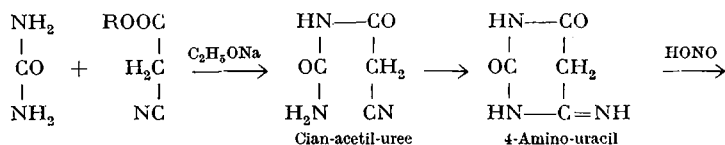


Sinteze. 1. O veche sinteză a acidului uric pornește de la acidul barbituric și trece prin următoarele stadii, ușor de înțeles:

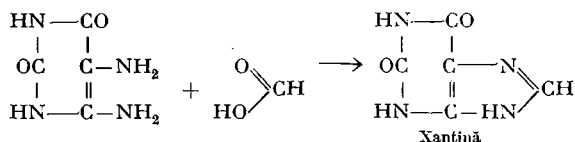


Acidul pseudo-uric a fost obținut de Baeyer (1863), dar închiderea ciclului imidazolic a fost realizată abia de E. Fischer (1895), prin topire cu acid oxalic sau încălzire cu acid clorhidric.

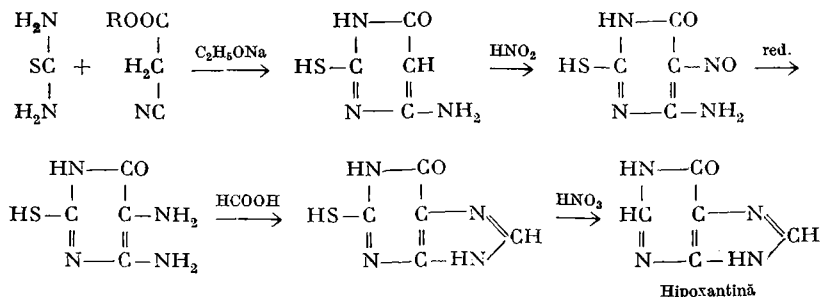
2. Sinteza nucleului purinic după W. Traube (1900) este deosebit de importantă fiindcă poate fi adaptată obținerii unui mare număr de derivați. Se condensează întâi uree cu esterul acidului cian-acetic, în prezență de etoxid de sodiu; produsul obținut se ciclizează cu alcalii, se nitrozează și se reduce, obținându-se 4,5-diamino-uracil. Pentru a obține acidul uric, diamino-uracilul se condensează cu cloroformiat de etil ($R = C_2H_5$):



3. Dacă se condensează 4,5-diamino-uracilul cu acid formic, se obține un formil-derivat a cărui sare de sodiu trece prin încălzire în *xantină*:



4. Prin condensarea tioureei cu ester cian-acetic se formează 2-tio-4-amino-6-hidroxi-pirimidina, care se transformă, pe calea indicată mai jos, într-o tio-hidroxi-purină. Eliminarea oxidativă a grupei SH duce la *hipoxantină*:

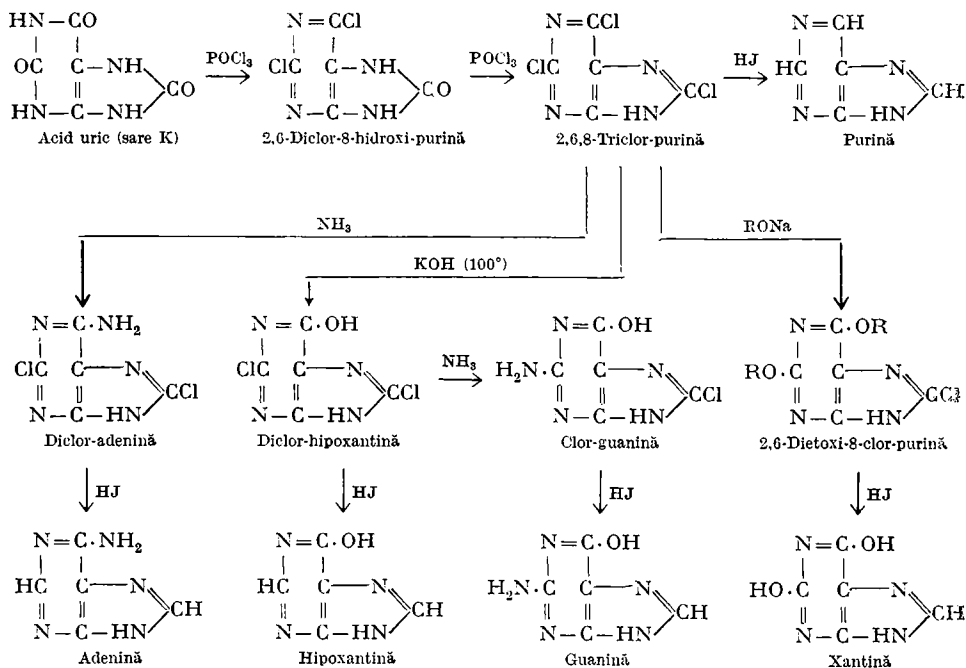


2,6,8-triclor-purina (p. t. 188°). În acest compus, atomul de clor din poziția 6 este cel mai reactiv față de baze; după el urmează cel din poziția 2. Acești atomi de clor pot fi ușor înlocuiți cu grupe OH, OC₂H₅, NH₂ etc. Atomul Cl din poziția 8 poate fi înlocuit cu OH numai în condiții energice (HCl conc.).

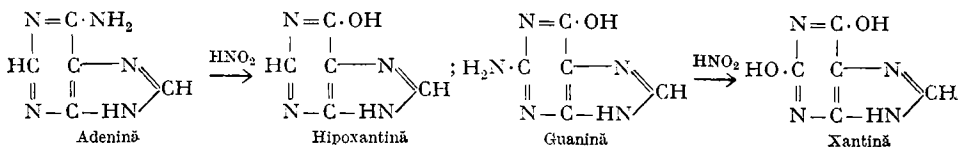
Astfel, prin tratarea triclor-purinei cu KOH la 100° se formează *diclor-hipoxantina*; cu C₂H₅ONa se formează *2,6-dietoxi-8-clor-purina*; cu NH₃ se formează *diclor-adenina*; în sfârșit, *diclor-hipoxantina*, tratată cu amoniac, dă *clor-guanina*. Acești patru compuși clorurați trec, prin reducere cu HJ, în *hipoxantina*, *xantina*, *adenina* și *guanina*, după cum se vede din schema de mai jos (E. Fischer).

Prin reducerea triclor-purinei cu HJ se obține 2,6-diiod-purina, care redusă mai departe cu zinc și apă trece în *purină*.

Transformările purinelor



2. Adenina și guanina se transformă prin desaminare cu acid azotos în hipoxantină, respectiv xantină :



Aceste reacții se pot realiza și enzimatic (v. pag. 762).

3. Xantina cuplează la grupa CH din poziția 8 cu clorură de benzen-diazoniu, dînd un azo-derivat, care trece prin reducere în 8-amino-xantină. Acest compus dă cu acidul azotos o sare de diazoniu, prin a cărei hidroliză se obține acid uric (H. Fischer).

Reprezentanți mai importanți ai grupei purinelor. *Purina*, recunoscută de E. Fischer (1899) ca substanța de bază a grupei, a fost obținută sintetic de acest cercetător, din tricolor-purină, în modul indicat mai sus (pag. 760). A fost găsită în natură abia în 1953, sub forma unei glicozide, *nebularina* (β -D-ribofuranozida 9-purinei) în ciuperca *Agaricus nebularis*.

Purina formează cristale incolore, p. t. 217°, solubile în apă, neutre, rezistente la oxidare.

Acidul uric, 2,6,8-trihidroxi-purina (sau forma tautomeră lactamică), se găsește în mici cantități în sînge, de unde trece în urină și se depune, în condiții patologice, în pietrele din vezică. Excrementele păsărilor și ale șerpilor sînt bogate în acid uric (cele din urmă conțin pînă la 90%); de asemenea se găsește acid uric în guanoul din insulele Oceanelor sudice (5%). Aceste materiale servesc la izolarea preparativă a acidului uric.

Acidul uric se prezintă ca o pulbere cristalizată, incoloră și inodoră, stabilă față de agenții fizici și chimici. La încălzire, acidul uric nu se topește, dar se descompune la temperatură mai înaltă, fără a sublima (structură cu sarcini despărțite, betainică). Deși conține oxigen în molecula sa, este neașteptat de greu solubil în apă; în apă caldă se dizolvă ceva mai ușor, așa că poate fi recristalizat din aceasta. În alcool și eter este insolubil. Se dizolvă ușor în acid sulfuric concentrat și poate fi precipitat, cu apă, neschimbat, din această soluție.

Acidul uric este un acid foarte slab; nu schimbă culoarea indicatorilor obișnuiți. Formează săruri (urati) cu unul și cu doi echivalenți ai metalelor monovalente. Urații secundari ai metalelor alcaline sînt relativ ușor solubili; prin tratarea soluției lor cu bioxid de carbon se precipită urații primari greu solubili. Uratul monosodic este componenta principală a pietrelor din vezică. Mai ușor solubil este uratul de litiu și uratul de piperazină.

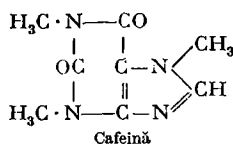
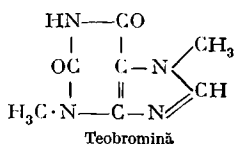
Prin metilare se pot înlocui toți patru atomii de hidrogen ai acidului uric cu grupe metil. Metilarea se poate efectua fie prin tratarea acidului uric cu diazo-metan, fie a uratului de plumb cu iodură de metil sau cu dimetil-sulfat. În toți derivații metilați ai acidului uric, grupele metil sînt legate exclusiv de atomii de azot; prin hidroliza alcalică energetică a tetrametil-derivatului se obține numai metil-amină.

Xantina, 2,6-dihidroxi-purina, se găsește în mici cantități, alături de acidul uric, în urină și în sînge. A fost descoperită în pietrele din vezică (Marcet, 1817). Se întilnește, tot în proporție mică, și în plante, unde însoțește alte baze nucleice.

Xantina formează cristale incolore, cu o moleculă de apă. Ca și acidul uric, xantina formează, cu metalele alcaline, săruri greu solubile; ea dă însă naștere și unui clorhidrat, hidrolizat imediat de către apă. Spre deosebire de acidul uric, xantina are deci și însușiri bazice slabe.

Printre derivații *N*-metilați ai xantinei se numără câțiva produși naturali, importanți prin acțiunea lor fiziologică.

Teobromina, 3,7-dimetil-xantina, este conținută în boabele de cacao (*Theobroma cacao*), pînă în proporția de 1,8%. Se poate obține din sarea de plumb a xantinei, prin metilare cu iodură de metil. Teobromina se prezintă ca o pulbere cri talină, cu gust amar (p. t. 351°). Este unul dintre cei mai puternici diuretici cuno cuți. Teobromina fiind greu solubilă, se întrebuițează ca medicament sarea dublă a teobrominei sodate cu salicilatul de sodiu (diuretina).



Teofilina, 1,3-dimetil-xantina, (p.t. 268°), se găsește alături de cafeină, în frunzele de ceai. Se prepară sintetic prin metoda Traube, pornindu-se de la dimetil-ureea simetrică, prin condensare cu ester cian-acetic etc. Este, ca și teobromina, un diuretic puternic.

Cafeina, 1,3,7-trimetil-xantina, se găsește în boabele de cafea (cca. 1%), în frunzele de ceai (pînă la 5%, de unde și numele vechi de teină), în nucile de kola (3%) și în alte plante tropicale. A fost descoperită, în cafea, simultan de Runge, Robiquet și Pelletier.

Cafeina se poate obține prin metilarea xantinei, a teobrominei sau a teofilinei, cu iodură de metil, în soluție apoasă-alcalică. Ea formează, cu o moleculă de apă, cristale, care se topesc, după deshidratare, la 236°, sublimînd.

Nemai avînd nici un atom de hidrogen legat de azot, cafeina nu poate forma săruri cu metalele. Bazicitatea ei nu este însă mai mare decît a xantinei. Are însușiri diuretice mai slabe decît ale dimetil-xantinelor, în schimb este un excitant al sistemului nervos central și un stimulent al inimii, mult întrebuițat în medicină. Cafeina, necesară pentru acest scop, se extrage din deșeurile de ceai și din cafea. Se prepară industrial și din acid uric.

Hipoxantina, 6-hidroxi-purina (formula, pag. 755) se întîlnește des în natură, atît în plante cît și în animale. Se obține, ca și xantina, prin hidroliza acizilor nucleici. Metoda cea mai comodă de preparare pornește de la triclor-purină, care se hidrolizează parțial și se reduce, după cum s-a arătat mai sus.

Hipoxantina este o pulbere cristalină, care la încălzire nu se topește, ci se descompune. Solubilitatea în apă, deși mică, întrece pe a xantinei și pe a acidului uric. Formează săruri atît cu metalele cît și cu acizii minerali. Aceste săruri nu se hidrolizează cu apa. (După cum se vede, solubilitatea în apă și bazicitatea cresc în ordinea următoare: acidul uric, xantina, hipoxantina, purina. Aciditatea scade, firește, în aceeași ordine).

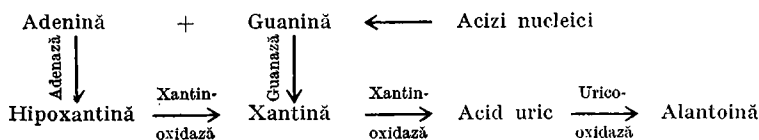
Adenina, 6-amino-purina, și *guanina*, 2-amino-6-hidroxi-purina, sînt deosebit de interesante prin faptul că sînt componente ale acizilor nucleici (pag. 764) și prin urmare apar în fiecare celulă vie. Adenina este apoi o componentă a unor nucleotide ce împlinesc în organismele vii importante funcțiuni de coenzime (v. pag. 768). Ambele aceste purine se găsesc și în stare liberă, dar totdeauna în concentrații mici, în cele mai variate materiale de proveniență atît vegetală cît și animală (în ceai, sfeclă de zahăr

hamei, drojdie de bere, bacterii, în organe cum sînt mușchii, placenta, ficatul, în urină etc.).

Adenina și guanina sînt compuși cristalizați ; încălzite peste 300° se descompun fără a se topi, întocmai ca hidroxi-purinele. În apă sînt greu solubile ; în hidroxizii alcalini, cu care formează săruri, se dizolvă însă ușor. Grupa NH_2 determină, pe de altă parte, și însușiri slab bazice.

Metabolismul purinelor. Omul elimină zilnic 0,3—0,6 g de acid uric, provenit în parte din purinele conținute în hrană (acid uric exogen), în parte din degradarea normală a adeninei și a guaninei provenite din acizii nucleici, prin hidroliză (acid uric endogen).

Adenina și guanina suferă întâi o desaminare, sub influența unor enzime specifice (desaminaze) numite *adenază* și *guanază*, transformîndu se în hipoxantină, respectiv în xantină. Acestea apar, în cantități mici, și în urină. Cea mai mare parte din hipoxantină și xantină este însă oxidată în acid uric, sub acțiunea unei enzime mult răspîndite în organismul animal, *xantin-oxidaza*. Degradarea oxidativă și hidrolitică a amino-purinelor este rezumată în următoarea schemă :



Accastă schemă nu este realizată, în întregime, decît în unele țesuturi animale, de ex. în ficatul bovinelor. Dintre mamifere numai omul și maimuțele superioare (primatele) elimină acid uric, ca produs final al metabolismului purinelor, în modul schițat mai sus. Celelalte mamifere, unele insecte (dipterele) și gasteropodele oxidează mai departe acidul uric pînă la alantoină. cu ajutorul unei enzime *urico-oxidaza* (uricaza), care lipsește omului și maimuțelor. Peștii oxidează chiar alantoina la acidul alantoinic, $\text{H}_2\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{COOH})\text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$.

Toate animalele, firește și plantele, sintetizează adenina și guanina necesară construcției acizilor nucleici proprii. Aceste purine se degradează și se elimină apoi în modul indicat mai sus. Unele specii animale sintetizează însă acid uric, în mari cantități, cu un alt scop, și anume ele transformă în acid uric, pentru a-l elimina sub această formă, tot amoniacul provenit din desaminarea normală a amino-acizilor lor (pag.392). Din această categorie, a animalelor numite uricotelice, fac parte : păsările, unele reptile și insectele (cu excepția dipteleror). După cum se știe, o altă vastă categorie de animale, numite ureotelice (mamiferele și majoritatea nevertebratelor terestre) elimină azotul sub formă de uree, pe care o sintetizează printr-un mecanism special (pag. 468). Există, în sfîrșit, o a treia categorie, aceea a animalelor amonotelice, printre care se numără peștii și nevertebratele acvatice, care elimină azotul provenit din metabolismul proteinelor sub formă de amoniac ; în condițiile de viață ale acestor animale, amoniacul (toxic) este imediat diluat de apa înconjurătoare.

Acizi nucleici. După cum s-a arătat înainte (pag. 456), *nucleoproteidele* sînt compuse din proteine bazice (protamine sau histone), legate slab, sub formă de săruri, de *acizii nucleici*. Dacă se extrage cu apă multă un material conținînd nucleoproteide, cum este de ex. glanda timus, și se saturează extractul cu clorură de sodiu, se precipită proteina (în cazul acesta o histonă). Dacă se adaugă etanol în soluția rezultată, se precipită acidul nucleic sub forma unei mase fibroase. Nucleoproteidele sînt componenta principală a cromosomilor și a virusurilor ; ele joacă un rol important și încă imperfect cunoscut în sinteza biologică a proteinelor.

Acizii nucleici au structură macromoleculară. Determinările făcute cu ultracentrifuga arată greutatea variînd între 200 000 și mai multe milioane. Particulele cu greutatea moleculare foarte mari sînt probabil aggregate compuse din particule mai mici.

Acizii nucleici dau prin hidroliză totală cu acizii minerali un amestec de pirimidine și purine (v. mai jos), un zahar (anume o pentoză) și acid fosforic. Acizii nucleici sînt rezultatul policondensării unor componente mai simple, numite *nucleotide*, care se obțin prin hidroliză blindă cu amoniac diluat. Acizii nucleici sînt deci niște *polinucleotide*.

Nucleotidele sînt compuse dintr-o moleculă de pirimidină sau purină, o moleculă de pentoză și o moleculă de acid fosforic. Hidroliza mai energetică, cu amoniac mai concentrat, elimină restul de acid fosforic din nucleotide și duce la *nucleoside*, compuse dintr-o pirimidină sau purină și o pentoză.

Ruperea acizilor nucleici în componente mai simple se poate efectua și enzimatic și ea se produce pe această cale în cursul digestiei. În secreția pancreatică și intestinală se găsesc: *a. nucleaze*, care desfac acizii nucleici în nucleotidele componente; *b. nucleotidaze*, care catalizează eliminarea acidului fosforic din nucleotide, cu formare de nucleoside și *c. nucleosidaze*, care desfac nucleosidele în cele două componente, pirimidina sau purina și zaharul.

Se disting două tipuri principale de acizi nucleici, numiți după materialele din care au fost izolați întii și în care se găsește în cantități mai mari: *acizi nucleici din timus* (acizi timonucleici) și *acizi nucleici din drojdie* (acizi zimonucleici). Cercetările ulterioare au arătat că primii predomină în nucleoproteidele din nucleeele celulelor (atît vegetale cît și animale), iar cei din urmă în nucleoproteidele din plasma celulară (de asemenea a tuturor celulelor). Cele două tipuri de acizi nucleici au probabil funcțiune fiziologică diferită.

Deosebirea cea mai importantă dintre acizii nucleici din timus și din drojdie rezidă în natura radicalului de pentoză: primii conțin *desoxi-D-riboză* (pag. 245), iar cei din urmă *D-riboză* (v. pag. 249). De aceea s-a propus ca vechile numiri să fie înlocuite prin: *acizi desoxi-ribonucleici* și *acizi ribonucleici*.

Prin hidroliză cu acizi sau cu enzime s-a stabilit că fiecare din acești acizi conțin două pirimidine (pag. 750) și două purine (pag. 762):

	ÎN NUCLEE :	ÎN CITOPLASMĂ :
	<i>Acizi desoxi-ribonucleici</i>	<i>Acizi ribonucleici</i>
	(„Acizi timonucleici”)	(„Acizi zimonucleici”)
Pentoză :	desoxi-D-riboză	D-riboză
Pirimidine :	timină, citosină	uracil, citosină
Purine :	adenină, guanină	adenină, guanină

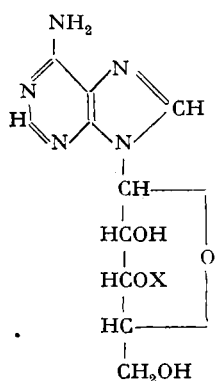
După cum se vede, în timp ce acidul desoxi-ribonucleic conține timină (5-metil-uracil), acidul ribonucleic conține uracil.

S-a crezut înainte că fiecare acid nucleic conține două purine și două pirimidine, în proporție echimoleculară. Cercetările mai noi au arătat însă că acizii nucleici din diferite surse conțin proporții diferite din cele patru nucleotide. În consecință trebuie să admitem că există o multiplicitate de acizi nucleici, avînd probabil structură organizată, comparabilă cu a proteinelor.

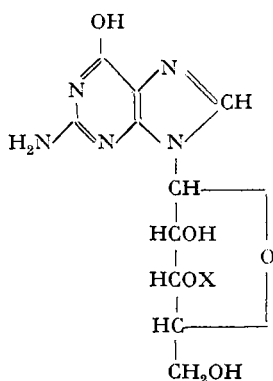
Problemele ridicate de studiul structurii acizilor nucleici se rezumă, ca și în cazul altor compuși macromoleculari naturali, la : stabilirea struc-

turii unităților componente (nucleoside, nucleotide), stabilirea modului de legătură între acestea, determinarea greutateii moleculare, stabilirea naturii lineare sau ramificate a macromoleculii, stabilirea naturii grupelor marginale și stabilirea configurației sau conformației macromoleculii. La multe din aceste întrebări se pot da astăzi răspunsuri precise (datorite lucrărilor lui P. A. Levene, H. Bredereck, A. R. Todd și ale altora).

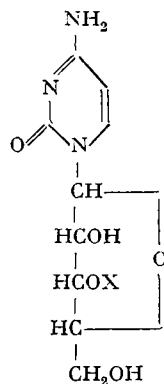
Nucleotide și nucleoside din acizii nucleici. Prin hidroliza controlată a acidului ribonucleic (de ex. a acidului nucleic din drojdie) se obțin patru ribo-nucleotide, numite : *acidul adenilic* („din drojdie”), *acidul guanilic*, *acidul citidilic* și *acidul uridilic*. Prin defosforilarea acestora se obțin patru nucleoside : *adenosina*, *guanosina*, *citidina* și *uridina*. (În loc de acid adenilic se utilizează și numirea de *acid adenosin-fosforic*, în loc de acid guanilic, numirea de *acid guanosin-fosforic* etc.):



Adenosină (X = H) ;
Acid adenosin-3-fosforic
(sau acid adenilic din drojdie)
(X = PO₃H₂)



Guanosină (X = H) ;
Acid guanosin-3-fosforic
(sau acid guanilic)
(X = PO₃H₂)



Citidină (X = H) ;
Acid citidin-3-fosforic
(sau acid citidilic)
(X = PO₃H₂)

Din acidul desoxi-ribonucleic se obțin, în mod similar, patru desoxi-ribonucleotide : *acizii adenin-, guanin-, timin- și citosin-desoxi-ribozido-fosforici*, din care prin defosforilare se obțin *desoxi-ribonucleosidele* corespunzătoare.

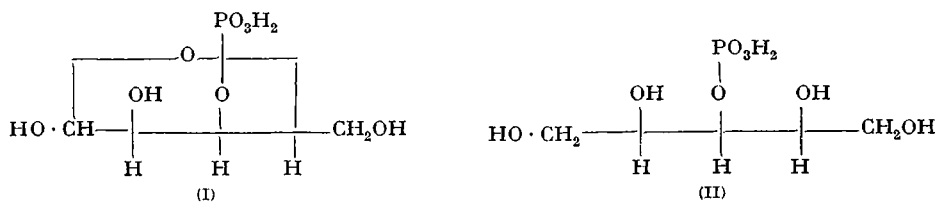
Nucleosidele sînt N-glicoside (N-D-furano-β-ribozide, respectiv N-desoxi-D-furano-β-ribozide) ale purinelor, respectiv pirimidinelor, menționate. Legarea restului de zahar de atomul de azot din poziția 9 a nucleului purinic a fost dovedită prin studiul spectrelor de absorbție în ultraviolet, care a arătat că spectrele adenosinei, guanosinei și ale altor nucleoside purinice sînt identice cu ale 9-metil-adeninei, respectiv 9-metil-guaninei etc. (J. M. Gulland, 1932). Determinarea poziției de legare a restului de riboză în citidină și uridină s-a făcut pe cale chimică.

Desaminarea cu acid azotos sau pe cale enzimatică a acidului adenilic din drojdie duce la nucleotida hipoxantinei, numită *acid inosin-fosforic*; nucleosida respectivă este numită *inosină*. Desaminarea similară a acidului guanosin-fosforic duce la nucleotida xantinei, numită *acidul xantilic*, care prin eliminare de acid fosforic trece în nucleosida respectivă, *xantosina*.

În sfârșit, desaminarea acidului citidilic duce la acidul uridilic, care trece prin defosforilare în uridină.

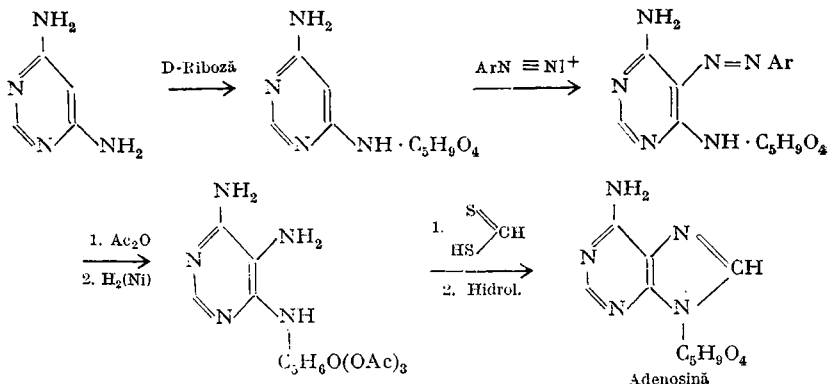
Natura furanozică a ciclului lactolic din restul de riboză a fost determinată (întocmai ca la monozaharide, pag. 225), prin metilare totală urmată de hidroliză, care duce la 2,3,5-trimetil-riboză (P. A. Levene, 1932).

Poziția restului de acid fosforic a fost stabilită pe calea următoare: acidul inosin-fosforic și acidul xantilic, menționați mai sus, suferă hidroliză spontană în soluție apoasă, dând pe lângă cele două purine, un acid *D*-ribozo-fosforic (I). Acesta nu poate conține restul de acid fosforic decât în pozițiile 2 sau 3; pozițiile 4 și 5 sînt excluse, deoarece poziția 4 este punctul de închidere al inelului lactolic, iar acidul *D*-ribozo-5-fosforic este cunoscut mai de mult, fiind obținut prin hidroliză din acidul adenosin-5-fosforic (acidul adenilic din mușchi) (v. pag. 767) (Levene, 1911) și este diferit de (I). Acidul *D*-ribozo-fosforic (I) dă prin reducere un acid *ribitol*-fosforic (II) optic inactiv, deci simetric (Levene, 1932), în timp ce acidul ribitol-fosforic, obținut în mod similar din acidul *D*-ribozo-5-fosforic, este optic activ (Levene, 1934).



Urmază de aici că, în nucleotidele purinice, restul de acid fosforic este esterificat cu hidroxilul din poziția 3' a restului de riboză.

Structura nucleosidelor și nucleotidelor, atât pirimidinice cât și purinice, a fost confirmată printr-o serie de sinteze, dintre care deosebit de spectaculoasă este o sinteză a adenosinei (Todd, Baddiley și Lythgoe, 1946) ce pornește de la 4,6-diamino-pirimidină (pag. 746) și trece prin următoarele etape:



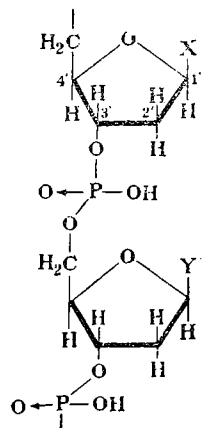
Închiderea ciclului imidazolic se face, deosebit de ușor, cu acid ditiuformic (ditiuformiat de sodiu), iar eliminarea finală a grupelor acetil se efectuează cu etoxid de sodiu.

Structura acizilor nucleici. Cercetarea chimică arată că moleculele de nucleoside sînt unite, în acidul desoxi-ribonucleic, prin intermediul restu-

rilor de acid fosforic, fiecare asemenea rest fiind esterificat cu o grupă OH din poziția 5' a unei molecule și cu o grupă OH din poziția 3' a altei molecule de nucleosidă. Rezultă astfel catene macromoleculare liniare de formă alăturată (în care X și Y sînt resturi de pirimidină sau purină) (Brown și Todd, 1952).

Acidul desoxi-ribonucleic poate fi obținut sub formă de fibre orientate. Spectrul de raze X al acestor fibre prezintă reflexii puternice meridionale la distanțe de 3,4 Å, ceea ce indică o structură în care resturile aromatice plane de purine și pirimidine (X, Y etc) sînt situate, unele peste altele ca monetele într-un fișic, în planuri perpendiculare pe axa fibrei, în timp ce inelele resturilor de zahar se află în același plan cu axa fibrei (Astbury, 1947). Cercetări și mai noi arată că fibra este compusă din două asemenea catene paralele, răsucite sub forma unei duble elice, cu o axă comună, și unite între ele prin legături de hidrogen (Crick și Watson, 1953). Apare deci, și în această clasă, structura elicoidală atît de importantă la proteine.

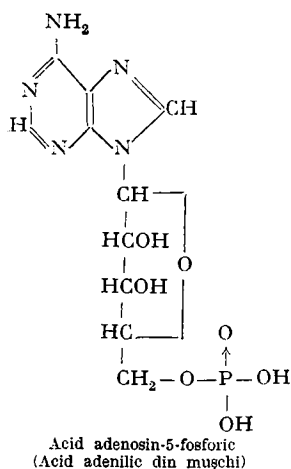
Acidul ribonucleic are probabil o structură ramificată (comparabilă cu a amilopectinei, pag. 318); catenele, de același tip ca aceea formulată mai sus, sînt legate între ele prin resturi de acid fosforic, nu numai în pozițiile 3' și 5', dar și în 2' (Todd, 1952).



Mono- și di-nucleotide necombinate, cu funcțiuni de coenzime. În organismele vii se găsesc și nucleotide libere, necombinate sub formă de acizi nucleici macromoleculari și care îndeplinesc importante funcțiuni catalitice. Printre acestea se numără coenzimele reacțiilor de transfer de resturi de fosfat, de transfer de resturi de acetyl, de transfer de hidrogen și altele. Vom descrie aici câteva coenzime mai importante din această grupă.

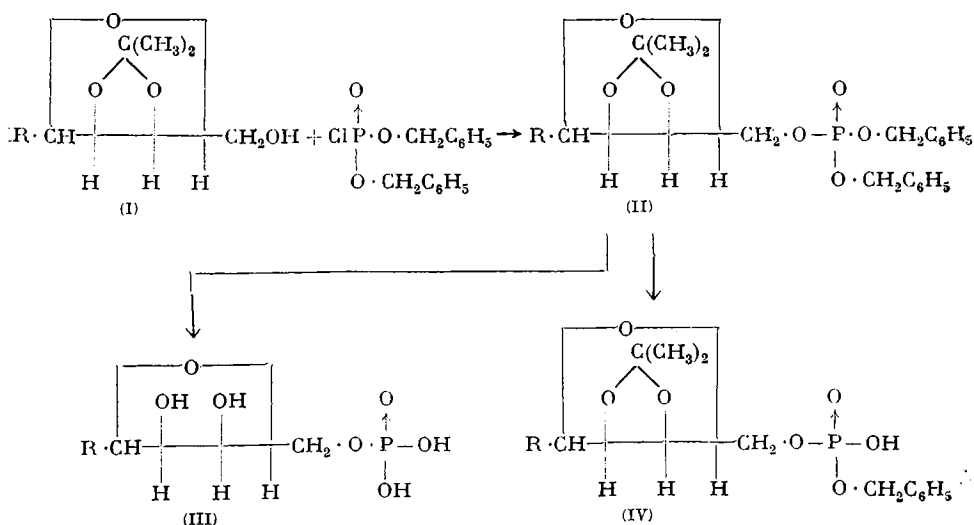
Acizii adenosin-5-mono-, di- și trifosforici. Din extractul de mușchi a fost izolat (G. Embden, 1927) un acid adenosin-fosforic, izomer cu și diferit de așa numitul acid adenilic din drojdie (acidul adenosin-3-fosforic), obținut din acizi nucleici prin hidroliză. Acest acid adenilic din mușchi (care a fost izolat mai târziu din multe alte materiale animale și vegetale și este de răspîndire universală) poate fi transformat prin defosforilare enzimatică în adenosină. Pe de altă parte, acidul adenilic din mușchi trece prin desaminare cu acid azotos sau cu o enzimă (*deaminaza adenilică*) în acidul inosinic (izomer cu acidul inosin-3-fosforic menționat mai sus). Acidul inosinic este cunoscut de multă vreme, fiind izolat din extractul de carne de către Liebig. Acidul inosinic dă, prin hidroliză acidă, hipoxantină și acid \bar{D} -ribozo-5-fosforic, a cărui structură a fost stabilită prin sinteză (Levene, 1911, 1929). Prin aceasta, locul restului de acid fosforic, în poziția 5 a restului de riboză, este bine stabilit, așa că acidul adenilic din mușchi este acidul adenosin-5-fosforic cu structura de la pag. 768.

Acidul adenilic din mușchi a fost sintetizat pornindu-se de la nucleosida respectivă, adenosina, prin fosforilare cu oxidelorură de fosfor și cu alți agenți, după protejarea grupelor OH din restul de riboză. Este probabil că acidul adenosin-5-fosforic nu se găsește ca atare în mușchi, ci este un produs artificial ce se formează din acidul adenosin-trifosforic, în cursul procesului de izolare.



Acidul adenosin-trifosforic a fost izolat de asemenea din extractul de mușchi (K. Lohmann, 1929). Prin hidroliză cu alcalii diluate, acidul adenosin-trifosforic trece în acidul adenosin-5-fosforic și în pirofosfat anorganic; prin hidroliză cu acid diluat, el dă adenină, acid D-ribozo-5-fosforic și doi moli de acid ortofosforic. Rezultă de aici și din alte observații că cele trei resturi de acid fosforic sînt legate între ele sub formă de acid trifosforic, iar acesta este esterificat cu grupa OH primară din poziția 5 a restului de D-riboză, așa cum se formulează mai jos.

Structura acizilor adenosin-fosforici a fost confirmată prin frumoase sinteze (Baddiley și Todd, 1947). A fost sintetizat întii acidul adenosin-5-fosforic (III), prin condensarea 2,3-izopropiliden-adenosinei (I) cu clorofosfonat de dibenzil; îndepărtarea resturilor de benzil a fost efectuată prin hidrogenoliză iar a restului de izopropil prin hidroliză blindă (R = restul de adenină):

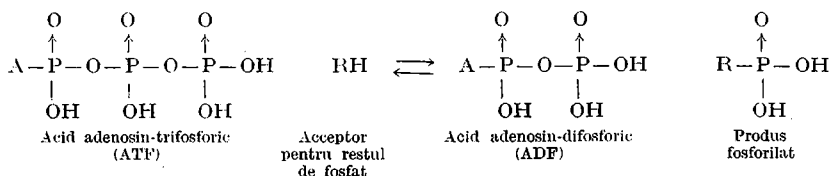


Prin hidroliza foarte blindă a intermediarului (II) s-a obținut esterul monobenzilic (IV) care, condensat cu clorofosfonat de dibenzil, a dat

naștere unui ester tribenzilic, din care prin hidrogenoliză și hidroliză s-a obținut acidul adenosin-difosforic. Prin repetarea acestor operații s-a putut obține și acidul adenosin-trifosforic.

Funcțiunea fiziologică a acidului adenosin-trifosforic este aceea a unei coenzime în reacții de transfer ale resturilor de acid fosforic; este deci o *cofosforilază*. Reacțiile acestea enzimatice sînt în același timp însoțite de un transfer de energie și de aceea sînt de cea mai mare importanță biologică.

Reacția de transfer al restului de acid fosforic are loc potrivit următoarei scheme (A = rest de adenosină):



Un exemplu al unei asemenea reacții este formarea 6-fosfatului de glucoză din glucoză (pag. 252), un altul, formarea acidului creatin-fosforic din creatină (pag. 397); multe alte substanțe sînt fosforilate în organismele vii în același mod (pag. 266). Enzimele care catalizează aceste reacții și care sînt specifice pentru fiecare acceptor se numesc *fosfokinaze* (după cea dintîi enzimă de acest tip cunoscută, hexokinaza).

După cum s-a arătat în alt loc (pag. 255), acidul adenosin-trifosforic conține două legături bogate în energie. Energia uneia dintre ele se transferă împreună cu grupa PO_3H_2 în noua moleculă fosforilată ce ia naștere, care devine astfel bogată în energie și capabilă de reacții sintetice endergonice. S-a arătat de asemenea mecanismul prin care se resintetizează neconținut ATF din ADF, prin folosirea energiei libere degajată în unele reacții catabolice anaerobe și aerobe (pag. 255 și 260) și în unele reacții secundare ale fotosintezei (pag. 266). Rolul biologic esențial al acidului adenosin-trifosforic constă deci în a înmagazina, sub formă de legături bogate în energie ale resturilor de fosfat, energia liberă a unor reacții (energie care altfel s-ar risipi sub formă de căldură) și care devine astfel disponibilă pentru sinteze endergonice ale organismului. În toate aceste reacții intervin enzime specifice.

Energia liberă înmagazinată în acidul adenosin-trifosforic nu servește însă numai pentru sinteze chimice, ci mai poate fi transformată în energie mecanică în mușchi, în energie electrică în organele electrice specializate ale anumitor pești (*Gymnotus*, *Raia* și alții) sau în energie luminoasă în organul luminifer al licuriciului și al altor insecte.

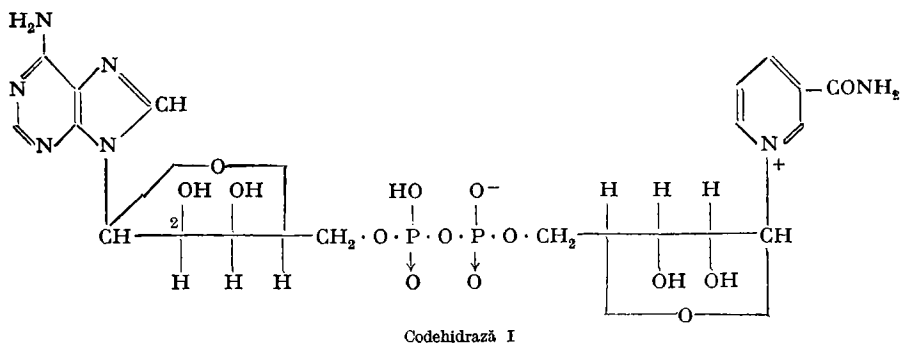
Prin măsurători s-a stabilit că în timpul contractiei musculare acidul adenosin-trifosforic, conținut în mușchi, se desface în acid adenosin-difosforic și fosfat anorganic. Deosebit de interesantă este descoperirea că enzima care catalizează această reacție (adenosin-trifosfatasa din mușchi) este însuși *miosina* (pag. 446), una din componentele principale ale mașinii contractile a mușchiului (V. A. Engelhard și M. N. Liubimova, 1939). Mușchiul este deci un „transformator” al energiei chimice, conținută în legăturile resturilor de fosfat din ATF, în energie mecanică. Mecanismul acestei transformări nu este cunoscut (și nici acela al producerii energiei electrice sau radiante în pești și în insecte).

În perioada de repaus al mușchiului se regenerează ATF, din ADF și fosfat anorganic, folosindu-se pentru aceasta energia glicolizei (pag. 262). Cum mușchiul nu conține decât cantități relativ mici de ATF și regenerarea sa este o reacție relativ lentă, mușchiul ar ajunge la epuizare după un număr mic de contracții, dacă nu ar dispune de un acumulator de energie. Un asemenea acumulator este *acidul creatin-fosforic* (pag. 397), care se formează din creatină și ATF, printr-o reacție reversibilă. În momentul cînd în urma unui travaliu muscular crește concentrația de ADF, acesta se retransformă în ATF, pe socoteala resturilor de acid fosforic cedate de acidul creatin-fosforic (K. Lohmann).

Codehidrazele I și II. S-a descris în alt loc (pag. 251) experiența fundamentală în care Harden și Young, în 1905, au separat sucul drojdiei

de bere în două soluții : una conținând „enzima fermentației alcoolice” (presupusă o enzimă unitară la acea epocă), termolabilă, nedializabilă, iar cealaltă conținând coenzima termostabilă, dializabilă. Prin purificarea înaintată a acestei soluții, H. von Euler și K. Myrbäck (1933) au izolat un compus cristalizat numit astăzi *codehidraza I* (sau coenzimă I, sau codehidrogenază I, sau cozimază). La aceeași epocă, O. Warburg și W. Christian (1935) au izolat, din globulele roșii ale singelui de cal, o coenzimă ce participă la oxidarea 6-fosfatului de glucoză la acidul 6-fosfo-gluconic. Aceasta a fost numită *codehidraza II*. Compușii aceștia apar în concentrație foarte mică în materialele biologice menționate ; din globulele roșii conținute în 250 kg sînge s-au izolat 20 mg codehidrază II.

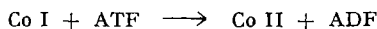
Codehidraza I dă prin hidroliză : adenină (1 mol), amida acidului nicotinic (1 mol), β -D-riboză (2 moli) și acid fosforic (2 moli) ; *codehidraza II* are aceeași compoziție, cu diferența că dă naștere la trei moli de acid fosforic. Lucrările pentru stabilirea structurii (la care a contribuit, în afară de cercetătorii menționați, și P. Karrer) au arătat că molecula *codehidrazei I* este o dinucleotidă compusă dintr-o moleculă de acid adenilic și din mononucleotida amidei acidului nicotinic în formă cuaternară, unite între ele prin resturile de acid fosforic. *Codehidraza I* este deci o difosfo-piridin-nucleotidă (DPN) :



Codehidraza I a fost sintetizată printr-o reacție enzimatică între mononucleotida amidei acidului nicotinic și acid adenosin-trifosforic (Kornberg, 1950) :



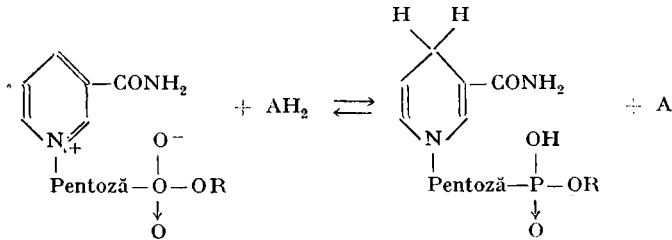
În *codehidraza II*, cel de-al treilea rest de acid fosforic este legat cu mare probabilitate de grupa OH din poziția 2 a restului de adenosină. *Codehidraza II* este deci trifosfo-piridin-nucleotidă (TPN). *Codehidraza II* poate fi obținută printr-o sinteză enzimatică din *codehidraza I* și acid adenosin-trifosforic :



Toate componentele codehidrazelor pot fi sintetizate de organismul animal afară de una, amida acidului nicotinic, pe care unele animale (om, câine, porc) nu o pot produce. Amida acidului nicotinic trebuie deci introdusă în organism odată cu hrana și este, pentru aceste animale, o vitamină (v. pag. 276). Întilnim și aici aceeași relație între o vitamină și o coenzimă ca la cocarboxilază (v. pag. 754).

Funcțiunea codehidrazelor I și II în reacțiile enzimatiche constă în aceea că ele fixează doi atomi de hidrogen cedați de substrat trecând în *dihidro-codehidraze*. Acestea cedează mai departe hidrogenul unor acceptori, printre care se numără sistemul enzimatic al diaforazei (pag. 778), regenerând codehidrazele respective. Codehidrazele nu reacționează în acest sens decât numai dacă sînt prezente anumite proteine specifice (enzime), după cum se va arăta mai departe (pag. 787).

În dihidro-codehidraze, hidrogenul este fixat, cu mare probabilitate, de nucleul piridinic. Spectrul de absorbție în ultraviolet a codehidrazelor prezintă o bandă intensă la 2600 Å; în spectrul dihidro-codehidrazelor, această bandă este atenuată, dar în schimb apare o bandă nouă, de intensitate mai mică, la 3400 Å. Sarea cuaternară obținută din iodură de metil și amida acidului nicotinic prezintă, după reducere, o bandă la 3600 Å, datorită nucleului piridinic redus (Warburg). Reducerea acestei sări cuaternare, cu ditionit de sodiu, duce la un dihidro-derivat (Karrer). Din toate acestea rezultă, cu mare probabilitate, că reacția dintre codehidrază și un donator de hidrogen corespunde formulării:



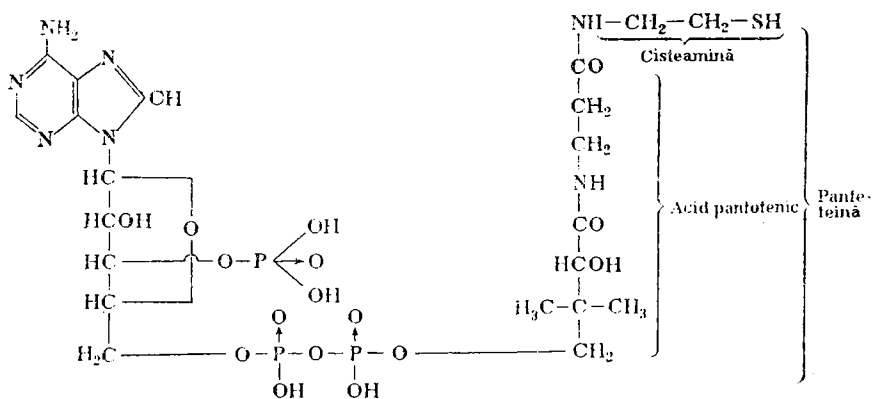
La formarea dihidro-codehidrazei un atom de hidrogen sau mai exact un ion de hidrură H^- , se fixează în poziția 4 a inelului piridinic, iar celălalt atom trece sub formă de proton în soluție sau se leagă la restul de fosfat, așa cum s-a formulat mai sus.

Dihidro-codehidrazele intervin ca agenți reducători în multe reacții enzimatiche, după cum se va arăta și mai departe.

Coenzima A. Importanța enormă pe care o posedă acidul acetic ca materie primă folosită de organismele vii pentru a construi numeroase combinații a fost recunoscută abia în anii din urmă. S-a ajuns la această constatare prin hrănirea unor animale de experiență cu acetat marcat cu deuteriu, cu ^{13}C sau cu ^{14}C și urmărirea atomilor marcați în grăsimile și fosfatidele, în proteinele, în colorantul singelui, în colesterol, în acizii biliari, precum și în diferiți compuși acetilați, izolați din aceste animale. Aceste încercări firește nu dădeau nici o indicație cu privire la mecanismul prin care o substanță cu reactivitate atât de redusă cum este acidul acetic ia parte la sintezele unor molecule atât de complicate. Din anumite observații s-a dedus că, înainte de a servi în sinteze, ionii de acetat sînt transformați într-un compus reactiv care a fost numit, în necunoștința structurii sale, „acid acetic activ”.

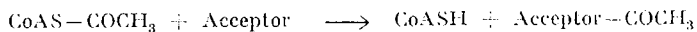
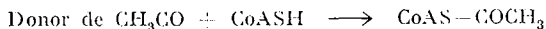
Lămurirea s-a produs cu ocazia studiului reacțiilor de acetilare efectuate în mod normal de organism pentru detoxicarea anumitor substanțe străine, cum sînt anilina sau sulfanil-amida. Acestea sînt eliminate sub formă de acetanilidă, respectiv de acetyl-sulfanilamidă; acetilarea are loc în ficat. F. Lipmann (1945) a reușit să izoleze, din ficatul de porumbel, enzima acestui proces de acetilare și o coenzimă care s-a dovedit mai tîrziu a fi coenzima indispensabilă a tuturor reacțiilor de acetilare biologică, între altele și a acetilării colinei la acetyl-colină (pag. 352). A fost numită, de aceea, *coenzima acetilării* sau *coenzima A*.

Structura coenzimei A a fost stabilită prin lucrările lui Lipmann, Snell și Baddiley (1951). Remarcabil este faptul că molecula coenzimei A cuprinde molecula unei vitamine, *acidul pantotenic* sau mai exact al *panteteinei*, compusul cu caracter amidic al acidului pantotenic cu β -mercapto-etilamina (pag. 400). Organismul mamiferelor nu sintetizează acid pantotenic. Se înțelege astfel pentru ce lipsa acidului pantotenic din hrana mamiferelor superioare produce turburări grave, datorite încetării producției de coenzimă A. În coenzima A, panteteina este legată de adenosină, prin intermediul unui rest de acid pirofosforic. Un al treilea rest de acid fosforic este legat de restul de riboză, așa cum se arată în formula de mai jos.



Coenzima A

Pentru activitatea coenzimei A este responsabilă, în primul rînd, grupa SH din restul marginal de cisteamină (F. Lynen, 1951). De această grupă se leagă acetilul, sub formă de ester, formînd așa-numitul „acid acetic activ”, care nu este altceva decît *acetyl-coenzima A*. Reacțiile de acetilare biologică constau deci din transferul unei grupe acetyl de la un donor la un acceptor, prin intermediul coenzimei A (formulată prescurtat CoASH):



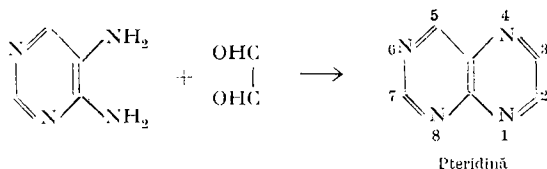
Drept donor de acetil pot servi ionii de acetat, așa cum s-a mai spus, formarea acetil-coenzimei A din acești ioni necesitând intervenția acidului adenosin-trifosforic (v. formularea pag. 259). Sursa cea mai importantă de acetil-coenzimă A, în organismele vii, este însă acidul piruvic provenit din glicoliză. Acesta se transformă în acetil-coenzimă A printr-o reacție complexă, la care mai participă cohidraza I, cocarboxilaza și enzimele (proteinele specifice) corespunzătoare. Important este faptul că legătura dintre acetil și restul de coenzimă A este o legătură bogată în energie (cca. 8200 cal/mol). Atunci când grupa acetil este transferată de la acetil-coenzima A la un acceptor pentru acetil, această energie nu se pierde, reacția aceasta fiind cuplată cu formarea unei molecule de ATF din ADF și fosfat anorganic, după cum s-a arătat în alt loc (pag. 259—260).

Coenzima A mai îndeplinește și alte funcțiuni biologice decât cele schițate mai sus: ea nu activează numai grupa acetil ci și alte grupe acil (de ex. grupa succinil, la decarboxilarea oxidativă a acidului α -ceto-glutaric în cursul ciclului acidului citric, pag. 261, precum și acilii superiori în cursul metabolismului grăsimilor, I, pag. 670). Important și neașteptat este faptul că în acetil-coenzima A este activată și grupa CH_3 a acetilului, care devine prin aceasta reactivă în reacții de condensare neobișnuite (cum este, de ex., formarea acidului citric: pag. 261).

5. GRUPA PTERIDINEI

Asemănătoare purinelor, deși mult mai puțin răspândite în natură, sînt *pterinele*, al căror compus de bază, *pteridina* conține un nucleu biciclic alcătuit dintr-un inel pirimidinic condensat cu un inel pirazinic.

Pteridina a fost obținută prin sinteză din 4,5-diamino-pirimidină și glioxal (A. Albert, 1948):

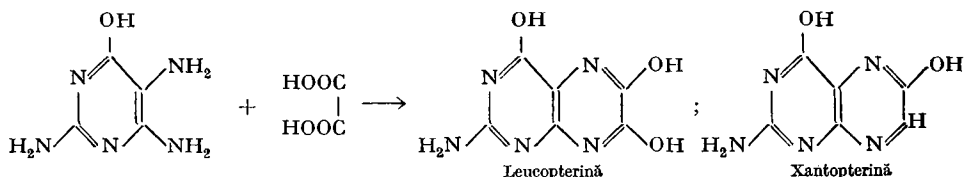


Pteridina este o substanță solidă, galbenă, cu p.t. 139,5°, volatilă dar inodoră, foarte ușor solubilă în apă, greu în eter.

Hidroxi- și amino-pteridinele au, întocmai ca analogii lor din grupa purinelor, puncte de topire ridicate (peste 350°, cu descompunere) și sînt greu solubile, ceea ce dovedește prezența unor legături de hidrogen puternice între molecule. Hidroxi- și amino-pteridinele prezintă o tautomerie lactam-lactimică de același tip cu aceea întâlnită la pirimidinele monociclice și la purine. În cele ce urmează vom utiliza numai formule lactimice.

Primii derivați ai pteridinei cunoscuți sînt doi produși naturali zolați în 1895 din solzii de pe aripele fluturilor, și anume: *leucopterina*, de pe aripele fluturului alb obișnuit (albilița, *Pieris brassicae*) și *xantopterina*, galbenă, de pe aripele fluturului galben (*Gonopteryx rhamni*) și din benzile galbene ale viespelor. Structura acestor compuși a fost studiată de H. Wieland și stabilită prin degradare și sinteză de R. Purrmann (1940).

O sinteză a leucopterinei pornește de la 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidină (un compus accesibil printr-o variantă a metodei Traube, v. pag. 758)

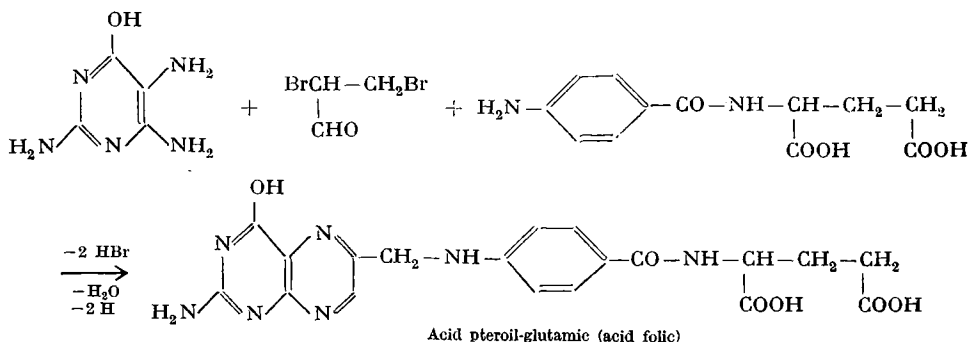


Ichtiopterina și *fluorescianina* sînt două substanțe albe, cu fluorescență albastră, cu structura unor derivați relativ simpli ai pteridinei, izolați din solzii peștilor din genul crapului (*Cyprinus*).

Acidul pteroil-glutamic și compuși înrudiți. Frunzele de spanac și diferite organe ale mamiferelor, în special ficatul, conțin o substanță care stimulează creșterea anumitor bacterii (*Streptococcus faecalis*; *Lactobacillus casei*) și este necesară producerii globulelor roșii (hematopoesis) în animalele superioare; lipsa ei provoacă anemie, de ex. la puii de găină folosiți ca animale experimentale. Compusul acesta a fost numit *acid folic* (Snell, 1939—1944). Structura acidului folic a fost stabilită prin degradare și sinteză (Angier și colab., 1946).

Molecula acidului folic se compune din trei părți distincte: un nucleu de pteridină, un rest de acid *p*-amino-benzoic și un rest de acid glutamic. Se numește *acid pterotic*, fragmentul compus din nucleul pteridinic și acidul *p*-amino-benzoic (7-amino-3-[*p*-carboxi-anilino-metil]-5-hidroxi-pteridina).

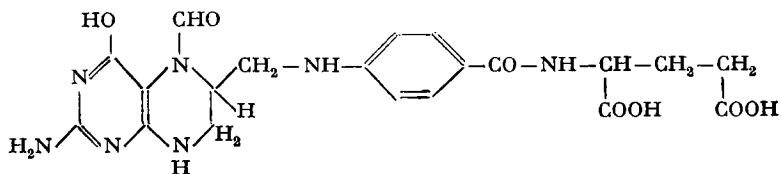
O sinteză ¹⁾ a acidului folic, numit și acid pteroil-glutamic, a fost efectuată prin condensarea simultană a trei componente, în soluție apoasă, la un anumit *pH* apropiat de punctul neutru. Cele trei componente sînt: 2,4,5-triamino-6-hidroxi-pirimidina (v. mai sus), dibromura de acroleină (I, pag. 590) și acidul *p*-amino-benzoil-glutamic (obținut din clorura de *p*-nitro-benzoil, prin condensare cu acid glutamic și hidrogenarea catalitică a grupei nitro):



¹⁾ Alte sinteze, precum și alți compuși cu acțiune de acid folic sînt descriși la l.c. în nota de la pag. 462.

Acidul folic este utilizat ca medicament în anumite forme de anemie.

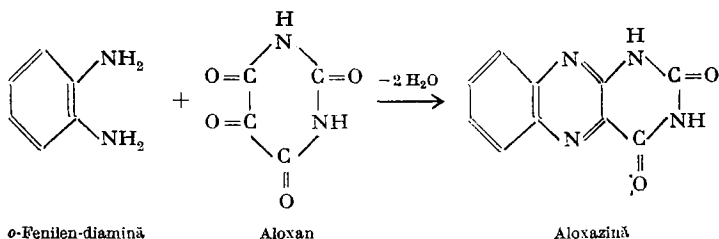
Acidul folinic. S-a observat, în 1948, că bacteria *Leuconostoc citrovorum* are nevoie, pentru a crește pe un mediu sintetic, de un factor diferit de acidul pteroil-glutamic, dar care se găsește, ca și acesta, în extractul de ficat. Acest factor de creștere a fost numit „factor citrovorum” sau *acid folinic*. S-a găsit mai târziu că bacteria *L. citrovorum* crește normal dacă în locul extractului de ficat se adaugă în mediul de cultură substanța care se formează din acidul formil-pteroil-glutamic (cu grupa formil legată de grupa NH a acidului *p*-amino-benzoic), în urma hidrogenării în prezența platinei, urmată de încălzire în autoclavă. S-a stabilit că în această încălzire se produce o migrare a grupei formil din catena laterală în poziția 4 a nucleului pteridinic.



Acid 4-formil-1,2,3,4-tetrahidro-pteroilglutamic (acid folinic)

Acidul folinic are o importanță biologică excepțională fiindcă s-a stabilit că el este indispensabil pentru diviziunea celulelor din organismul mamiferelor (Jacobson, 1950). Diviziunea celulelor (mitoza) la mamifere este oprită prin cantități foarte mici de *amino-pterină*, un compus cu structură mult asemănătoare cu a acidului pteroil-glutamic, dar conținând o grupă NH_2 în locul grupei OH din poziția 5. Acțiunea acestui „antagonist” al acidului pteroil-glutamic se explică astfel: organismul mamiferelor nu poate sintetiza acid pteroil-glutamic, dar el poate transforma acest acid în acid folinic, prin formilare și hidrogenare. Acidul pteroil-glutamic necesar acestei sinteze parțiale provine din hrană sau este produs de bacteriile intestinale. Este probabil că organismul animal transformă amino-pterina într-un analog al acidului folinic, dar acest produs nenatural nu are aceeași acțiune asupra diviziunii celulare ca acidul folinic. Diviziunea celulară este deci inhibată din lipsă de acid folinic; ea reîncepe atunci când se adaugă un exces de acid folinic (nu însă de acid pteroil-glutamic, mecanismul de formare a acidului folinic fiind blocat). Pentru unele bacterii, care pot sintetiza acid pteroil-glutamic dar nu pot sintetiza acid *p*-amino-benzoic, funcționează ca inhibitori sulfamidele, după cum s-a arătat în alt loc (pag. 462).

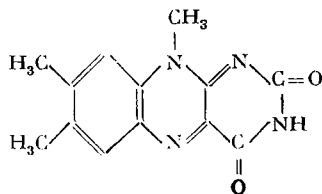
Aloxazina și derivații ei. Compusul numit *aloxazină* are la bază sistemul ciclic condensat al benzo-pteridinei. Aloxazina se obține sintetic prin condensarea *o*-fenilen-diaminei cu aloxan (pag. 752):



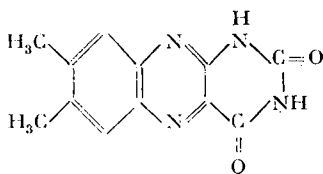
Aloxazina este substanța de bază de la care derivă vitamina B₂ și grupa prostetică a flavoproteinelor.

Riboflavina (vitamina B₂) și nucleotidele flavinice. S-au arătat înainte (pag. 753), pe scurt, simptomele ce apar când lipsește vitamina B₂ din hrana animalelor. Vitamina B₂ a fost identificată în celulele tuturor plantelor și animalelor, dar numai în cantități extrem de mici. Concentrații mai mari se găsesc în drojdia de bere, ficat, rinichi, ouă, lapte, semințe încolțite și vegetale verzi. S-a observat mai întâi că toate materialele cu activitate de vitamină B₂ conțin o substanță galbenă, cu fluorescență verde, și că activitatea fiziologică a acestor materiale variază proporțional cu intensitatea culorii galbene a extractelor lor apoase. Coloranții aceștia galbeni au fost numiți *flavine* și anume, după materialul sau organul din care provin, lacto-, ovo-, hepato-flavine etc. S-a stabilit apoi că flavinele izolate din aceste surse sînt identice între ele și, în sfîrșit, s-a izolat flavina din lapte (1 g de lactoflavină din 5400 litri de zer) (R. Kuhn, György și Wagner-Jauregg, 1933). Pentru acest compus a fost acceptat mai tîrziu numele de *riboflavină*.

Stabilirea structurii lactoflavinei (P. Karrer, R. Kuhn, O. Warburg) se bazează pe reacții de degradare și pe sinteze. Cea mai interesantă dintre degradări se produce sub influența luminii ultraviolete. Se obțin doi compuși înrudiți :



Lumiflavină
(lumină; soluție basică)

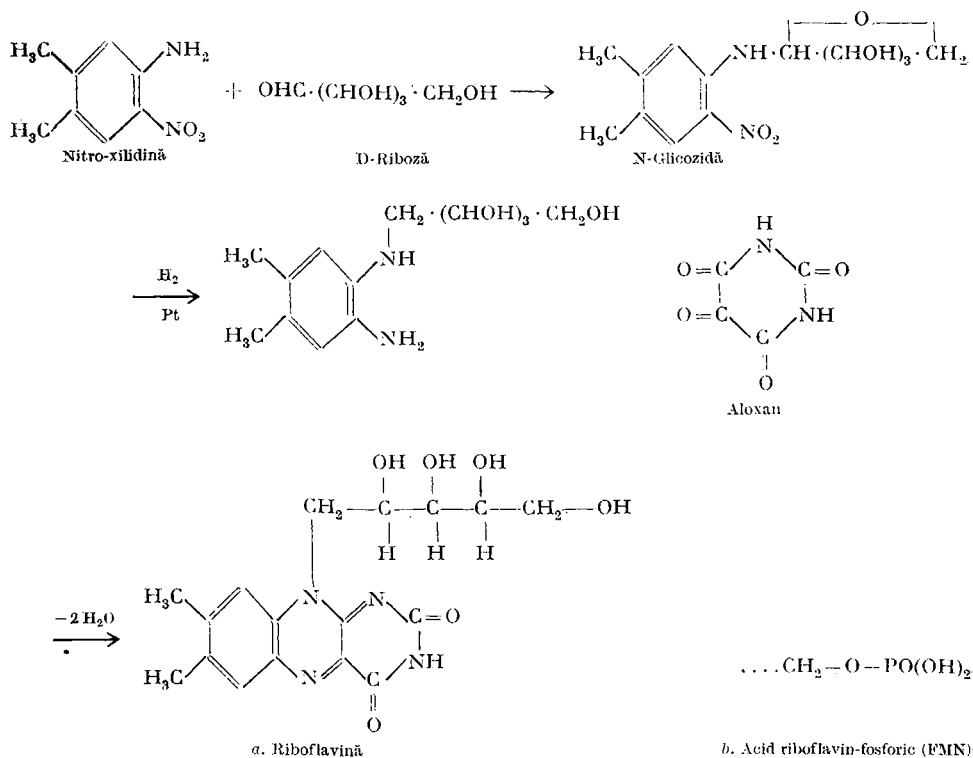


Lumicrom
(lumină; soluție acidă sau neutră)

Lumiflavina derivă, după cum se vede, dela o formă tautomeră a aloxazinei, *izoaloxazina*.

Ambii produși de degradare, lumiflavina și lumicromul, provin din lactoflavină, prin ruperea unei catene laterale legată de atomul de azot din poziția 9. Această catenă laterală este restul unei pentite, D-ribita, provenită din reducerea D-ribozei (pag. 270). Lactoflavina este deci 6,7-dimetil-9-D-ribitol-izoaloxazină. Structura aceasta s-a confirmat prin mai multe sinteze, dintre care se redă una la pag. 777.

O sinteză a riboflavinei

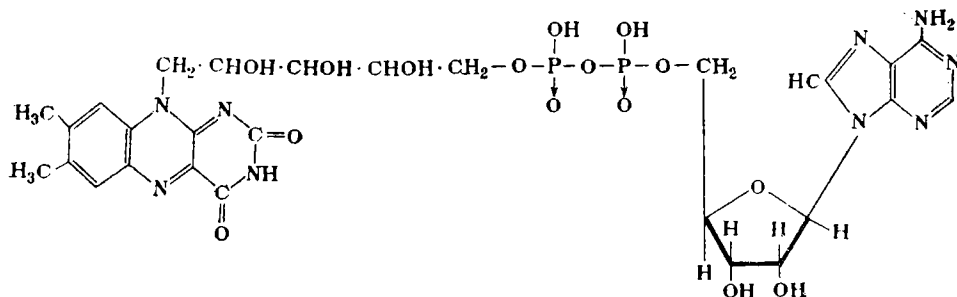


Flavin-mononucleotida și flavin-adenin-dinucleotida. O. Warburg, împreună cu Szent-Györgyi și Christian (1932), au izolat din mușchiul inimii de porc și din drojdia de brutărie o enzimă capabilă să producă respirația corpusculelor roșii ale singelui. Această enzimă, „fermentul galben al lui Warburg”, este o proteidă care se desface, prin tratare cu acid clorhidric dizolvat în metanol, într-o proteină (denaturată) și o grupă prostetică, lactoflavina. Curînd după aceea s-a dovedit (H. Theorell, 1934) că în această descompunere se formează de fapt un ester al riboflavinei cu acidul fosforic, *acidul riboflavin-fosforic*, numit de multe ori și *flavin-mononucleotidă* (FMN) (deși, la drept vorbind, substanța aceasta nu este o nucleotidă, deoarece nu conține în moleculă un rest de monozaharidă). Și în cazul de față, o vitamină este inclusă în molecula unei coenzime, după cum mai este cazul la cocarboxilază (vitamina B₁, pag. 754), la codehidraze (nicotin-amida, pag. 770) și la coenzima A (acidul pantotenic, pag. 772).

Fermentul galben este o enzimă de oxidare slabă. Se admite astăzi că această enzimă nu există în această formă în organismele vii, ci este

un produs artificial, provenit din flavoproteinele menționate mai departe, prin descompunere parțială în cursul operațiilor de izolare.

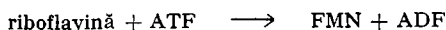
Cercetările ulterioare (O. Warburg; D. F. Green; H. von Euler, 1938) au dovedit existența mai multor enzime transmițătoare de hidrogen (D-amino-acid-oxidaza, xantin-oxidaza, diaforazele I și II și altele; v. pag. 795), care au toate structura unor proteide (pag. 453), cu *flavin-adenin-dinucleotidă* (FADN) drept grupă prostetică. Compusul acesta este o dinucleotidă în care o moleculă de acid pirofosforic este esterificată pe de o parte cu adenosină, pe de alta cu riboflavină.



Flavin-adenin-dinucleotidă (FADN)

Enzimele conținând drept grupă prostetică FADN se numesc *flavoproteine*.

A putut fi lămurit mecanismul prin care sînt sintetizate flavin-nucleotidele în organismele vii. Flavin-mononucleotida ia naștere din riboflavină și acid adenosin-trifosforic, sub influența unei enzime izolată din drojdia de brutărie și numită *flavokinază*:

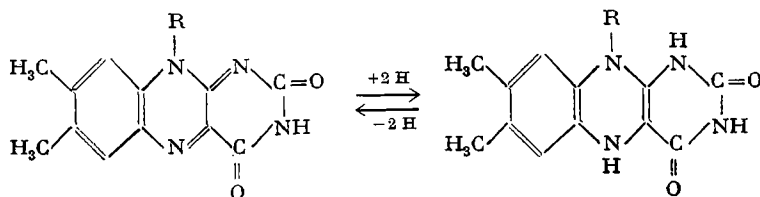


Mai departe, flavin-mononucleotida se combină cu acid adenosin-trifosforic, sub influența unei alte enzime, și dă flavin-adenin-dinucleotida (Kornberg, 1950):



Remarcabilă este de asemenea sinteza chimică totală a flavin-adenin-dinucleotidei (efectuată de A. Todd și elevii săi, 1952), prin condensarea riboflavin-5-fosfatului de argint sau de taliu cu 2,3-izopropiliden-adenosin-5-clorofosfinatul de benzil și eliminarea restului de izopropil prin hidroliză și a restului de benzil prin hidrogenoliză.

Flavoproteinele sînt enzime transmițătoare de hidrogen. Ele leagă doi atomi de hidrogen cedați de diferite substraturi, printre care și de către dihidro-codehidraze, trecînd în dihidro-derivați; aceștia cedează hidrogenul unor acceptori, regenerînd enzima inițială, după cum se va arăta mai departe (pag. 790). Hidrogenul se leagă de inelul izoaloxazinic al restului de riboflavină, care trece într-un dihidro-derivat:



Enzime și reacții enzimatică

Organismele vii realizează cu o uimitoare ușurință, la temperatură joasă și în soluție practică neutră, un număr mare de reacții pe care chimistul nu le poate efectua în laborator, decât lucrând la temperaturi și presiuni ridicate, în prezență de acizi sau de baze tari, de dizolvanți neapoși sau de catalizatori heterogeni metalici. Printre aceste reacții sînt numeroase degradări de molecule (hidrolize și oxidări) dar și sinteze de compuși cu structură complicată. Înțelegerea mersului acestor reacții este importantă, în primul rînd pentru cunoașterea unor fenomene naturale de cea mai mare amploare și răspîndire, în al doilea rînd pentru interesul practic pe care îl prezintă. Nu este o speranță absurdă aceea că odată cunoscut mersul reacțiilor din celulele vii, aceste reacții vor putea fi conduse, imitate în laborator sau în industrie și chiar dirijate pe căi noi.

S-a recunoscut încă de mult că organismele folosesc, pentru realizarea acestor transformări chimice, *catalizatori organici*, conținuți în concentrații extrem de mici, în celule sau în sucurile secretate de acestea, cum sînt sucurile digestive, laptele, urina etc. S-a dat acestor catalizatori numele de *fermenți* sau *enzime* (de la ἐνζύμη, literal: „în aluat”). Cunoașterea naturii chimice a enzimelor a preocupat încă de timpuriu pe cercetătorii chimici și ea este firește indispensabilă pentru buna înțelegere a mecanismului reacțiilor enzimatică.

Scurt istoric. Reacții enzimatică au fost folosite din timpurile cele mai vechi, pentru fabricarea vinului, a oțetului, a berii și a brînzii. O cercetare sistematică a lor a fost întreprinsă abia în epoca modernă. Observațiile mai vechi au rămas multă vreme fără legătură între ele.

În 1713 Réaumur a observat dizolvarea cîrni în suc stomacal al ciorii. De asemenea, fiziologistul Spallanzani (1783) a hrănit animale cu bucăți de carne învelite în rețea de sîrmă și a observat dizolvarea cîrni în stomac.

De teoria fermentației alcoolice s-au ocupat toți chimiștii mai însemnați ai diferitelor epoci istorice. Stahl, fondatorul teoriei flogisticului, explica fermentația ca un proces în care una din substanțele prezente transmite „mişcarea sa internă” altei substanțe, care fermentează (1697). În 1680 van Leeuwenhoek a observat la microscop celulele drojdiei de bere, dar această descoperire nu a fost luată în seamă timp de peste un secol. Lavoisier (1789) a făcut un bilanț de materiale al fermentației, arătînd că oxigenul, hidrogenul și carbonul din zahăr se regăsesc în alcoolul și în dioxidul de carbon ce iau naștere. Continuarea acestor idei au condus la ecuația lui Gay-Lussac a fermentației alcoolice (v. pag. 250).

Cagnard-Latour și, simultan și independent, Kützing (1838) au atribuit fermentația alcoolică celulelor din drojdie, considerate ca ființe vii, probabil de natură vegetală. În aceste observații își are originea teoria vitalistă a fermentației. Susținătorul principal al acestei teorii, Pasteur, a publicat în 1857 cercetarea sa celebră asupra fermentației alcoolice, în care susține sau sugerează că fermentația este un proces legat direct de metabolismul celulelor drojdiei. Urmind vechea teorie a lui Stahl, Liebig (1839) considera dimpotrivă că fermentația este o descompunere a zahărului, datorită unor vibrații moleculare provocate de fenomenele chimice din celulele vii ale drojdiei.

În jumătatea a doua a secolului al XIX-lea, în urma lucrărilor lui Pasteur, mulți chimiști făceau deosebire între *fermenți formați* sau *figurați*, presupuși legați inseparabil de anumite elemente din celule sau chiar considerați identici cu celula vie, și *fermenți neformați* sau *solubili*, de tipul acelor din sucurile digestive sau din extractele apoase ale diferitelor materiale biologice. Fermenții neformați sînt deci *substanțe*, care își exercită acțiunea și în afara celulei vii. Termenul *enzimă*, pentru a desemna fermenții neformați, a fost introdus de Kühne, în 1878.

S-a arătat în alt loc (pag. 251), în ce mod Ed. Buchner (1897) a izolat din drojdia de bere un suc liber de orice celulă și totuși capabil să provoace fermentația. Acest suc conține deci o enzimă, pe care Buchner a numit-o *zimază*, și care este de fapt un amestec de mai multe enzime, după cum s-a dovedit mai târziu. În urma acestor descoperiri, deosebirea dintre termenii ferment și enzimă a pierdut semnificația sa.

În cursul secolului al XIX-lea au fost preparate multe extracte de enzime. Astfel, după ce Kirchoff a observat, în 1820, că o componentă glutinoasă din bobul de orz încofșit, numit malț, transformă cantități de amidon mult mai mari decât propria sa greutate, într-un zahar solubil, maltoza, Dubrunfaut a găsit, în 1830, că extractul apos, *limpede*, de malț are aceeași acțiune solubilizantă asupra amidonului ca malțul însuși. Din acest extract, Payen și Persoz (1833) au izolat, prin precipitare cu etanol, prima enzimă, *amilaza* (firește foarte impură), sub forma unui material solid alb, amorf, capabil să solubilizeze o cantitate de amidon de 2000 ori mai mare decât propria sa greutate. În 1830 Robiquet și Boutron-Chalard au descoperit hidroliza amidalinei (pag. 274), cu extract de migdale amare, iar în 1837 Liebig și Wöhler au izolat enzima respectivă, numind-o *emulsină*. Printre primele enzime izolate (în stare impură) vom mai menționa: *pepsina* din sucul gastric (Schwann, 1836); *tripsina*, din sucul pancreatic (Kühne, 1848); *lipaza* (Claude Bernard, 1849); *invertaza* (Mitscherlich, 1841; Berthelot, 1860); *ureaza* (Musculus, 1882) etc.

Un moment istoric deosebit de important este recunoașterea clară, de către Berzelius, în 1835, a caracterului catalitic al reacțiilor enzimaticice, precum și a rolului esențial jucat de aceste reacții pentru viața animalelor și a plantelor.

Natura proteică a enzimelor. S-a arătat mai sus în ce mod au fost obținute extracte apoase, sucuri sau chiar precipitate solide, amorfe, conținând diferite enzime. Înainte de a se fi izolat enzime pure era imposibil să se evalueze concentrația enzimei în aceste preparate enzimaticice brute. În această fază a cercetării s-a reușit însă, prin diferite operații de purificare, să se obțină preparate de câteva mii de ori mai active decât acelea de la care se pornise, dovedindu-se astfel că enzimele sînt, în general, catalizatori extrem de activi chiar în concentrații foarte mici. Rezultatul acesta nu spunea firește nimic cu privire la concentrația absolută a enzimei.

Printre metodele de purificare și concentrare, folosite de cercetătorii vechi, merită o mențiune specială o metodă aplicată de Willstaetter și elevii săi, mult asemănătoare cu metoda modernă a cromatografiei, anume adsorbția pe materiale solide, cum sînt caolinul sau oxidul de aluminiu, urmată de eluare cu soluții saline. Studiile acestea au dovedit caracterul coloid (macromolecular, cum s-ar spune astăzi) al enzimelor, fără să permită totuși o precizare a naturii lor chimice.

Nu toate enzimele pot fi izolate din celule prin simplă extracție cu apă sau cu soluții saline. Multe enzime par să fie legate de diferite elemente structurale din interiorul celulei, cum sînt mitocondriile sau granule de alte tipuri, de care nu pot fi separate prin simplă plasmoliză. Uneori enzima poate fi liberată de „suportul” de care este legată, prin tratare cu o protează, ceea ce dovedește că acest suport este o proteină hidrolizabilă cu ajutorul proteazei respective. Astfel, invertaza din drojdia de brutărie este strîns legată de substanțe insolubile, de care nu poate fi separată și solubilizată, decât după tratare cu papainază. Alte ori enzima nu poate fi solubilizată prin nici un mijloc, așa că, pentru a studia reacția enzimatică respectivă, trebuie să se utilizeze organul care conține enzima, mărunțit prin mijloace mecanice în așa mod încît membrana exterioară a celulelor să fie ruptă și să devină posibil contactul reactantului cu enzima fixată de suportul ei insolubil (v. de ex. terciul de mușchi sau de alte organe folosit în reacții enzimaticice, pag. 393). Faptul că o enzimă poate fi solubilizată sau nu este fără importanță din punctul de vedere al mecanismului reacțiilor enzimaticice.

Prima enzimă, izolată în stare pură, cristalizată, a fost *ureaza* (J. B. Sumner, 1926). Aceasta a fost obținută dintr-o varietate de fasole,

prin extragere cu apă și precipitarea extractului cu acetonă. Au fost izolate apoi în stare cristalizată, prin salifiere din soluție apoasă cu sulfat de amoniu și sulfat de magneziu la un anumit pH , *pepsina* și *tripsina* (I. H. Northrop și M. Kunitz, 1929) și alte enzime printre care se numără *fermentul galben de oxidare* (pag. 777), *papaina*, *carboxipeptidaza*, *tirosinaza*, *catalaza* și câteva *dehidraze* (v. pag. 794).

Metodele pentru obținerea enzimelor cristalizate sînt identice aceloră folosite la purificarea și cristalizarea proteinelor (pag. 419). De fapt, toate enzimele cristalizate, obținute pînă astăzi, s-au dovedit (cu toate ezitățile inițiale) a fi, fie proteine simple, fie proteine conjugate (proteide) cu o grupă prostetică definită. Sînt motive puternice pentru a crede că și enzimele care nu au fost încă obținute în stare cristalizată sînt tot proteine.

Încă înainte de izolarea enzimelor în stare pură cristalizată se cunoșteau unele proprietăți ale lor care constituie indicații clare pentru natura lor proteică. Astfel se știe de mult că enzimele nu sînt dializabile și deci sînt substanțe macromoleculare. Enzimele sînt inactivate prin încălzirea soluțiilor lor apoase, în aceleași condiții în care proteinele sînt denaturate (de ex. la 55° în cazul zaharazei, dar abia la fierbere în cazul ribonucleazei). Uneori, denaturarea însoțită de inactivare a enzimelor este reversibilă (v. pag. 442). Acei reactivi care denaturează sau precipită proteinele, inactivează fără excepție enzimele.

Cîteva dintre enzimele obținute în stare pură cristalizată au fost hidrolizate prin metodele aplicate în clasa proteinelor, obținîndu-se aceiași amino-acizi care se obțin și din proteine (pag. 364).

S-au determinat, în sfîrșit, greutatețile moleculare ale enzimelor cristalizate, prin metodele cunoscute din clasa proteinelor, găsindu-se valori variate dar de aceeași ordine de mărime ca la alte proteine. Greutățile moleculare ale citorva enzime au fost redate în tabela de la pag. 432.

Condițiile de solubilitate ale enzimelor sînt asemănătoare în toate privințele cu ale globulinelor (pag. 445). Dacă nu s-ar cunoaște proprietățile catalitice cu totul remarcabile ale enzimelor pure cristalizate, ele ar fi clasificate probabil în clasele obișnuite ale proteinelor sau proteidelor. Este probabil că, în multe celule, întreaga sau aproape întreaga plasmă constă din enzime (Virtanen). Ca toate proteinele, enzimele sînt antigeni specificei provocînd, atunci cînd sînt introduse în sîngele unui animal, formarea de anticorpi (v. pag. 449).

Acțiunea catalitică a enzimelor. 1. Enzimele sînt, precum s-a mai spus, *catalizatori organici*, produși de celula vie, acționînd asupra anumitor substanțe numite *substraturi*. În marea majoritate a cazurilor, enzimele catalizează reacția unei substanțe organice, cu un compus anorganic, liber sau cedat de alt compus organic (apă, acid fosforic, hidrogen, oxigen etc).

Legile catalizei se aplică firește și la enzime. Enzimele, ca toți catalizatorii, nu catalizează decît reacții termodinamic posibile, decurgînd în sensul stabilirii unui echilibru.

Reacțiile enzimaticice prezintă însă unele deosebiri caracteristice față de reacțiile catalitice obișnuite, atât omogene cât și heterogene. Vom încerca să scoatem în evidență aceste deosebiri.

2. *Activitatea enzimelor.* Când o reacție poate fi catalizată atât de o enzimă cât și de substanțe simple (acizi, baze sau ioni metalici) se constată de obicei că reacția enzimatică are o viteză mult mai mare; cu alte cuvinte, reacția enzimatică are o energie de activare mult mai mică. Astfel s-a stabilit că este necesară o concentrație de ioni de hidrogen de zece milioane de ori mai mare decât de invertază pentru a hidroliza o anumită cantitate de zaharoză, într-un timp dat, la 37°.

O deosebire asemănătoare se constată între acțiunea ionilor de fer și a catalazei (v. pag. 624) în reacția de descompunere a apei oxigenate, la 0°:

1 mol ioni Fe^{2+} sau Fe^{3+}	descompune, în 1 secundă,	10^{-5} moli H_2O_2
1 „ hemină	„ „ 1 „	10^{-2} „ „
1 „ catalază	„ „ 1 „	10^5 „ „

Datorită acestei enorme activități catalitice, sînt suficiente de obicei concentrații foarte mici de enzimă pentru a obține efecte considerabile.

Activitatea enzimelor nu durează indefinit, ca aceea a catalizatorilor simpli (acizi, baze, ioni) și este în general mai scurtă decât aceea a catalizatorilor heterogeni (oxid de aluminiu sau nichel redus). În cazul reacțiilor enzimaticice, cu cât trece timpul cu atîta cantitatea de substrat transformată în unitatea de timp se micșorează, iar după un timp mai lung reacția practic încetează. Inactivarea enzimelor se explică prin denaturarea lor sau prin alte transformări datorite caracterului lor de proteine globulare.

3. *Temperatura optimă a reacțiilor enzimaticice.* Viteza reacțiilor enzimaticice crește, ca a celor mai multe reacții între molecule covalente, cu temperatura, potrivit cunoscutei reguli a lui van't Hoff, și anume o urcare a temperaturii cu 10° produce o creștere a vitezei de reacție cu un coeficient 1,5—3. Creșterea aceasta se observă însă numai la temperaturi relativ joase. Odată depășită o anumită *temperatură optimă*, la care viteza este maximă, ea scade, iar la temperaturi mai înalte reacția încetează. Fenomenul se explică prin faptul, semnalat mai sus, că la temperaturi mai înalte enzimele sînt inactivate prin denaturarea componentei proteice. Cele mai multe enzime devin complet inactive între 50—80°. Temperatura optimă nu poate fi însă exact definită, căci ea variază, în mare măsură, cu concentrația enzimei, cu concentrația ionilor de hidrogen și cu prezența diferitelor impurități ale preparatului enzimatic sau ale substratului.

4. *Influența pH-ului.* După cum a arătat Sørensen (1909), activitatea enzimelor depinde într-o foarte mare măsură de concentrația ionilor de hidrogen din soluție (sau mai corect de activitatea termodinamică a ionilor de hidrogen, adică de pH-ul soluției). Curbele reprezentînd variația vitezei de reacție cu pH-ul prezintă de obicei un maxim pronunțat la un anumit pH, în timp ce la valori ale pH-ului diferind cu

± 1 față de acest maxim, viteza de reacție prezintă de obicei valori considerabil mai mici (v. exemple la carbohidraze, pag. 286 și la proteaze, pag. 427). Din cauza acestei particularități a reacțiilor enzimatică este necesar ca, în cursul acestor reacții, să se mențină *pH*-ul optim constant, prin folosirea de tamponane.

Dependența aceasta a activității enzimatică de *pH*-ul soluției se explică prin natura proteică a enzimelor și este o dovadă pentru aceasta. Vom aminti că și alte proprietăți ale proteinelor și ale amino-acizilor, ca de ex. solubilitatea, presiunea osmotică, conductibilitatea electrică, viscozitatea etc., prezintă maxime sau minime pronunțate la un anumit *pH* numit punctul izoelectric (pag. 382). În calitatea lor de amfioni, proteinele pot exista în numeroase forme ionice, una din ele, caracterizată prin egalitatea sarcinilor pozitive și negative, fiind forma izoelectrică. Este foarte plauzibilă presupunerea că numai una din numeroasele forme ionice posibile posedă activitate catalitică și că această formă predomină la *pH*-ul optim. Această formă nu este neapărat forma izoelectrică și într-adevăr s-a stabilit că, în timp ce unele enzime prezintă activitate maximă la punctul izoelectric, altele sînt mai active în stare de anioni sau în stare de cationi. Cum activitatea enzimei scade atît atunci cînd *pH*-ul crește cît și atunci cînd îl scade, în raport cu *pH*-ul optim, s-a dedus că activitatea enzimatică optimă este determinată de un anumit raport între grupele acide și grupele bazice din molecula enzimei.

5. *Specificitatea enzimelor.* Una din proprietățile cele mai remarcabile ale enzimelor este aceea că o anumită enzimă catalizează numai un număr mic de reacții și de multe ori o singură reacție spre deosebire de catalizatorii obișnuți anorganici (acizi, baze, catalizatori de hidrogenare etc.) care activează practic toate reacțiile posibile de un anumit tip (de ex. toate hidrolizele sau toate adățiile de hidrogen la legături multiple). Cu alte cuvinte catalizatorii obișnuți sînt nespecifici, iar enzimele sînt specifice. S-a discutat înainte despre specificitatea anumitor categorii de enzime, cum sînt glicozidazele (pag. 285) și proteazele (pag. 427). Aici ne vom limita la cîteva considerații generale.

Se disting multe tipuri și grade de specificitate în acțiunea enzimelor. În primul rînd trebuie menționată *specificitatea stereochemică*, care constă în aceea că o enzimă care catalizează reacția unui compus optic activ este fără acțiune asupra antipodului său optic și, în general, asupra izomerilor sterici ai acestui compus, supuși aceluiași condiții. Fenomenul a fost observat întîi de Pasteur, care l-a folosit ca o metodă pentru separarea izomerilor optici (pag. 131). Unele exemple de reacții enzimatică stereospecifice au fost menționate la pag. 139. Vom mai aminti aici *dehidraza lactică* din mușchi, o enzimă care lucrează în colaborare cu codehidraza I, și care dehidrogenează acidul L-lactic la acid piruvic și hidrogenează acidul piruvic numai la acid L-lactic, fiind inactivă față de acidul D-lactic (v. formularea pag. 258). În multe microorganisme există însă o enzimă care acționează în mod similar dar specific numai asupra acidului D-lactic (v. pag. 112). De asemenea, peptidazele acționează numai asupra amino-acizilor din seria L (v. pag. 427), iar *arginaza* (despre care s-a vorbit la pag. 407) transformă prin hidroliză în ornitină și uree numai L-arginina și este fără acțiune asupra D-argininei. S-ar putea cita multe alte exemple.

Din alt punct de vedere se distinge între o așa-numită *specificitate de reacție* și o *specificitate de substrat* a enzimelor. Prima se referă la reactantul anorganic care ia parte la reacție: apa în reacțiile de hidroliză,

acidul fosforic în reacțiile de fosforoliză, hidrogenul în reacțiile catalizate de dehidraze etc. Specificitatea de substrat privește natura reactantului organic, știut fiind că enzimele care hidrolizează, de ex., hidrați de carbon nu hidrolizează proteine, cele care hidrolizează dipeptide nu hidrolizează polipeptide etc.

Specificitatea de substrat se manifestă în forme nenumărate și stă la baza clasificării enzimelor, după cum se va vedea mai departe. Important este faptul că diferitele enzime prezintă, față de substraturile respective, *grade diferite de specificitate*. Vom distinge trei grade sau tipuri de specificitate enzimatică. Pentru ilustrarea fenomenului vom considera o reacție de hidroliză schematizată :



Sînt cazuri, deși rare, cînd numai natura legăturii dintre A și B determină specificitatea, natura componentelor A și B fiind indiferentă; se vorbește, în aceste cazuri, de o *specificitate redusă*. Un exemplu este acela al lipazelor din pancreas și ficat, care hidrolizează esterii celor mai variați acizi carboxilici cu alcoolii de diferite tipuri, printre care și trioli cum este glicerina. Nu toate esterazele sînt însă atît de puțin specifice. Astfel *tanaza* (pag. 180) hidrolizează numai esterii acizilor benzoici substituiți cu cel puțin două grupe OH în alte poziții decît *orto* față de carboxil; *colin-esteraza* hidrolizează, în afară de acetil-colină, numai un număr mic de acil-coline (pag. 352), în timp ce *clorofilaza* nu hidrolizează decît cele două clorofile *a* și *b* (pag. 627).

Un al doilea tip de enzime posedă o specificitate mai limitată, numită *specificitate de grupă*. În cazul unei reacții de hidroliză, cum este aceea considerată mai sus, enzimele de acest tip cer ca A să fie de un anumit tip, natura componentei B fiind indiferentă. Un exemplu de enzimă înzestrată cu o asemenea specificitate este acela al α -glicozidazei (maltazei) din suc intestinal al mamiferelor și al β -glicozidazei (emulsina). După cum s-a arătat în alt loc (pag. 285), fiecare din aceste enzime hidrolizează (în cadrul specificității lor stereochemice) atît dizaharide cît și glicozide; ele sînt deci specifice numai pentru restul de monozaharidă și într-o mare măsură indiferente pentru natura agliconului. S-a arătat (l. c.) în ce mod poate fi utilizată această specificitate de grupă a glicozidazelor, în chimia hidraților de carbon, pentru identificarea legăturilor α - și β -glicozidice.

Al treilea tip de specificitate, numită *specificitate absolută*, se caracterizează prin aceea că enzima este adaptată unui substrat unic. În schema de mai sus, ambele componente A și B trebuie să fie de un anumit fel dat, pentru ca enzima să acționeze. Acest tip de specificitate este mult răspîndit; datorită acestei particularități există în natură un număr atît de mare de enzime. Vom menționa un singur exemplu, maltaza din bobul de orz încolțit care, spre deosebire de α -glicozidazele menționate, hidrolizează numai dizaharida maltoza, dar este fără acțiune asupra altor α -glicozide.

Expunerea de mai sus nu cuprinde nicidecum toate formele de specificitate, și acestea nici nu ar putea fi incluse într-un sistem simplu, avînd în vedere multiplele tipuri de reacții catalizate de enzime. Un caz de „încălcare” de specificitate, observat la o oxidază din lapte numită *enzima lui Schardinger*, arată complicațiile ce se pot ivi. Această enzimă oxidează un mare număr de aldehide pînă la acizii carboxilici respectivi și prin urmare posedă o specificitate de grupă. Laptele conține pe de altă parte o enzimă, *xantin-oxidaza*, care oxidează hipoxantina și xantina la acidul uric (v. pag. 763). Cum xantin-oxidaza este complet inactivă față de multe alte purine se poate spune că ea este înzestrată cu specificitate absolută. În mod neașteptat s-a putut dovedi că enzima lui Schardinger și xantin-oxidaza sînt una și aceeași substanță, care posedă deci două specificități diferite, în două clase de substanțe mult diferențiate structural.

6. Activarea substratului prin formarea unui compus labil cu enzima.

a. Stabilirea compoziției chimice a enzimelor nu a condus, cum s-ar fi putut spera, la o lămurire completă a mecanismului activității lor catalitice. Cauza este insuficiența cunoștințelor noastre despre structura proteinelor. Sînt totuși cîteva puncte esențiale cîștigate, care merită să fie semnalate.

Este evident că mecanismul reacțiilor enzimatice nu poate fi redat printr-o schemă simplă, de felul teoriei lui Brönstedt a catalizei prin acizi și baze, care este bazată pe reacții protolitice între catalizator și substrat. Un asemenea mecanism este complet nespecific. Specificitatea foarte avansată a enzimelor arată dimpotrivă că reacția are loc numai atunci cînd enzima corespunde perfect substratului „întocmai ca o cheie la broasca ei” (E. Fischer, 1894).

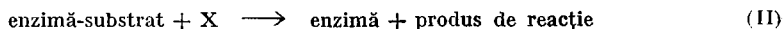
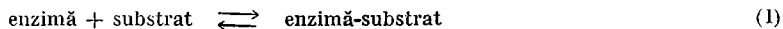
Cercetarea experimentală și teoretică a catalizei a dus la rezultatul important că acțiunea catalizatorului constă în participarea sa efectivă la reacția chimică (I, pag. 174). Un catalizator se deosebește de un reactant obișnuit numai prin aceea că el se regenerează neconținut în cursul procesului chimic. Nu există nici un motiv pentru a presupune că enzimele se comportă, în această privință, altfel decît catalizatorii simpli. Din faptul că specificitatea enzimelor este un fenomen general pare să reiasă că participarea enzimei, la reacția enzimatică, constă în formarea unui *compus molecular de adiție între enzimă și substrat*.

b. Sînt și alte indicii în favoarea acestei teorii. Ea este sprijinită, de ex., de măsurătorile cinetice, ale căror rezultate le vom expune acum pe scurt. În marea majoritate a cazurilor, cînd ceilalți factori sînt constanți, viteza reacției enzimatice este proporțională cu concentrația enzimei. De multe ori proporționalitatea aceasta se observă numai în stadiul inițial al reacției; pe măsură ce concentrația produșilor de reacție crește, viteza de reacție scade, datorită unui efect inhibant al acestor produși, asupra cărui vom reveni mai jos. De aceea, se ia în considerație, pentru comparație, numai viteza inițială a reacției.

În alte condiții, și anume pornind de la o cantitate fixă de enzimă și mărind progresiv, într-o serie de experiențe succesive, concentrația substratului, viteza de reacție inițială crește din ce în ce mai încet cu concentrația substratului, pînă ce atinge o valoare constantă maximă, dincolo de care viteza nu mai variază cu concentrația. La concentrații mici de substrat, reacția este de ordinul I, iar la concentrații mari de ordinul zero față de substrat (la concentrații intermediare, viteza este

de un ordin fracționar, ceea ce poate duce la interpretări eronate dacă nu se fac măsurători pe o scară largă de concentrații).

Aceste rezultate se explică prin ipoteza că între enzimă și substrat se formează, printr-o reacție reversibilă ascultînd de legea maselor, un compus de adiție labil. Acest compus reacționează apoi ireversibil, cu viteză mare, cu un reactant X (de ex. apă în cazul unei hidrolize), dînd produsul de reacție și regenerînd catalizatorul (L. Michaelis și M. L. Menten, 1913) :

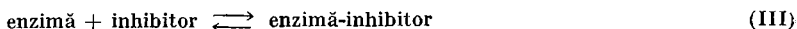


Ecuatiile acestea nu pot fi verificate direct deoarece, de obicei, nu se cunoaște concentrația absolută a enzimei. Totuși s-au putut dezvolta metode cinetice permițînd determinarea constantei de echilibru, K , a primei ecuații de mai sus, precum și viteza limită maximă către care tinde viteza de reacție la concentrații mari ale substratului (B. Chance, 1951; H. Gutfreund, 1955). Perfecta concordanță constatată între teorie și experiență este o dovadă pentru existența unor compuși labili enzimă-substrat. Cînd concentrația substratului este mare, echilibrul de mai sus este complet deplasat spre dreapta, așa că o creștere a concentrației de substrat nu mai poate mări viteza de reacție, căci nu se pot combina, în unitatea de timp, mai multe molecule de enzimă și substrat. Reacția are deci ordinul zero. Cînd însă concentrația substratului este mică echilibrul este deplasat spre stînga și reacția este de ordinul I față de substrat.

c. Multe enzime sînt inhibitate de produșii propriei lor activități. Astfel, invertaza din drojdie este inhibitată prin adăugare de fructoză, iar succino-dehidraza este inhibitată de acidul fumaric (v. pag. 261). Produșii de reacție au de obicei o structură asemănătoare cu substraturile respective (de ex. din dizaharide rezultă monozaharide, din proteine, peptide etc.).

Enzimele sînt inhibitate, de asemenea, de substanțe înrudite structural cu substraturile lor normale (de ex. xantin-oxidaza este inhibitată de adenină). În cazul succino-dehidrazei, nu numai acidul fumaric micșorează viteza de reacție, dar și alți acizi dicarboxilici cu structură asemănătoare produc același efect, deși ei nu suferă nici o transformare chimică. Astfel, oxidarea acidului succinic este inhibitată cel mai tare de acidul oxalil-acetic și de acidul metil-succinic (care au carboxili în poziția 1,4, la fel ca acidul succinic), ea este inhibitată ceva mai slab de acidul malonic, mai slab încă de acidul oxalic și de loc de alți acizi.

Singura interpretare a fenomenului este aceea că inhibitorul formează un compus de adiție cu enzima, la fel ca în echilibrul (I) de mai sus, concurînd în aceasta cu substratul :



Cum această reacție nu este urmată de o reacție de tipul (II), rezultatul este micșorarea masei active a enzimei disponibile pentru cataliză.

Faptul că inhibiția de acest tip a enzimelor are un caracter competitiv și că ea este specifică față de inhibitor dovedește nu numai formarea unui compus între enzimă și inhibitor, ci mai este o indicație că substratul și inhibitorul se leagă de una și aceeași grupă de atomi particulară din macromolecula enzimei, care este deci un fel de grupă activă a enzimei.

d. Există, în unele cazuri, dovezi mai directe pentru formarea unui compus între enzimă și substrat. Dacă se tratează o soluție concentrată de peroxidază cu apă oxigenată, în absența unui acceptor pentru oxigen de tipul celor menționați mai înainte (pag. 624), apa oxigenată nu este redusă, dar se produce o schimbare profundă a spectrului de absorbție (dispar benzile de la 6450, 5830 și 4980 Å și apar în schimb două benzi la 5610 și 5305 Å). Singura interpretare este aceea că se formează un compus între peroxidază și apa oxigenată. Intensitatea maximă a spectrului modificat se produce atunci când raportul molar dintre peroxidază și H_2O_2 este 1 : 1 (Keilin). În mod asemănător s-a pus în evidență o combinație a catalazei cu apă oxigenată.

e. Concluzia care se desprinde, din cele de mai sus, este că între enzimă și substrat se formează cu mare probabilitate un compus labil, care joacă un rol esențial în procesul catalitic. S-ar părea că, în stare legată de macromolecula enzimei, molecula de substrat devine mai reactivă față de reactantul ei normal, de ex. față de apă într-o reacție de hidroliză, de oxigen într-o oxidație etc. Se poate deci vorbi de o *activare a substratului prin enzimă*. În starea actuală a cunoștințelor noastre nu este încă posibil să se stabilească în ce constau modificările suferite de molecula substratului, care conduc la activarea chimică a acestuia.

Din unele fenomene ce nu sînt în directă legătură cu cataliza se știe că, prin legarea de o proteină, proprietățile unei substanțe pot fi foarte profund modificate. Astfel hemul este o substanță insolubilă în apă și nestabilă, ce trece repede, în contact cu aerul, în hematină, prin oxidarea ferului feros la fer feric (v. pag. 620). Dimpotrivă, hemoglobina rezultată din combinarea hemului cu o proteină, globina, este o substanță solubilă în apă, care formează un compus reversibil cu molecule de oxigen, oxihemoglobina, în care ferul își păstrează starea bivalentă. Se cunosc și alte proteide care conțin hem legat, însă de alte proteine decît globina, de ex. peroxidaza, catalaza, citocromul și fermentul respirator al lui Warburg. Nici una dintre aceste proteide nu se combină reversibil cu oxigenul, dar unele dintre ele se oxidează reversibil la forme ferice. Este evident că aceste deosebiri de comportare se datoresc proteinelor respective, grupa prostetică, hemul, fiind aceeași, în toate cazurile.

7. *Coenzime și grupe prostetice*. a. În afară de enzimă și substrat mai este necesară, de multe ori, prezența altor substanțe pentru ca reacția enzimatică să se producă. S-a descris în alt loc (pag. 251) experiența crucială prin care s-a arătat că fermentația alcoolică necesită pe lîngă prezența unei enzime termolabile, nedializabilă, și aceea a unei *coenzime* termostabile și dializabile. Mai tîrziu, coenzimele fermentației alcoolice (cocarboxilaza și codehidraza I) au fost izolate și, de asemenea, au fost izolate coenzimele altor procese enzimatic; structura acestor coenzime a fost apoi determinată prin degradări și sinteze. În unele cazuri s-a putut stabili exact funcțiunea îndeplinită de coenzimă în procesul enzimatic, după cum s-a arătat cu ocazia descrierii unora dintre coenzime (v. pag. 771, 772, 778).

b. Coenzimele singure, în absența enzimei, nu au nici o acțiune catalitică asupra substratului. Ele nu își îndeplinesc funcțiunea lor decît în prezența unei enzime. Aceasta din urmă este specific adaptată substratului; o coenzimă poate reacționa uneori cu un număr mare de substraturi,

de fiecare dată fiind necesară prezența unei alte enzime. Specificitatea coenzimei este deci mai restrinsă decât aceea a enzimei.

În timp ce enzima activează substratul, în modul indicat înainte, *coenzima participă la reacție*, adică suferă o transformare chimică. În stadiul următor al procesului coenzima modificată revine la starea inițială, fiind iar gata pentru o nouă reacție. Cum reacțiile respective sînt foarte rapide, sînt suficiente concentrații foarte mici de coenzimă.

Pentru exemplificare vom aminti rolul jucat de codehidraza I în fermentația alcoolică (pag. 253). În colaborare cu dehidraza fosfatului de trioză, codehidraza I catalizează transformarea fosfatului glicerin-aldehidei în acid D-fosfo-glicerice, trecînd ea însăși în dihidro-codehidrază; aceasta din urmă reduce diferiți acceptori de hidrogen specifici, regenerînd codehidraza I (v. și mai departe).

După cum se vede, codehidrazele sînt coenzimele unor *reacții de transfer* de hidrogen, de la un donor la un acceptor de hidrogen. Întîlnim un mecanism similar și în alte reacții de transfer enzimatic, de ex. în reacțiile de transfer de acetil, în care intervine coenzima A. Aceasta reacționează cu un donor de acetil, în prezența unei enzime specifice, trecînd în acetil-coenzimă A, cu grupa CH_3CO legată de S. Acetil-coenzima A difuzează apoi prin soluție pînă întîlnește o altă enzimă, cu ajutorul căreia cedează grupa acetil unui acceptor (v. formularea pag. 772). Liberată de grupa acetil, coenzima A reia acest joc (F. Lynen, 1957).

c. În cazurile de mai sus, coenzimele se bucură de o mare independență în raport cu enzimele cu care colaborează. Sînt alte cazuri în care dimpotrivă coenzimele sînt relativ strîns legate de proteina respectivă și nu se despart de aceasta în cursul reacției enzimaticice. Un asemenea sistem binar constituie o proteină conjugată sau proteidă și, în consecință, se vorbește în aceste cazuri de grupa prostetică a enzimei. În clasa aceasta se încadrează de exemplu enzimele în care grupa prostetică este hemul sau hemina, ca citocromii, catalaza, peroxidaza etc. Se consideră astăzi că deosebirea între aceste două tipuri de enzime este numai graduală; în toate cazurile, în stadiul determinant al catalizei, coenzima este specific legată de enzimă. Faptul că uneori legătura dintre coenzimă și enzimă este slabă iar alte ori este mai tare, nu are o semnificație deosebită.

d. Încheind această discuție despre rolul coenzimelor în procesele enzimaticice, trebuie să accentuăm că nu toate enzimele necesită colaborarea unei coenzime. Acestea intervin mai ales în reacțiile enzimaticice de oxido-reducere și în reacții de transfer de grupe (acetil, fosforil). Un mare număr de enzime, în special numeroasele hidrolaze, își exercită activitatea lor enzimatică fără intervenția observabilă a vreunei coenzime. Unele hidrolaze au fost izolate în stare pură cristalizată și au fost analizate după metodele cunoscute din chimia proteinelor, cu rezultatul că singurele lor componente sînt amino-acizii obișnuiți obținuți, și din celelalte proteine. În special nu a fost posibil să se identifice vreo grupă prostetică străină. Trebuie să admitem prin urmare că activarea substra-

tului este o proprietate a catenei polipeptidice sau, mai precis, a unei anumite conformații exact definite a acesteia, care nu ne este cunoscută încă.

8. *Sisteme enzimatiche complexe.* Unele reacții nu pot fi realizate de o singură enzimă, ci necesită un sistem de mai multe enzime, acordate una cu alta și lucrând concertat. Asemenea procese enzimatiche complexe sînt de ex. fermentația alcoolică și glicoliza din mușchi, asimilația bioxidului de carbon în frunzele verzei, sinteza amilozei și a amilopectinei, digestia proteinelor etc. Un proces enzimatic complex, caracterizat prin colaborarea mai multor enzime și coenzime, este acela al oxidării producătoare de energie legată de respirație, în organismul animal. Sînt cunoscute multe, dar nicidecum toate stadiile acestui proces complicat.

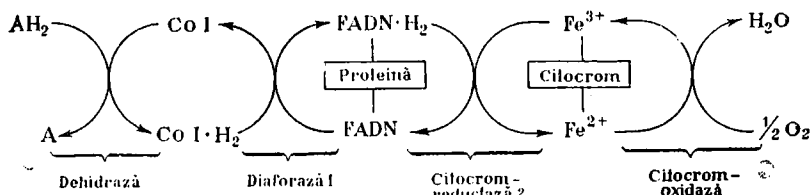
Pornind de la constatarea că alimentele (hidrați de carbon, grăsimi, proteine) pot sta un timp practic infinit într-o atmosferă de O_2 fără a se combina cu acesta, în timp ce, în organismele vii ele sînt repede transformate în CO_2 și H_2O etc., era evident, încă de la începutul cercetării, că oxidările în organismele vii trebuie să comporte o *activare*. Întrebarea ce se punea, în primele două decenii ale acestui secol, era dacă se produce o activare a oxigenului (în concordanță cu vechile teorii ale autoxidării) sau o activare a moleculelor hranei. După H. Wieland (în jurul anului 1920) reacția esențială în procesul respirației este o activare a hidrogenului din moleculele substraturilor supuse oxidării. Concepția aceasta s-a dovedit extrem de rodnică. În cei 30 de ani ce au urmat s-a arătat că reacția esențială este combinarea hidrogenului, cedat de moleculele diferitelor substraturi, cu molecule O_2 (neactivate catalitic), în timp ce bioxidul de carbon format în cursul respirației provine din reacții de decarboxilare de felul acelor observate în ciclul acidului citric și în decarboxilarea amino-acizilor.

Wieland baza această *teorie a dehidrogenării* sau *dehidrării biologice* pe anumite modele simple, discutate în alt loc (I, pag. 356 și 563). Cercetarea reacțiilor de oxidare biochimică a arătat însă că aceste procese sînt mult mai complicate. În special nu există nici o enzimă care să transmită direct unei molecule de oxigen hidrogenul eliminat de substrat. După cum s-a arătat mai sus, hidrogenul cedat de substratul activat de dehidrază este acceptat de o coenzimă, de ex. de codehidraza I (Co I) (specific acordată cu dehidraza respectivă). Se formează în modul acesta dihidro-codehidraza I ($Co I \cdot H_2$).

Soarta dihidro-codehidrazei variază după cum reacția se petrece în mediu anaerob sau aerob. În primul caz, $Co I \cdot H_2$ cedează hidrogenul unui acceptor (cum ar fi acetaldehida în cursul fermentației alcoolice; v. pag. 254), regenerînd Co I (și formînd etanol). Reacția este aparent o disproporționare de tip Cannizzaro. Proprietatea aceasta a dehidrazilor de a transfera hidrogenul de la un substrat la diferiți acceptori a fost descoperită de Thunberg (începînd din 1917). Acest cercetător a creat o metodă fundamentală de lucru, folosind albastrul-metilen drept acceptor pentru hidrogen; producerea reacției se recunoaște ușor prin dispariția culorii

Nici în condiții aerobe hidrogenul din $Co I \cdot H_2$ nu este cedat direct unei molecule de oxigen, ci el este întîi transferat altor sisteme enzimatiche,

care abia ele pot reacționa cu oxigenul. Sînt mai multe căi posibile prin care hidrogenul substratului (AH_2) poate ajunge la oxigen. Una din cele mai importante este redată în următoarea schemă (ce folosește săgețile curbe uzuale în biochimie):



Cîteva amănunte privind acest proces se găsesc în tabela (pag. 794, 796); pentru o discuție completă se vor consulta tratatele de biochimie și de enzimologie.

Transferul acesta, în etape, a hidrogenului de la substrat pînă la molecula de oxigen are drept rezultat obținerea energiei degajată într-o formă utilizabilă pentru nevoile organismului. Se știe că această energie se înmagazinează în legăturile bogate în energie ale resturilor de fosfat în ATF (pag. 254). Studiul chimic exact a arătat, în mai multe cazuri, de ex. la oxidarea acidului β -hidroxi-butyric, în prezența unui sistem enzimatic respirator complet, că la consumarea unui atom de oxigen (adică la oxidarea a $2H$ pînă la H_2O) apar 3 molecule de ATF. În cîteva puține cazuri se știe în ce mod o reacție de dehidrogenare dă naștere unei sinteze de ATF (v. un exemplu pag. 255). În cazul discutat aici mecanismul chimic al procesului nu este cunoscut, dar bilanțul de energie corespunde. Cifrele de mai jos arată degajarea de energie liberă la trecerea substanței respective de la starea oxidată la cea redusă:

	$-\Delta G$ kcal/mol	ΔG pro etapă
Codehidraza I	4,0	
Diaforaza I	15,0	-11,0
Citocromul c	31,0	-16,0
$1/2 O_2$	56,5	-25,5

Energia liberă totală degajată la trecerea a doi atomi de hidrogen de la codehidrază la O_2 ar fi suficientă pentru formarea a 4 legături bogate în energie ($4 \times 11,5 = 46,0$ kcal/mol; v. pag. 262). Energia primei etape (4 kcal) este prea mică pentru producerea unei asemenea legături; este probabil deci că se formează cîte o moleculă de ATF în fiecare din cele trei etape următoare.

9. Activatori. Inhibitori. Cercetarea aprofundată a multor reacții enzimatic particulare a arătat că în afară de substrat, enzimă și eventual coenzimă, mai este necesară și intervenția altor substanțe specifice, pentru ca reacția să aibă loc. S-a ajuns astfel la constatarea că, în timp ce coenzimele participă la reacție ca reactanți, într-un mod ce poate fi comparat cu acela în care intervine substratul, sînt alți factori necesari reacției care joacă un rol în însuși procesul de activare al substratului de către enzimă.

Aceștia se numesc de obicei *activatori*. Printre ei se numără mulți ioni metalici. Mecanismul chimic prin care intervin activatorii este în general puțin cunoscut.

Astfel s-a stabilit încă de multă vreme că multe dintre enzimele care determină fosforilarea necesită ioni de magneziu. S-ar părea că aceștia asigură legătura dintre enzimă și substrat. Enzima numită enolaza (pag. 253) a fost izolată pură cristalizată sub forma unei proteine conținând magneziu. Anhidraza acidului carbonic, mult răspândită în țesuturile animale, a fost de asemenea obținută în stare de mare puritate și este o enzimă conținând zinc.

Toate organismele vii au nevoie pentru a trăi de urme minime de elemente mai rare, cum sînt Mn, Mo, Zn și Co. Este știut că aceste elemente sînt activatori indispensabili pentru anumite enzime esențiale,

Amilaza din salivă și din alte surse își pierde puterea de a digera amidonul (la pH-ul optim de 6,8 al acestei enzime) dacă este dializată; activitatea revine prin adăugare de ioni de clor. Ionii de brom au un efect similar dar mai slab; alți anioni activează și mai slab.

Arginaza necesită ioni Co^{2+} sau Mn^{2+} , în timp ce fosfo-glucomutaza este mai puțin specifică, fiind activată de Mg^{2+} , Mn^{2+} sau Co^{2+} .

Un al doilea tip de activare, adesea întîlnit, constă în suprimarea unei inhibări a enzimei, prin adăugarea unei anumite substanțe. Multe enzime își pierd activitatea prin oxidare blîndă, de ex. cu oxigenul din aer în prezența unor urme întîmplătoare de ioni de metale grele. Printre acestea se află papaina, catepsina și dehidraza succinică. Activitatea enzimatică revine însă sub influența unor agenți reducători cum sînt glutatoniul redus (pag. 415), cisteina și chiar H_2S sau HCN. Aceștia sînt însă tocmai reactivi caracteristici pentru transformarea grupei S—S în 2 SH. Este deci probabil că pentru activitatea enzimei sînt necesare grupe SH, dispariția acestora prin oxidare blîndă fiind însoțită de o încetare a activității enzimaticе.

Vom mai aminti un al treilea tip de activare, întîlnit la enzimele proteolitice. Acestea sînt secretate sub formă de proenzime inactice și devin active abia în contact cu enzime proteolitice, cum este enterokinaza, care îndepărtează o parte din macromoleculă, „demascînd” probabil grupa activă a acesteia (pag. 427).

Multe enzime sînt inactivate de compuși care dau complexi cu proteinele, în special de ionii metalelor grele, de ex. Cu, Ag, Hg. Activitatea reapare la tratare cu H_2S . Cianurile, fluorurile și iod-acetații sînt otrăvuri pentru anumite enzime și se utilizează în studiul grupelor active ale acestora. Astfel citocrom-oxidaza este inhibată de ionul cian, prin formarea unui complex cu ferul. Dehidrazele sînt inhibate de narcotice.

Clasificarea enzimelor. Structura enzimelor este prea puțin cunoscută pentru a putea servi ca bază a unei clasificări. Cele mai multe reacții enzimaticе au fost studiate cu ajutorul unor extracte, fără a se izola enzimele. De aceea, enzimele se clasifică după reacțiile pe care le provoacă și după substraturile asupra cărora acționează.

Numele enzimelor se formează adăugîndu-se sufixul *ază* la numele reacțiilor provocate sau al substratului lor. Excepție fac numele istorice ale unor enzime, cum sînt emulsina, zimaza, pepsina etc.

Vom încadra enzimele în cinci clase, inegale prin numărul reprezentanților, nu și prin importanța lor. Acestea sînt redată în următoarea tabelă, cu trimiteri la locurile unde diferite clase de enzime au fost discutate anterior.

Principalele enzime

Enzima (și coenzima)	Sursă	Specificitate
I. Hidrolaze		
1. Esteraze :		
a. Lipaze (I, pag. 669)	Pancreas, fructe de ricin etc.	Grăsimi → glicerină, acizi
b. Esteraze	Ficat etc.	Butirat de etil etc. → alcoolii și acizi
c. Colin-esterază (pag. 352).	Sînge	Acetil-colină → colină și acid acetic
d. Fosfataze	Țesuturi vegetale și anim. le	Esteri ai acidului fosforic → acid fosforic + alcoolii
e. Sulfataze	Țesuturi vegetale și animale	Esteri ai acidului sulfuric → acid sulfuric + alcoolii
2. Carbohidraze :		
a. Hexozidaze sau glicozidaze	Țesuturi animale și vegetale, drojdie, sucuri digestive	Glicozide și oligozaharide ⇌ monozaharide + agliconi (pag. 285)
b. Poliaze		Polizaharide → monozaharide (pag. 285)
3. Amidaze :		
a. Ureează	Bacterii, soia	Uree → NH ₃ + CO ₂ (I, pag. 704)
b. Arginază	Ficat	Arginină → ornitină + NH ₃ (pag. 407)
c. Asparaginază	Ficat etc.	Asparagină → acid asparagic + NH ₃ (pag. 394)
d. Glutaminază	Ficat etc.	Glutamină → acid glutamic + NH ₃ (v. pag. 401).
4. Proteinaze (pag. 427) :	Sucuri digestive. țesuturi	Proteine → peptide
5. Peptidaze (pag. 427) :	Sucuri digestive	Peptide → dipeptide → amino-acizi
6. Nucleaze :		
a. Polinucleotidaze (Ribonuclează) (De-soxi-ribonuclează)	Suc pancreatic, suc intestinal	Acizi nucleici → nucleotide (pag. 764).
b. Nucleotidaze	Suc intestinal și țesuturi	Nucleotide → nucleoside
c. Nucleosidaze	Țesuturi animale	Nucleoside → pentoză + bază
7. Purin-desaminaze :		
a. Adenază	Țesuturi animale	Adenină → hipoxantină + NH ₃
b. Guanază	Țesuturi animale	Guanină → xantină + NH ₃
II. Enzimele reacțiilor de adădire și eliminare		
1. Aconitază (pag. 261)	Țesuturi vegetale și animale	Acid izocitric ⇌ acid aconitic ⇌ acid citric
2. Enolază (pag. 253)	Drojdie, țesuturi animale	Acid 2-fosfo-gliceric ⇌ acid fosfo-enol-piruvic
3. Fumarază (pag. 261)	Toate țesuturile	Acid fumaric + H ₂ O ⇌ acid malic

Tabela 35 (continuare)

Enzima (și coenzima)	Sursă	Specificitate
4. Amino-acid-decarboxilaze. Coenzimă : codecarboxilază (fosfat de piridoxal)	Bacterii (pag. 393 și 713)	$R \cdot CH(NH_2)COOH \rightarrow R \cdot CH_2NH_2 + CO_2$ Enzime specifice pentru : lizină, tirozină, arginină, ornitină, acid glutamic. (Decarboxilaza histidinei nu necesită codecarboxilază).
5. Carboxilază. Coenzimă : cocarboxilază	Drojdie, microorganisme, plante (pag. 254 și 754)	$CH_3 \cdot CO \cdot COOH \rightarrow CH_3 \cdot CHO + CO_2$
6. „Oxidaza piruvică” (cocarboxilază, + coenzimă A. etc. (pag. 772)	Țesuturi animale	$CH_3 \cdot CO \cdot COOH + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow CH_3COOH + CO_2$
7. Decarboxilaza oxalo-succinică (ioni Mn^{2+})	Toate celulele	Acid oxalil-succinic \rightarrow acid α -oxo-glutaric (reacție din ciclul acidului citric; pag. 261)
8. Anhidraza carbonică (conține Zn)	Animalele superioare, în special globulele roșii din sânge	Catalizează hidratarea bioxidului de carbon : $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$ făcînd astfel posibilă dizolvarea și transportul bioxidului de carbon provenit din respirație
9. Aldolază (pag. 252)	Drojdie, multe alte surse	1,6-Difosfat de fructofuranoză \rightleftharpoons 2 Fosfat de trioze
10. Asparaginază (pag. 394)	Bacterii	Acid asparagic \rightarrow acid fumaric NH_3
III. Isomeraze		
1. Isomeraza fosfatilor de trioze (pag. 253)	Drojdie, multe alte surse	D-Glicerin-aldehidă-fosfat \rightleftharpoons dihidroxi-acetonă-fosfat
2. Oxo-isomerază (pag. 252)	Drojdie, multe alte surse	D-Glucopiranoză-6-fosfat \rightleftharpoons D-fructofuranoză-6-fosfat
3. Fosfo-glucomutază (pag. 257)	Mușchi, țesuturi animale	D-Glucoză-6-fosfat \rightleftharpoons D-glucoză-1-fosfat
4. Fosfo-gliceromutază (pag. 253)	Drojdie, multe alte surse	Acid 3-fosfoglicerice \rightleftharpoons acid 2-fosfoglicerice
5. Isomeraza galactozei (coenzimă : uridină-difosfat-glucoză)	Drojdie, ficat	D-Glucoză-1-fosfat \rightleftharpoons D-galactoză-1-fosfat (inversie Walden la C^4).
IV. Transferaze		
1. Fosfokinaze (Coenzimă ATF) (pag. 252) :	În toate celulele vii	Transferul unui rest de fosfat, împreună cu energia legăturii de fosfat
a. Enzima lui Lohmann	Mușchi (pag. 769)	Creatină \rightleftharpoons acid creatin-fosforic
b. Fosfokinaza argininei	Mușchii nevertebratelor (pag. 468)	Arginină \rightleftharpoons acid arginin-fosforic

Tabela 85 (continuare)

Enzima (și coenzima)	Sursă	Specificitate
c. Hexokinază (pag. 257) d. Fructo-hexokinază e. Galacto-hexokinază	Drojdie Drojdie Drojdie, țesuturi	D-Glucoză → D-glucoză-6-fosfat D-Frucoză → D-fructoză-6-fosfat D-Galactoză → D-galactoză-1-fosfat
f. Fosfohexokinază (pag. 252)	În toate celulele	Fructoză-6-fosfat → fructoză-1,6-difosfat
g. Fosfokinaza piruvică (pag. 253)	În toate celulele	Acid fosfo-enol-piruvic ⇌ acid piruvic
h. Adenosin-kinază	În toate celulele	Adenosină → acid adenosin-monofosforic
i. Flavokinază (pag. 778)	Mult răspîndită	Riboflavină → acid riboflavin-fosforic
j. Enzimă (nenumită) (pag. 770)	Mult răspîndită	Codehidrază I → codehidrază II
k. Miokinază	Mușchi	2 ADF ⇌ ATF + AMF
2. Fosforilaze :		Transferă un rest glicosidic, de la o moleculă la alta.
a. Fosforilaze	Bacterii (<i>Pseudomonas saccharophila</i>)	α-Glucoză-1-fosfat + β-fructofuranoză ⇌ zaharoză + fosfat anorg. (alte exemple, pag. 289)
b. Fosforilaze : enzima P enzima Q enzima de ramificare (Cori)	Vegetale (tubercule, cereale); țesuturi animale (mușchi)	α-Glucoză-1-fosfat $\xrightarrow{\text{enzimă P}}$ amiloză + fosfat anorg. (alte exemple pag. 324)
3. Transaminaze : (Coenzimă: fosfat de piridoxal, pag. 713).		
Transaminaza L-glutamică (pag. 393)	Țesuturi animale și vegetale, microorganisme	Acid α-ceto-glutaric + aminoacid ⇌ acid L-glutamic + acid α-cetonic
4. Enzimele transmetilării :	(v. pag. 406)	Transfer de grupe CH ₃ de la metionină la diferiți acceptori
5. Enzimele transacetilării : (Coenzima A)	(v. pag. 771)	Transfer de grupe acetil în reacții de acetilare și în alte reacții ale acizilor carboxilici
V. Oxidaze		
1. Dehidraze specifice pentru CoI :		Reacții : AH ₂ + CoI ⇌ A + CoI·H ₂
a. Dehidraza α-glicero-fosfatului (solubilă)	Țesuturi animale	Acid D(-)-α-glicerol-fosforic ⇌ fosfo-dihidroxi-acetonă
b. Dehidraza lactică (pag. 258)	Țesuturi animale (mușchi) și drojdie	Acid L(+)-lactic ⇌ acid piruvic
c. Dehidraza alcoolului (pag. 254)	Țesuturi animale și vegetale	Etanol sau alți alcooli ⇌ acetaldehidă sau alte aldehide
d. Dehidraza fosfatului de trioză (pag. 253)	Țesuturi animale și vegetale	D-Glicerinaldehid-fosfat ⇌ acid fosfo-D-glicerol

Tabela 35 (continuare)

Enzima (și coenzima)	Sursă	Specificitate
e. Dehidraza malică (pag. 261)	Țesuturi animale și vegetale	Acid L(-)-malic \rightleftharpoons acid oxalil-acetic
f. Dehidraza acidului β -hidroxibutiric (I, pag. 674)	Țesuturi animale (inimă, rinichi, ficat)	Acid L- β -hidroxi-butiric \rightleftharpoons acid acetil-acetic
g. Dehidraza L-glutamică (pag. 392)	Țesuturi vegetale (activă și cu Co II)	Acid L-glutamic \rightleftharpoons imină \rightleftharpoons acid α -ceto-glutaric
2. Dehidraze specifice pentru CoII:		Reacții: $AH_2 + CoII \rightleftharpoons A + CoII \cdot H_2$
Dehidraza glucozei	Globulele roșii din singe	D-Glucoză \rightarrow acid D-gluconic
3. Dehidraze fără coenzimă:		Reduc citocromul b și (experimental) albastrul-metilen
a. Dehidraza α -glicero-fosfatului (insolubilă)	Plante, animale, microorganisme	Acid L(+)-glicerol-fosforic \rightleftharpoons 3-gliceraldehidă-fosfat
b. Dehidraza succinică	Răspîndire universală	Acid succinic \rightleftharpoons acid fumaric
c. Dehidraza lactică	Drojdie	Acid L(+)-lactic \rightleftharpoons acid piruvic
d. Dehidraza colinei	În unele țesuturi animale	Colină \rightleftharpoons betain-aldehidă
4. Dehidraze aerobe (grupă prostetică: FADN):		Reacții: $AH_2(\text{substrat}) + FADN \rightarrow A + FADN \cdot H_2$ $FADN \cdot H_2 + O_2 \rightarrow FADN + H_2O_2$ (Hidrogenează albastrul-metilen \rightarrow leuco-derivat).
a. Xantin-oxidază (enzima lui Schardinger; (pag. 785 și 392)	Lapte, țesuturi animale	Hipoxantină \rightarrow xantină Xantină \rightarrow acid uric Aldehide \rightarrow acizi
b. D-Aminoacid-oxidaze (pag. 392)	Țesuturi animale	$R \cdot CH(COOH)NH_2 + O_2 \rightarrow R \cdot C(COOH)=NH + H_2O_2$
c. L-Aminoacid-oxidaze	Țesuturi animale (<i>Vipera aspis</i>)	$R \cdot C(COOH)=NH + H_2O \rightarrow R \cdot CO \cdot COOH + NH_3$
5. Flavoproteine (pag. 778)		Dehidrogenează $CoI \cdot H_2$ sau $CoII \cdot H_2$, regenerînd CoI sau $CoII$
a. Enzima galbenă veche (Warburg) (grupă prostetică: FMN)	Globulele roșii ale singelui; drojdie	Dehidrogenează $CoII \cdot H_2$ dînd $FMN \cdot H_2$; reduce albastrul-metilen (nu însă citocromul c)
b. Reductaza citocromului c (Haas) (grupă prostetică: FMN)	Drojdie	Dehidrogenează $CoII \cdot H_2$ dînd $FMN \cdot H_2$; reduce direct citocromul c.
c. Diaforaze I și II (grupă prostetică: FADN)	Țesuturi animale	Dehidrogenează $CoI \cdot H_2$, resp. $CoII \cdot H_2$, dînd $FADN \cdot H_2$; reduce citocromul c, probabil prin intermediul unei alte enzime (?) (pag. 796)

Tabela 35 (continuare)

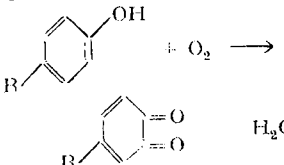
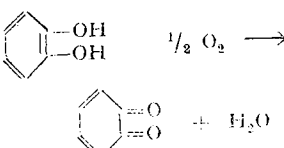
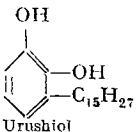
Enzima (și coenzima)	Sursă	Specificitate
6. <i>Citocromii, fermentul respirator</i> . Grupe prostetice: hemine (pag. 624)		<i>În stare oxidată conțin Fe³⁺, în stare redusă Fe²⁺. Transferă electroni</i>
a. Citocrom c	În toate celulele aerobe	$\text{FADN} \cdot \text{H}_2 + 2 \text{Cit-Fe}^{3+} \xrightarrow{\text{enzima?}} \text{FADN} + 2 \text{Cit-Fe}^{2+} + 2 \text{H}^+$ $2 \text{Cit-Fe}^{2+} + \frac{1}{2} \text{O}_2 \xrightarrow[\text{oxidază}]{\text{citocrom-}} 2 \text{Cit-Fe}^{3+} + \text{O}^{2-}$ $(\text{O}^{2-} + 2 \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O})$
b. Citocrom b	În toate celulele aerobe	Este redus de sistemul dehidrazelor fără coenzime; oxidează citocromul c (catalizat de altă enzimă?); poate fi oxidat încet și direct de O ₂ , fără intervenția oxidazei
c. Citocrom-oxidază sau fermentul respirator Warburg sau indofenol-oxidază	În toate celulele aerobe	Redusă de citocrom c-Fe ²⁺ ; oxidată de O ₂ . Inhibată de CN ⁻ ; la fel de CO la întuneric, dar inhibiția dispare la lumină. Nu este inhibată de narcotice (care inhibează însă dehidrazele)
7. <i>Enzime distrugătoare de H₂O₂</i> (grupe prostetice: hemine, pag. 624):		
a. Peroxidază (v. pag. 623)	Aproape în toate celulele vegetale	$\text{A} \begin{array}{l} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array} \quad \begin{array}{l} \text{O}-\text{H} \\ \\ \text{O}-\text{H} \end{array} \quad \text{A} + 2\text{H}_2\text{O}$
b. Catalază (v. pag. 624)	În toate celulele animale și vegetale	$\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \frac{1}{2} \text{O}_2$
8. <i>Oxidaze</i> (grupe prostetice: metale):		<i>În stare redusă sînt oxidate specific de O₂:</i>
a. Monofenol-oxidaze (grupă prostetică: cupru)	Ciuperci	$\text{AH}_2 + \frac{1}{2} \text{O}_2 \xrightarrow{\text{oxidază}} \text{A} + \text{H}_2\text{O}$ 
b. Polifenol-oxidaze (grupă prostetică: cupru)	Ciuperci, cartofi	

Tabela 35 (continuare)

Enzima (și coenzima)	Sursă	Specificitate
c. Lacază (grupă prostetică : cupru)	Arborele de lac japonez	 <p>Urushiol → <i>o</i>-chitonă → rășină</p>
d. Tirosinază (grupă prostetică : cupru)	Plante și animale	Tirosină → dopa → dopa-chinonă → melanină (v. pag. 402)
e. Oxidaza ascorbică (grupă prostetică : cupru)	Plante din familia verzei	Acid ascorbic → acid dehidro-ascorbic (v. pag. 275)
f. Urico-oxidază (uricază) (grupă prostetică : zinc)	Ficatul mamiferelor (cu excepția primatelor), dipterele, gasteropodele	Acid uric → alantoină (v. pag. 763) (cu formare de H ₂ O ₂).

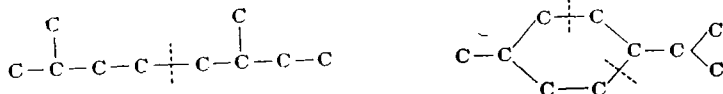
PARTEA VI

DOUĂ CLASE DE PRODUȘI NATURALI

În această ultimă parte, a VI-a, a acestei cărți se descriu două clase de produși naturali, în majoritate de origine vegetală, deosebit de importanți prin marea lor răspândire în natură și prin structurile lor neobișnuite: prima cuprinde *terpenoidele*, *carotinoidele* și *steroidele*, compuse numai din carbon, hidrogen și oxigen, cea de-a doua, a *alcaloizilor*, se caracterizează prin conținutul în azot și structura heterociclică.

A. PRODUȘI NATURALI CU SCHELET POLIIZOPENTANIC

În natură, mai ales în vegetale, se întâlnesc în număr uimitor de mare și într-o varietate nesfârșită de forme, substanțe al căror schelet hidrocarbonat este construit din două sau mai multe resturi de izopentan unite „cap la coadă”, sub formă de catene aciclice sau ciclice, de ex. :



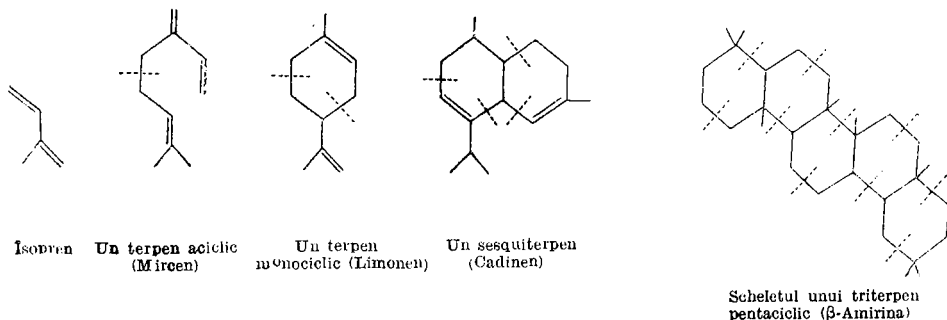
Produșii naturali cu scheletul poliizopentanic se împart în patru mari clase, ce se deosebesc prin structură, proprietăți și origine, numite *terpenoide*, *carotinoide*, *steroide* și *politerpenoide*. Mulți compuși cu schelet poliizopentanic prezintă o mare importanță fiziologică (vitamine, hormoni etc.) sau tehnică (cauciucul, camforul, parfumuri). Din cauza aceasta s-a acumulat cu timpul o imensă literatură privitoare la acești produși naturali.

Principiul construcției poliisoprenice (O. Wallach, 1887 ; L. Ruzicka, 1921) constituie o călăuză utilă pentru înțelegerea și chiar pentru determinarea structurii compușilor din această categorie. Moleculele marii majorități a acestor compuși apar ca și cum ar fi construite din molecule de *isopren*, prin reacții de polimerizare, uneori însoțite sau urmate de reacții de hidrogenare, hidratare și oxidare.

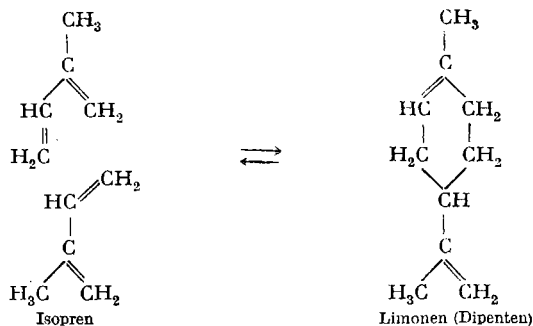
Chiar numai din examinarea formulelor moleculare rezultă că *terpenii* propriu-ziși, $C_{10}H_{16}$, corespund unor dimeri ai isoprenului, C_5H_8 , iar *sesquiterpenii*, $C_{15}H_{24}$ unor trimeri ai acestei diene. *Diterpenoidele*,

cu 20 de ațomi de carbon, *triterpenoidele*, cu 30 atomi de carbon și *carotinoidele*, cu 40 atomi de carbon în moleculele lor, deși nu sînt polimeri ai isoprenului în adevăratul sens al cuvîntului, conțin schelete de carbon construite în mod evident după același principiu ca terpenii simpli. În sfîrșit *cauciucul*, *gutaperca* și *balata*, cu formula $(C_5H_8)_n$, sînt polimeri macromoleculari ai isoprenului și poartă de aceea numele de *politerpenoide*.

Următoarele formule ale cîtorva terpeni tipici arată modul în care poate fi imaginată împreunarea resturilor de isopren în moleculele lor :



Înrudirea isoprenului cu terpenii nu este numai formală. La încălzirea isoprenului, în tuburi închise, se formează (\pm) -*limonen* sau *dipenten*, prin sinteză dien :



Reacția aceasta este reversibilă : limonenul trecut prin tuburi încălzite la roșu se transformă parțial în isopren. De asemenea se obține isopren prin descompunerea termică a cauciucului, cel mai bine în vid, la 750° . Randamentul acestei reacții poate ajunge pînă la 58%. Pe de altă parte, prin polimerizarea isoprenului, în anumite condiții, se obține un produs macromolecular mult asemănător cauciucului natural (v. pag. 914).

Principiul construcției isoprenice a fost de mare ajutor în sistematizarea compușilor din această grupă. Structura multor produși naturali, printre care se numără fitolul (pag. 854), sesquiterpenii, triterpenoidele și carotinoidele a fost stabilită pe baza ipotezei că moleculele lor sînt construite din resturi de isopren legate cap la coadă. Verificarea acestor structuri, prin alte metode, a dovedit, cu foarte rare excepții, justetea principiului construcției isoprenice.

Valoarea principiului construcției isoprenice nu depășește însă acest aspect formal. Este astăzi dovedit că isoprenul nu este un intermediar în biosinteza compușilor din această clasă și există dimpotrivă dovezi experimentale care stabilesc o legătură între acest proces biologic complicat și metabolismul grăsimilor și al hidraților de carbon (v. „Despre biosinteza sterolilor”, pag. 892). Din cauza aceasta este preferabil să se înlocuiască termenul „Compuși cu schelet poliisoprenic” prin „Compuși cu schelet poliizopentanic”.

I. TERPENOIDE

Sub denumirea de *terpenoide* (cuvânt introdus recent prin analogie cu numirile vechi : carotinoide și steroide) se cuprind, în afară de hidrocarburi numite *terpeni*, și unii derivați oxigenați ai acestora : alcoolii, aldehide, cetone, oxizi și acizi. Terpenoidele se împart, după cum s-a mai spus, în *monoterpenoide* (sau mai simplu *terpenoide*), *sesquiterpenoide*, *diterpenoide* și *triterpenoide*. Terpeni propriu-ziși, adică hidrocarburi cu formula generală $(C_5H_8)_n$, se întâlnesc în natură numai în primele două din aceste clase (*terpeni*, $C_{10}H_{16}$ și *sesquiterpeni*, $C_{15}H_{24}$).

Terpenii (monoterpenii) găsiți în natură pot fi *aciclici*, cu trei duble legături, *monociclici*, cu două duble legături, și *biciclici*, cu o singură dublă legătură. Prin sinteză au fost obținuți și monoterpeni triciclici, fără duble legături. În natură se găsește numeroși derivați oxigenați ai acestor hidrocarburi. Sesquiterpenii apar, de asemenea, în forme aciclice și ciclice.

Terpenoidele (C_{10}) și sesquiterpenoidele (C_{15}) se găsesc în uleiurile eterice volatile, izolate din plante. Diterpenoidele (C_{20}) și triterpenoidele (C_{30}) se obțin din gume și rășini vegetale nevolatile. Numai puține substanțe din această clasă sînt de origine animală (de ex. squalenul, pag. 857).

Uleiuri eterice. Încă din secolul al XVII-lea s-a observat deosebirea dintre uleiurile grase nevolatile, din plante, și unele uleiuri, distilabile cu vapori de apă, numite *uleiuri eterice* sau *uleiuri esențiale*. Acestea se găsesc mai ales în flori, fructe și frunze și mai rar în lemne (de ex. lemnele de camfor și de santal). Din cauza mirosului lor plăcut, uleiurile eterice sînt utilizate pe scară largă în industria parfumurilor.

Metoda obișnuită pentru izolarea uleiurilor eterice constă în distilarea plantelor sau părților de plantă, cu vapori de apă. Unele uleiuri eterice nu suportă acest tratament și de aceea se extrag cu dizolvanți, cum sînt eterul de petrol, benzenul, tetraclorura de carbon etc.

Un procedeu dînd bune rezultate (de ex. pentru flori de iasomie și de tuberoză) este extragerea cu grăsimi (enfleurage, practicat la Grasse, în Franța de Sud). Florile se așază pe suprafețe netede, unse cu o grăsimă animală solidă, și se înnoiesc de atîtea ori pînă ce grăsimea se saturează cu uleiul eteric. Uleiul eteric se extrage apoi, din grăsimă, cu alcool.

Numărul uleiurilor eterice fabricate în scopuri practice trece de o mie. În tabela alăturată este redată compoziția citorva dintre ele. După cum se vede, uleiurile eterice sînt amestecuri complicate de numeroase substanțe. Compoziția uleiurilor eterice variază mult, nu numai cu specia botanică, dar și cu regiunea și clima în care crește planta.

Uleiurile eterice se utilizează fie ca atare, fie se separă din ele anumite componente, care apoi se amestecă cu alte substanțe pentru obținerea parfumurilor. Izolarea diverselor componente se face prin distilare, mai ales atunci cînd este vorba de terpeni, sau prin cristalizare, în cazul derivaților oxigenați solizi. Uneori se aplică metode chimice. Astfel, alcoolii primari se izolează cu ajutorul combinației duble pe care o formează cu clorura de calciu (așa se obține geraniolul, din uleiurile de iarbă de lemon și de citronela ; citronelolul nu formează o asemenea combinație). Aldehidele se izolează cu ajutorul combinației bisulfite (citronelul din uleiul de lămție sau din uleiul de iarbă de lemon) etc.

În afară de terpeni și camfori, unele uleiuri eterice conțin și combinații aromatice, cum sînt eugenolul și alți eteri fenolici înrudiți cu el (v. I, pag. 408), apoi aldehida cinamică (I, pag. 593) etc. Remarcabilă este apariția indolului și a esterului acidului antranilic (pag. 409), în unele uleiuri eterice. Aceste combinații azotate influențează în mod favorabil aroma uleiurilor eterice și se adaugă astăzi și în parfumurile artificiale sau sintetice.

Tabela 36

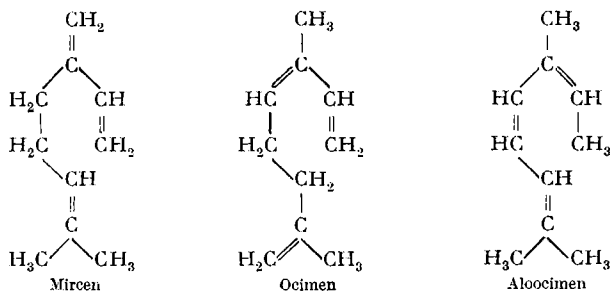
Compoziția cîtorva uleiuri eterice

Ulei de :	Izolată din :	Componente principale :
Anason	Fructe de anason (<i>Pimpinella anisum</i>)	Anetol (80—90%)
Bergamot	Cojile fructelor de portocal, <i>Citrus aurantium</i> sub-specia Bergamia (Sicilia)	Acetat de (—)-linalil, (—)-linalool, nerol, terpineol, bergapten, (—)-pinen, (—)-camfen, (+)-limonen, bisabolen
Cananga sau ylang-ylang	Flori de <i>Cananga odorata</i> (Filipine, Java, Madagascar)	(—)-Linalool, geraniol, nerol, eter metilic al <i>p</i> -cresolului, eugenol, izoeugenol, safrol, acetat de benzil, cadinen, farnesol
Chimen	Fructe de <i>Carum carvi</i>	Carvonă (50—60%), (+)-limonen, dihidrocarvonă, dihidrocarveol, carveol
Citronela	Iarbă de <i>Cymbopogon nardus</i> (Ceylon și Java)	Hidrocarburi (10—15% : camfen, dipenten, (—)-limonen), metil-heptenonă, (+)-citronelol, (—)-borneol, geraniol, nerol, acetat de geraniol, acetat și butirat de (+)-citronelil
Iarbă de lemon	<i>Cymbopogon flexuosus</i> (India)	Citral (70—85%), metil-heptenonă, nerol, farnesol, geraniol, dipenten, dodecil-aldehidă
Levănțică	Flori de <i>Lavandula officinalis</i>	Acetat de linalil (30—60%), butirat de linalil, linalool, geraniol liber și esterificat, cumarină, cineol, valeraldehidă
Molură (Fenchel)	Sămînță de molură (<i>Foeniculum vulgare</i>)	Anetol (50—60%), fenchon, (+)-pinen, camfen, α -felandren, dipenten
Neroli sau flori de portocal amar	<i>Citrus bigaradia risso</i> (Franța sudică, Spania)	Hidrocarburi (27% : pinen, camfen, dipenten), (—)-linalool (30%), geraniol, nerol, acetati de linalil, geraniol și nerol, farnesol, nerolidol, indol (sub 0,1%), esterul metilic al ac. antranilic (pînă la 16%)
Trandafir	Flori de <i>Rosa damascena</i> (Bulgaria) și <i>Rosa centifolia</i> (Franța de Sud)	Geraniol, nerol și (—)-citronelol (împreună 66—74%), fenil-etil-alcool (1% ; pînă la 50%, în uleiul extras din ape), citronelal, citral, nonil-aldehidă, eugenol
Valeriană	Odolean (<i>Valeriana officinalis</i>)	Acid butiric, acid valerianic, (—)-camfen, (—)-pinen, (—)-borneol, valerianat de bornil

Cercetarea științifică a monoterpenoidelor a preocupat pe numeroși cercetători, ca O. Aschan, V.B. Markovnikov, A. Reformatski, G. Wagner, L.A. Ciugaev, N. Kijner, S. Namiotkin, F.W. Semmler, F. Tiemann, A. Baeyer, J. Brecht, O. Wallach, H. Meerwein, P. Barbier, W.H. Perkin, J.L. Simonsen și alții. Cunoașterea sesqui-, di- și triterpenoidelor se datorește, în primul rând, lucrărilor lui L. Ruzicka. Cu toate că monoterpenoidele au structuri relativ simple, lucrările din acest domeniu au prezentat, la vremea lor, dificultăți considerabile, din cauza ușurinței cu care se produc anumite transpoziții intramoleculare, descoperite și studiate pentru prima oară în această clasă de compuși. O altă dificultate, întâmpinată în special la terpenoidele superioare și la steroide, provine din prezența mai multor atomi de carbon asimetrici, ceea ce dă naștere unor izomerii și unor efecte de conformație complicate. Domeniul compușilor cu schelet izopentanic a constituit și constituie încă un vast câmp de experiențe pentru metodele și teoriile chimiei organice.

1. MONOTERPENOIDE ACICLICE

Hydrocarburi. În natură au fost găsiți doi terpeni aciclici (avînd deci trei duble legături în moleculă), *mircenul*, în uleiul de *Myrcia acris* și în alte uleiuri eterice, și *ocimenul*, în frunzele de busuioc (*Ocimum basilicum*) și în alte plante.



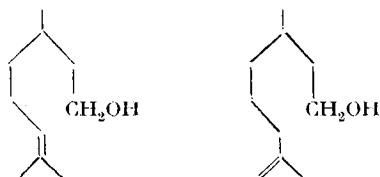
Mircenul poate fi obținut prin piroliza β -pinenului.

Ocimenul se izomerizează ușor la încălzire, dînd *alooocimenul*, în care cele trei duble legături sînt conjugate; acesta se obține ușor prin piroliza α -pinenului (B.A. Arbuzov, 1934).

Alcooli și aldehide cu o singură dublă legătură. (–)-*Citronelolul*, $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$, a fost izolat, amestecat cu puțin geraniol, de care este greu de separat, din uleiul de trandafir (*Rosa damascena*), sub numele de *rodinol*, și mai tîrziu din uleiul de mușcată (*Pelargonium odoratissimum*). (+)-*Citronelolul* se găsește de asemenea în natură, în uleiul de citronela (v. tabela pag.801). Citronelolul (dextrogir) pur a fost obținut din aldehida corespunzătoare, citronelalul, prin reducere cu amalgam de sodiu și acid

acetic (Dodge; Tiemann, 1896). Citronelolul, în special forma levogiră, este mult apreciat în parfumerie.

Poziția dublei legături în citronelol (rodinol) a făcut obiectul a numeroase cercetări. Oxidarea cu ozon duce la acetonă și formaldehidă (Harries, 1908), prima într-o proporție variabilă, de obicei mult mai mare decât a două (până la 4 : 1) (Grignard, 1928). Rezultate asemănătoare s-au obținut și prin oxidarea citronelolului cu alți agenți oxidanți. S-a dedus de aici că citronelolul este un amestec al unei forme izopropilidenice cu o formă izopropenilică, în care prima apare într-o proporție de 80% sau mai mult. Din cauza marii lor asemănări cei doi izomeri nu pot fi separați.



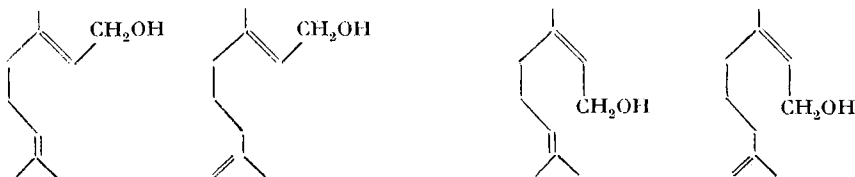
Citronelol

Concluzia această este astăzi admisă de majoritatea autorilor. Pe de altă parte, studiul spectrelor infraroșii arată prezența practic exclusivă a formei izopropilidenice. Nu este exclusă o izomerizare ușoară a celor două forme, în cursul operațiilor de purificare sau a reacțiilor de oxidare (tautomerie de trei atomi de carbon). Problema nu poate fi considerată complet rezolvată.

O izomerie similară, între forme izopropilidenice și izopropenilice, a fost observată la toate terpenoidele acielice inclusiv ocimenul, după cum se va vedea mai departe.

Citronelalul (rodinalul), $C_{10}H_{18}O$, aldehida corespunzând citronelolului, se găsește relativ rar în natură; în formă dextrogiră apare în uleiul de citronela de Ceylon, iar în formă levogiră în uleiul aceleiași plante din Java și în uleiul pinului de Jeffrey, nord-american.

Alcooli și aldehide cu două duble legături. *Geraniolul*, $C_{10}H_{18}O$, (p.f. 229—230°) are aceeași formulă de structură ca *nerolul* (p. f. 225—226°), căci ambii dau o serie de derivați comuni. De aici rezultă că acești alcooli sînt izomeri *cis-trans*, fiecare din ei, la rîndul său, fiind un amestec de forme izopropilidenice și izopropenilice :



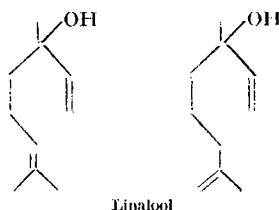
Geraniol

Nerol

Se atribuie nerolului formula *cis*, din cauză că se ciclizează cu viteză mai mare decât geraniolul, dînd α -terpineol (v. pag. 818). Nerolul se obține din geraniol prin încălzire cu etoxid de sodiu.

Geraniolul este componenta principală a uleiului de trandafir, de mușcată, de citronela și se găsește în numeroase alte uleiuri eterice. Nerolul se izolează din uleiul de neroli și din uleiul de bergamot. În natură se întâlnesc și diverși esteri ai acestor alcooli. Atît geraniolul cît și nerolul sînt optic inactivi; au miros de trandafir.

Linaloolul (p.f. 198–199°) este un alcool terțiar, izomer cu geraniolul și nerolul :



Linalool

Linaloolul conține un atom de carbon asimetric; în consecință există doi antipozii optici, ambii mult răspîndiți în natură. (–)-Linaloolul se găsește în uleiul de linaloe (din lemnul unui arbore crescînd în Guyana Franceză) și, atît liber cît și esterificat, în uleiurile de ylang-ylang, trandafir, bergamot și levănțică, în timp ce (+)-linaloolul a fost izolat din uleiurile de coriandru și de portocal. (±)-Linaloolul se obține prin izomerizarea geraniolului cu acizi, o reacție care are loc deosebit de ușor (v. pag.806). Comportarea chimică a linaloolului este dominată de această reacție de izomerizare; așa de ex., oxidarea linaloolului cu acid cromic duce la citral. Din aceeași cauză nu se pot obține derivați solizi (de ex. alofanați, v. I, pag. 713) ca la geraniol și citral. *Acetatul de linalil*, întîlnit adesea în uleiurile eterice (v. tabela pag.801), a fost preparat din combinația sodată a linaloolului și anhidridă acetică.

Citralul, $C_{10}H_{16}O$, aldehida corespunzînd geraniolului, apare, ca și acest alcool, în două forme izomere *cis-trans*, numite *citral-a* (geranial) și *citral-b* (neral). Produsul natural este un amestec al ambelor forme (Barbier și Bouveault, 1894; Tiemann), fiecare din ele fiind un amestec de doi izomeri de tipul izopropiliden-izopropenil.

Citralul este cea mai importantă combinație din grupa terpenoidelor aciclice, atît din punct de vedere științific cît și tehnic. Se găsește în numeroase uleiuri eterice, printre care vom menționa numai uleiul de lămîie și uleiul de iarbă de lemon; fracțiunea aldehydică a celui din urmă conține 90% citral-a.

Separarea citralului-a de citralul-b se efectuează cel mai bine cu bisulfid de sodiu, cu care cel dintîi se combină mai repede. De asemenea, citralul-a se condensează cu acidul cian-acetic (v. pag.808) mai repede decît izomerul său; reacția aceasta a fost utilizată pentru a obține citral-b pur. Cei doi citrali izomeri pot fi obținuți în stare pură prin oxidarea geraniolului, respectiv a nerolului.

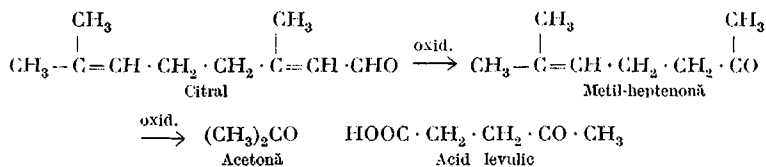
Cei doi citrali au constante fizice mult asemănătoare: citralul-a p.f. 118–119°/20 mm (semicarbazona, p.t. 164°); citralul-b p.f. 117–118°/20 mm

(semicarbazona, p.t. 171°). Prin oxidarea celor doi citrali se obțin *acizii geranici* izomeri. Oxidarea se efectuează cel mai bine cu oxid de argint (I, pag. 590) sau prin transformare în oximă → nitril → acid (I, pag. 595).

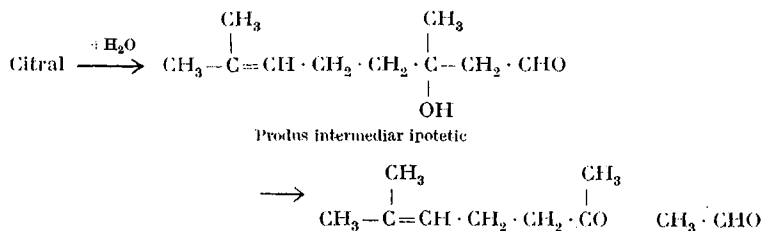
Structura și comportarea chimică a terpenoidelor aciclice. Structura terpenoidelor aciclice a fost determinată prin reacții de degradare și prin transformarea principalilor reprezentanți unii în alții.

1. Geraniolul se poate obține din citral, prin reducere cu amalgam de sodiu în soluție acetică. Invers, citralul se formează din geraniol, prin oxidare. Ambele combinații au deci același schelet, iar dublele legături se află în același loc; deosebite sînt numai grupele funcționale.

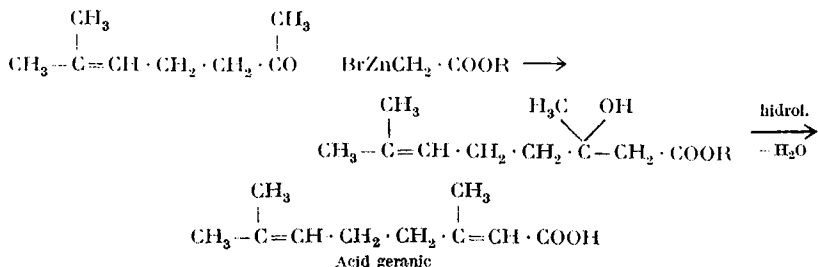
2. Citralul conține două duble legături, ceea ce se deduce din adiția bromului și din refracția moleculară. Locul dublelor legături a fost stabilit prin oxidare cu acid cronic, care duce la *metil-heptenonă* și, prin oxidarea mai înaintată a acesteia, la acid levulic :



Metil-heptenona se poate obține din citral și pe altă cale, anume prin încălzire cu carbonat de potasiu, care produce o „decondensare aldolică” :



3. S-a putut sintetiza un derivat apropiat al citralului și al geraniolului, *acidul geranic*, care se formează din aceste două combinații prin oxidare. S-a pornit, în această sinteză, dela metil-heptenonă și s-a aplicat reacția Reformatsky (pag.108) :

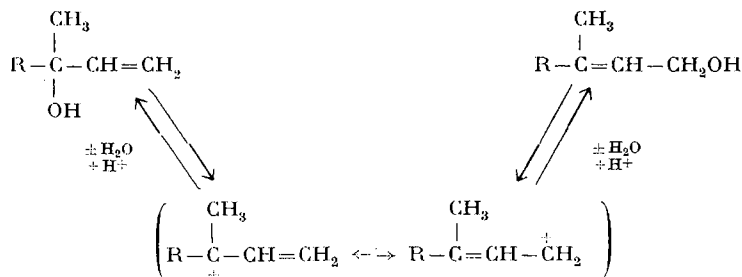


Acidul geranic a fost transformat în citral, prin distilarea sării sale de calciu cu formiat de calciu (I, pag. 535).

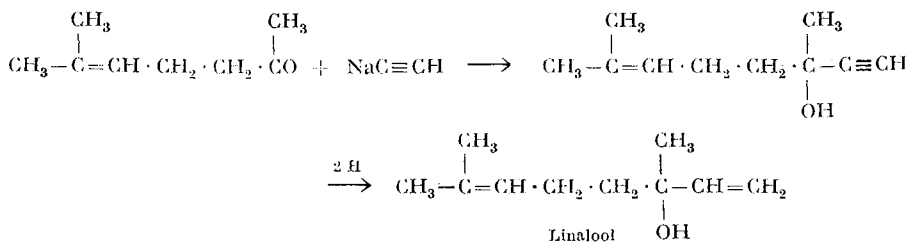
Pe altă parte, acidul geranic a fost transformat și în citronelol, prin reducerea esterului său, cu sodiu și alcool, după metoda Bouveault-Blanc (I, pag. 349). În această reacție se hidrogenează și legătura dublă din poziția α , a carboxilului. Citronelolul trece, prin oxidare, în citronelal și se formează, din această aldehydă, prin reducere. În sfârșit citralul adăunează, în prezența oxidului de platină, un mol de hidrogen și dă geraniol, sau doi moli de hidrogen, și trece în citronelol. În modul acesta s-au stabilit înruderile structurale dintre derivații oxigenați cu o singură dublă legătură și cei cu două legături duble.

4. Linaloolul se transformă relativ ușor în geraniol, izomer cu el. Așa de ex., la încălzirea linaloolului cu anhidridă acetică, se formează acetatul de nerol, alături de alți compuși. Izomerizarea aceasta se produce în general, sub acțiunea reactivilor acizi. Așa se explică formarea unei anumite cantități de citral, la oxidarea linaloolului cu bicromat de potasiu și acid sulfuric. La fel geraniolul poate fi parțial izomerizat în linalool, prin încălzire, în autoclavă, cu apă, la 200°.

Izomerizarea linaloolului în geraniol este o transpoziție alilică tipică (v. I, pag. 378) și se datorește apariției intermediare a unui criptoion mezomer:



5. Linaloolul a fost sintetizat pornindu-se de la metil-heptenonă, prin condensarea acesteia cu acetilenă sodată (acetilenă și amidură de sodiu v. I, pag. 554) și hidrogenarea parțială a produsului obținut (L. Ruzicka):

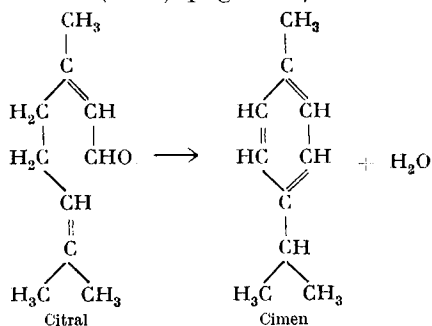


Reacția aceasta este în același timp și o sinteză a geraniolului fiindcă, după cum s-a spus, linaloolul poate fi transformat în geraniol.

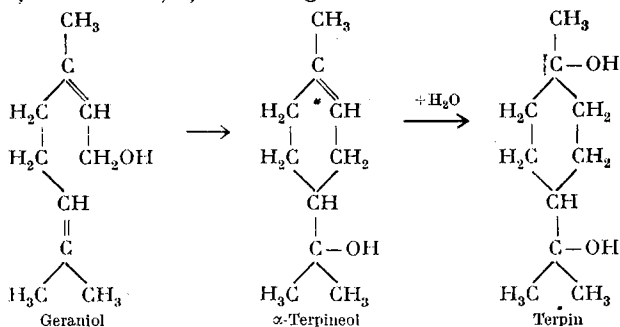
Ciclizarea terpenoidelor aciclice. Terpenoidele aciclice se transformă ușor, sub influența unor reactivi blânzi, în compuși ciclici. Reacțiile acestea de ciclizare pot avea loc în două moduri diferite, unul ducând la derivați

ai *p*-mentanului (v. pag.809), celălalt la derivați ai 1,1,3-trimetil-ciclohexanului. Vom da exemple din ambele tipuri de reacții.

1. *a.* Sub acțiunea acidului sulfuric diluat sau a bisulfatului de potasiu, citralul (atît a cît și b) elimină o moleculă de apă și dă o hidrocarbură aromatică, *cimenul* (v. I, pag. 275) :

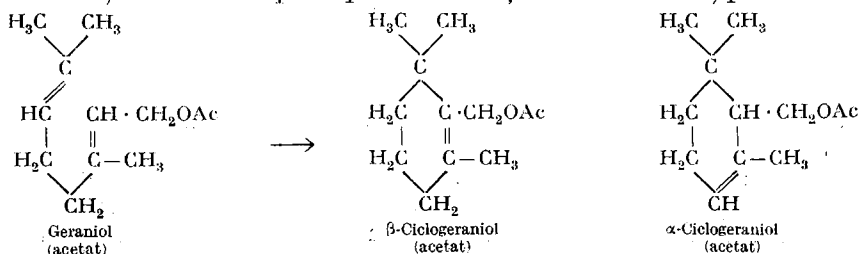


b. Linaloolul și, ceva mai greu, geraniolul se ciclizează cînd sînt tratați cu acizi minerali diluați sau cu un amestec de acid sulfuric și acid formic sau acetic, dînd α -*terpineolul*. Cum acest alcool din urmă adîionează ușor apă, tot sub acțiunea acizilor diluați, dînd *terpinul*, se formează, în condiții puțin diferite, și acest glicol :



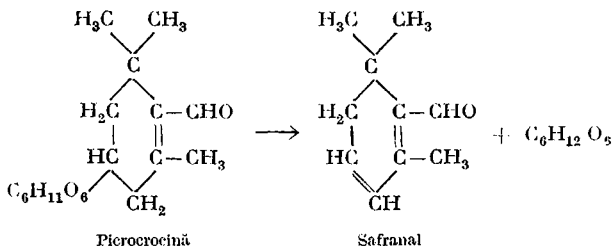
2. Cel de-al doilea tip de reacție de ciclizare se produce (de asemenea sub influența catalizatorilor acizi) atunci cînd grupa funcțională este protejată, astfel încît ciclizarea de primul tip să nu poată avea loc.

a. Astfel acetatul de geraniol se transformă, sub acțiunea acidului sulfuric sau fosforic, într-un amestec de acetati ai α -*ciclogeraniolului* și β -*ciclogeraniolului*, din care se pot apoi izola acești alcooli ciclici, prin hidroliză :



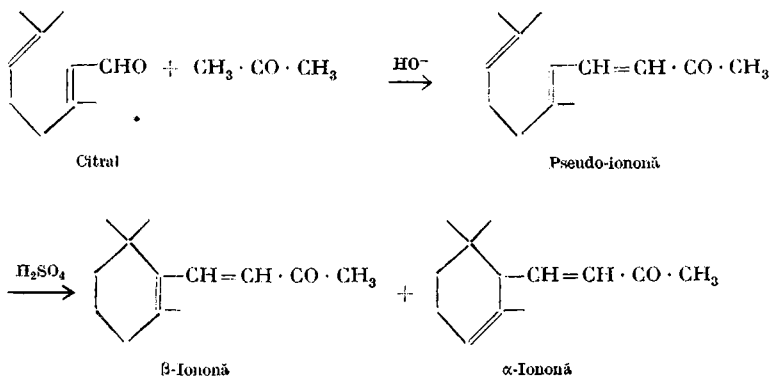
b. Și citralul se poate cicliza în mod asemănător, dacă se protejează, în prealabil, grupa aldehydică, prin condensare cu anilină sau cu acid cian-acetic. Grupa aldehydică se regenerează, după reacția de ciclizare, prin hidroliză, obținându-se un amestec de α - și β -ciclocitrali, analogi ciclogeraniolilor.

c. În safran se găsește o glucozidă cu gust amar, *picrocrocina*. Cu acizii combinația aceasta se desface în D-glucoză și safranul:



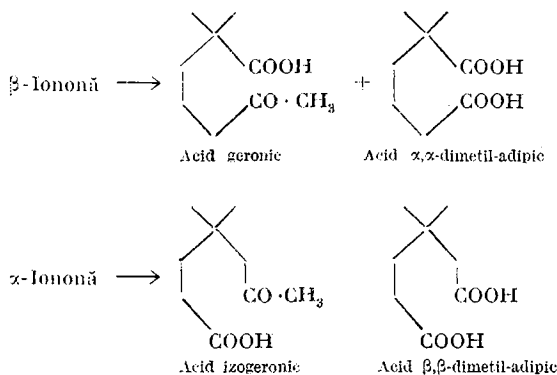
Structura safranului (dehidro-ciclocitral) a fost stabilită prin hidrogenare parțială, care duce la β -ciclocitral. Mirosul safranului se datorește safranului.

d. *Ionone*. Citralul se condensează cu acetona, în condiții bazice slabe (cu hidroxid de bariu etc.) și dă *pseudo-ionona* (Tiemann, 1893). S-a dovedit că cei doi citrali dau două pseudo-ionone diferite, izomere. Cu acid sulfuric, pseudo-iononele se ciclizează dând un amestec de α - și β -iononă:

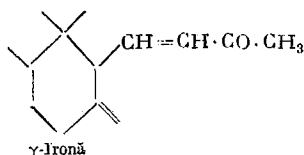


Cele două ionone pot fi separate cu ajutorul combinațiilor bisulfiteice, aceea a α -iononei fiind mai greu solubilă în soluție de clorură de sodiu. Cele două ionone pot fi obținute în stare pură pornind de la α - respectiv β -ciclocitrali, prin condensare cu acetona. Structura iononelor a fost stabilită prin degradare oxidativă cu permanganat; aceasta duce în cazul

β -iononei la acid geronic și acid α,α -dimetil-adipic, iar în cazul α -iononei la acid izogeronic și acid β,β -dimetil-adipic (Tiemann, 1898):



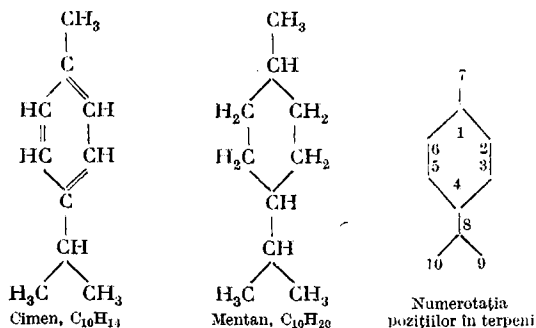
α -Ionona are p. f. 127°/12 mm, iar β -ionona 134°/12 mm. Ambele au miros de toporași sau micșunele (*Viola odorata*) și se întrebuințează, în mari cantități, la fabricarea de parfumuri. β -Ionona a fost găsită și în natură, într-un ulei eteric.



e. Irona. Principiul cu miros de toporași din „rădăcina de micșunea” (rădăcină de *Iris florentina*, *I. germanica* și *I. pallida*), important pentru industria parfumeriei, a prezentat mari greutăți cercetării chimice. Aceasta a dovedit în sfârșit (Ruzicka, 1940; Bachmann, 1947) că irona este o cetonă cu formula $C_{14}H_{22}O$ și are structura 6-metil-iononei, putînd exista în trei forme α , β și γ (primele două corespunzînd α - și β -iononelor), fiecare din ele avînd mai multe modificății stereoizomere.

2. TERPENOIDE MONOCICLICE

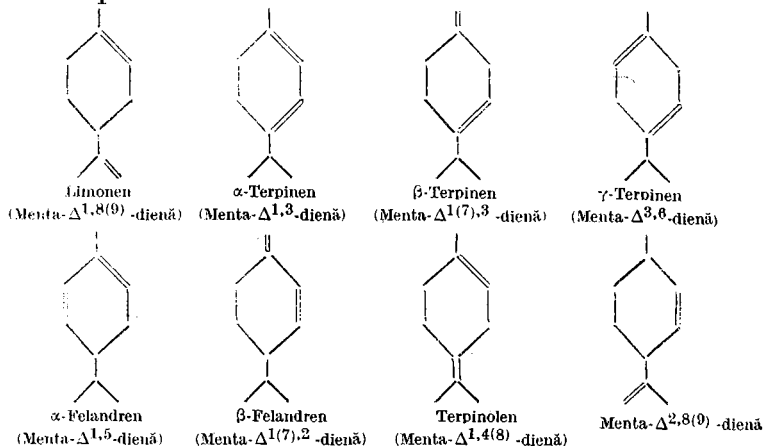
Combiuațiile din această clasă conțin același schelet ca *p*-cimenul (*p*-metil-izopropil-benzenul) sau ca mentanul (1-metil-4-izopropil-ciclohexanul). Hidrocarbura aceasta din urmă servește ca bază a nomenclaturii.



Locul dublelor legături se însemnează prin cifre așezate după litera Δ . Astfel menta- $\Delta^{1,4(8)}$ diena, are două duble legături: între C^1 și C^2 și între C^4 și C^8 .

Terpenii monociclici din natură au toți formula $C_{10}H_{16}$ și sînt deci *mentadiene*.

Teoretic sînt posibile 14 mentadiene. Dintre acestea se găsesc în natură, în mod sigur, șapte iar a opta (β -terpinenul) însoțește probabil întotdeauna α -terpinenul.



Terpenii monociclici. *Limonenul* se numără, împreună cu pinenul, printre terpenii cei mai răspîndiți. Se găsește în natură ca (+)-limonen, ca (-)-limonen și ca (\pm)-limonen, numit și *dipenten*. (+)-Limonenul se izolează din uleiul de coji de portocale și de lămâi, din uleiurile de bergamot, de chimen, de țelină etc. (-)-Limonenul a fost identificat în uleiul de ace de brad și de molid, în uleiul de mentă rusească și în unele uleiuri de terebentină; p. f. 176° , $[\alpha]_D$ cca. $\pm 125^\circ$. Amîndoi izomerii au miros plăcut de lămîie.

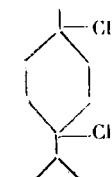
Cu bromul, limonenii formează, prin adîție, cîte o tetrabromură, cu p. t. 104° , fiecare rotînd în același sens cu izomerul din care provine.

Dipentenul se găsește în uleiurile de camfor, de iarbă de lemon, de bergamot și în multe altele. Se poate obține din (+)-sau din (-)-limonen prin racemizare la 250° , și din pinen sau din camfen, prin izomerizare la aceeași temperatură. Dipentenul se formează și prin distilarea distructivă a cauciucului, alături de isopren și de alți produși de descompunere. Dipentenul fierbe la 176° ; tetrabromura sa are p. t. 125° , și este, firește, inactivă.

Sub numele de *terpineni* se cuprînd trei terpeni care dau, prin adîție de acid clorhidric uscat, aceeași diclorură, 1,4-diclor-mentanul, cu formula alăturată; diclorura apare în forma a doi izomeri geometricei, dintre care unul este lichid iar celălalt solid (p. t. $51-52^\circ$). Privind formulele terpinenilor se vede că adîția acidului clorhidric trebuie să aibă loc,

potrivit regulii lui Markovnikov, în așa mod încît clorul să se lege în pozițiile 1 și 4, dînd naștere aceleiași dicloruri.

α -Terpinenul se găsește amestecat cu γ -terpinen, și poate cu puțin β -terpinen, în unele uleiuri eterice (măghiran, coriandru). γ -Terpinenul se găsește uneori singur. Amestecul celor doi terpineni, α și γ , se poate obține și artificial, din



1,4-Diclor-mentan

alți terpeni, de ex. din pinen, din dipenten, din felandren etc., prin încălzire cu acid sulfuric și alcool (izomerizare) sau din terpin-hidrat, terpineol și cineol (pag. 819) cu acid sulfuric diluat (deshidratare și izomerizare). Neconținând atomi de carbon asimetrici, terpeninii nu sînt optic activi.

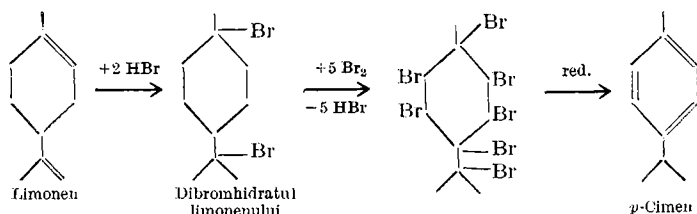
α -Felandrenul dextrogir a fost izolat din uleiul de molară (*Foeniculum vulgare*) și din uleiul de elemi-manila. α -Felandrenul levogir se găsește în uleiul de *Eucalyptus amigdalina*. β -Felandrenul, în forma dextrogiră, a fost găsit în uleiul de mărăraș (*Phellandrium aquaticum*).

Terpinolenul (inactiv) a fost obținut mai de mult, pe cale artificială, din pinen și din alți derivați terpenici, prin încălzire cu acizi și a fost identificat mai tîrziu și în unele uleiuri eterice, de ex. în uleiul de elemi-manila.

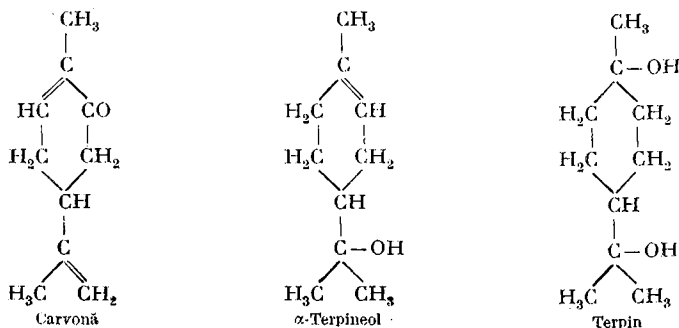
Menta- $\Delta^{2,8(9)}$ -diena a fost izolată în stare impură din uleiul de *Chenopodium ambrosioides var. anthelminticum* și formează o tetrabromură cu p. t. 117°.

Structura terpenoidelor monociclice. Structura terpenilor din această clasă a fost determinată prin reacții de degradare, prin transformări în derivații oxigenați înrudiți, în parte și prin sinteze. Vom alege ca exemple cîteva dintre reacțiile care au servit la stabilirea structurii limonenului (Wallach, Goldschmidt, Tiemann și Semmler).

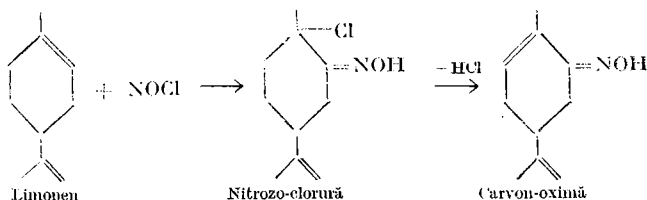
1. Scheletul limonenului a fost determinat prin transformare în *p*-cimen. Cum metoda dehidrogenării catalitice nu se cunoștea încă, transformarea aceasta a fost realizată prin bromurare și reducere :



2. Uimează să se mai stabilească locul celor două duble legături ale moleculei. Pentru aceasta s-au folosit relațiile dintre limonen și următorii trei derivați oxigenați :



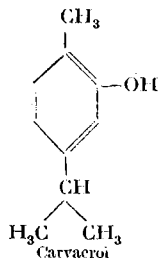
Înrudirea dintre limonen și carvonă a fost stabilită prin intermediul *nitrozo-clorurii limonenului*, obținută din această hidrocarbură și clorura de nitrozil, potrivit schemei de reacție generală (I, pag. 207). Prin tratarea nitrozo-clorurii, cu hidroxid de potasiu alcoolic, ea elimină acid clorhidric și dă oxima carvonei :



Prin saponificarea carvon-oximei, se obține carvona. Dacă se pornește, în această reacție, de la (+)-limonen, se formează (—)-carvona.

Din aceste transformări rezultă că : *a.* la reacție a luat parte numai una din legăturile duble ale limonenului. Cealaltă legătură dublă a rămas neatinsă și are aceeași poziție în limonen și în carvonă ; *b.* unul dintre atomii de carbon ai acelei duble legături a limonenului, care a reacționat, este identic cu atomul de carbon al grupeii carbonil din carvonă.

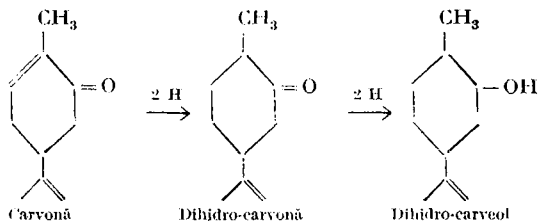
3. Locul ocupat de grupa carbonil, în carvonă, este ușor de stabilit : prin încălzire cu acid fosforic, carvona trece într-un fenol, izomer cu ea, *carvacrolul* (v. I, pag. 393), un derivat al *p*-cimenului, în care poziția hidroxilului este cunoscută. Așa dar grupa carbonil a carvonei se află în poziția 2.



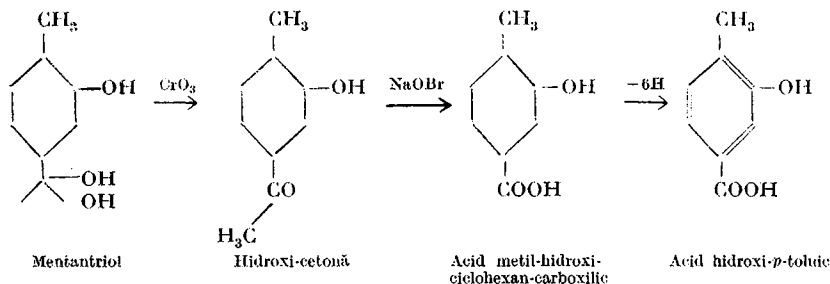
4. Una dintre dublele legături ale carvonei este conjugată cu carbonilul : această dublă legătură se poate hidrogena ușor cu hidrogen în stare născîndă, ceea ce nu se întîmplă decît la cetonile α, β -nesaturate (I, pag. 589). Pe de altă parte, din cauza conjugării acestei duble legături cu carbonilul, se produce o exaltație a refracției moleculare (I, pag. 95).

Această dublă legătură este deci situată fie în $\Delta^{6(1)}$, fie în Δ^3 . Vom vedea mai departe cum s-a făcut alegerea între aceste două posibilități.

5. A doua dublă legătură a carvonei este mai depărtată de carbonil. Locul acestei duble legături s-a stabilit în modul următor : prin tratare blîndă, cu zinc și un hidroxid alcalin, s-a hidrogenat dubla legătură conjugată cu carbonilul, obținîndu-se *dihidro-carvona*. Această cetonă a fost apoi transformată, prin hidrogenare cu sodiu și alcool, într-un alcool secundar, *dihidro-carveolul* :

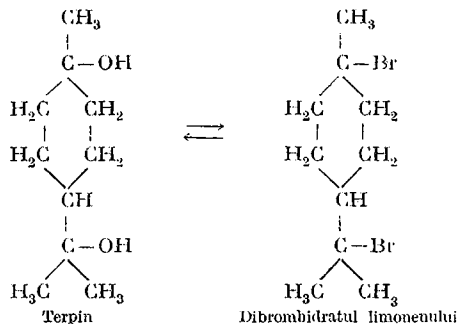


Dihidro-carveolul mai conține o dublă legătură. Aceasta poate fi oxidată cu permanganat de potasiu, în soluție diluată, și se obține un *mentantriol*, care, oxidat mai departe cu acid cromic, dă o *hidroxi-cetonă*. La rândul ei, această cetonă dă, prin oxidare cu hipobromit de sodiu (pag. 7), *acidul metil-hidroxi-ciclohexan-carboxilic* care, prin dehidrogenare cu brom, trece în *acidul hidroxi-p-toluic*, cunoscut :



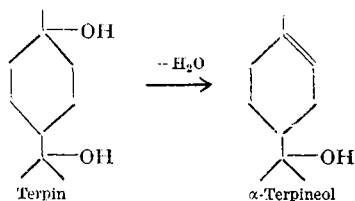
Din aceste reacții de degradare rezultă că : *a.* dubla legătură se află în catena laterală (căci acidul aromatic obținut ca produs final conține o singură grupă OH, provenită din atomul de oxigen al carvonei) ; *b.* dubla legătură nu se poate afla între pozițiile 4 și 8 (căci în acest caz produsul rezultat după îndepărtarea catenei laterale izopropilice ar trebui să conțină o grupă OH în poziția 4 față de CH₃). Deci dubla legătură nu poate fi decât în poziția 8—9.

6. Locul celeilalte duble legături a limonenului a fost determinat prin stabilirea înrudirii cu terpinul și cu α -terpineolul. Terpinul este un glicol biterțiar, care se transformă, prin tratare cu acid bromhidric, în *dibromhidratul limonenului*, același care se obține din limonen și HBr. Pe de altă parte, dibromhidratul limonenului se transformă în terpin, prin reacție cu acetat de argint și saponificarea diesterului obținut :

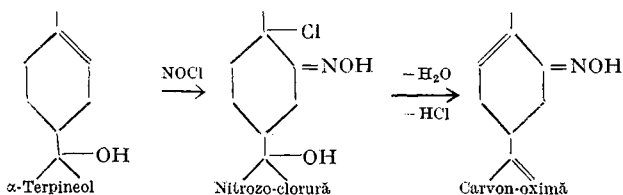


7. Terpinul se transformă ușor în α -terpineol prin eliminarea unei molecule de apă, cu acid sulfuric diluat. α -Terpineolul conține deci o grupă

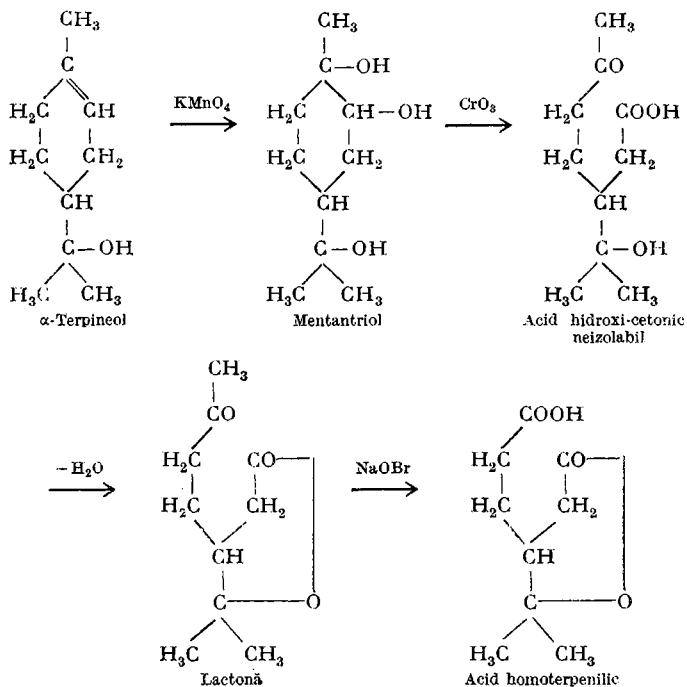
de alcool terțiar (în același loc ca una din grupele OH ale terpinului) și o dublă legătură :



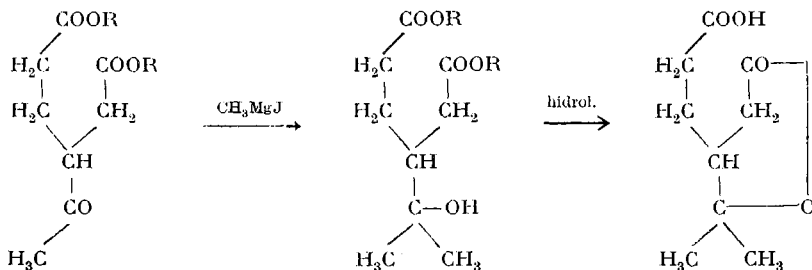
8. Dubla legătură din α -terpineol ocupă același loc ca una din dublele legături ale limonenului. Aceasta rezultă din faptul că α -terpineolul poate fi transformat în carvon-oximă, printr-o metodă similară celei aplicate în cazul limonenului :



9. Locul dublei legături a α -terpineolului s-a stabilit prin oxidare :

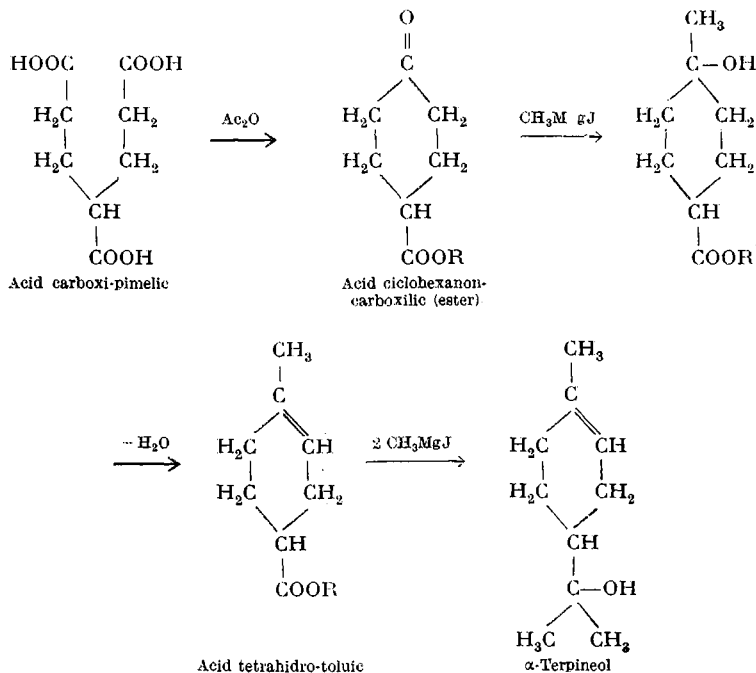


Structura *acidului homoterpenilic*, obținut în această degradare, a fost stabilită prin sinteză. Aceasta a fost realizată prin acțiunea iodurii de metil-magneziu asupra esterului acidului β -acetil-adipic (Simonsen):



Din apariția acidului homoterpenilic, ca produs final al degradării oxidative de mai sus, se deduce că dubla legătură din α -terpineol nu poate fi decât în ciclu, în poziția 1—2 (echivalentă cu 6—1; v. mai sus). Același loc îl ocupă o dublă legătură și în limonen.

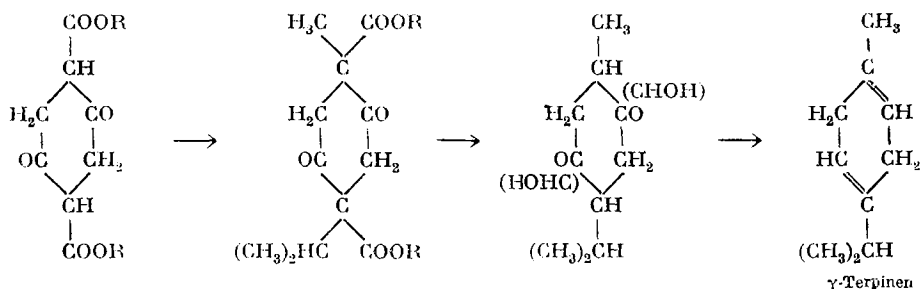
10. O dovadă suplimentară a acestei formulări a fost adusă prin sinteza α -terpineolului, pornind de la esterul acidului 1,4-ciclohexanon-carboxilic (Perkin jr.):



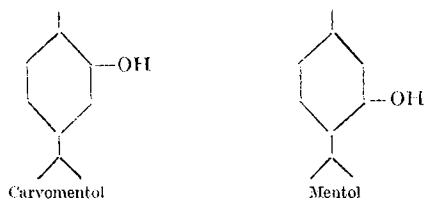
Acidul tetrahidro-toluic, apărind ca produs intermediar în această sinteză, a fost scindat, cu ajutorul sării de brucină, în cei doi antipozii

opticii ai săi. Fiecare din ei a fost apoi esterificat și tratat cu iodură de metil-magneziu, obținându-se (+)- și (-)-terpineolii, separat.

Vom mai menționa sinteza clasică a γ -terpinenului (A. Baeyer), pornind de la esterul succinil-succinic (pag. 55). Sarea de sodiu a acestui ester cetonic se alchilează cu iodură de metil, iar sarea de sodiu a noului ester se alchilează cu iodură de metil. Prin scindare cetonică se obține apoi metil-izopropil-ciclohexan-diona, care se reduce în glicolul respectiv și se deshidratează:



Alcooli din grupa terpenoidelor monociclice. De la mentan derivă doi alcooli secundari saturați, $C_{10}H_{20}O$, izomeri:



Carvomentolul se obține prin hidrogenarea completă a carvonei (v. formula pag. 812) și trece prin dehidrogenare catalitică într-un fenol, carvacrolul; mentolul se obține prin hidrogenarea timolului (I, pag. 392), și se transformă ușor în *p*-cimen. Aceste transformări indică exact pozițiile substituenților inelului ciclohexanic în acești doi compuși.

Carvomentolul nu a fost găsit în uleiurile eterice.

Mentolul. În natură se găsește numai *mentolul levogir*. Acesta este componenta principală a uleiului de izmă (*Mentha piperita*) din care se izolează (Gambius, 1771) pe scară mare pentru scopuri farmaceutice și cosmetice. (-)-Mentolul formează cristale cu p. t. 43° ; p. f. 216° ; $[\alpha]_D -49^\circ$. Prin oxidare cu acid cromic (-)-mentolul trece într-o cetonă, (-)-*mentona*.

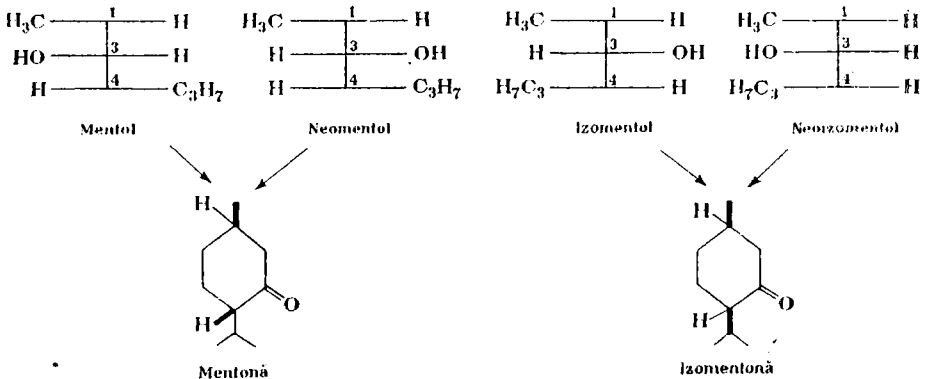
Prin hidrogenarea catalitică a timolului (Brunel, 1903) se obține un amestec de mentoli stereozomeri care au fost separați prin recristalizarea ftalaților acizi; prin scindarea unuia dintre aceștia (v. metoda pag. 130) și hidroliză s-a obținut (+)-mentolul și (-)-mentolul identice celui natural.

Determinarea configurației sterice. Molecula mentolului conține trei atomi de carbon asimetrici; pot exista deci patru mentoli racemici, fiecare scindabil în forme (+) și (-). Toți patru au fost obținuți în stare pură și scindați în antipozii optici. Ei snt cunoscuți sub numele de

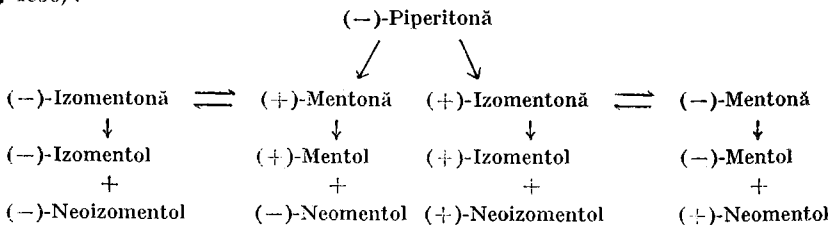
(±)-mentol, (±)-neomentol, (±)-izomentol și (±)-neoizomentol. (±)-Mentolul și (±)-neomentolul trec, prin oxidare, în (±)-mentonă; (±)-izomentolul și (±)-neoizomentolul dau (±)-izomentonă.

Potrivit regulii lui Auwers-Skita, o substanță posedind configurația *cis* are densitatea și indicele de refracție mai mari decât izomerul *trans*. Din aplicarea acestei reguli rezultă că, în mentonă, grupele CH_3 și C_3H_7 se află în poziții *trans*, iar în izomentonă în *cis*. Concluzia aceasta a fost confirmată prin reducerea electrolică a mentonei și a izomentonei, care duce la doi *p*-mentani diferiți. Constantele fizice ale acestor produși arată că *p*-mentanul obținut din mentonă are configurația *trans* (Keats, 1937).

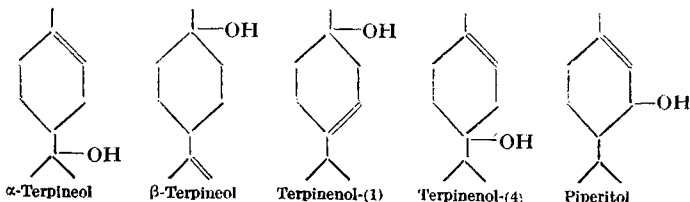
Configurația celor patru mentoli racemici și a formelor optic active respective a fost lămurită prin măsurarea vitezelor de reacție la esterificarea lor cu clorură de *p*-nitro-benzoil: s-a găsit că mentolul și izomentolul reacționează sensibil mai repede decât neomentolul și neoizomentolul. De aici rezultă că, în acești doi compuși din urmă, grupa OH este împiedicată steric și este deci vecină cu grupa C_3H_7 . Pe această bază s-au stabilit următoarele configurații (Read, 1934):



Reducerea unei cetone naturale, (–)-piperitonă (pag. 821), duce la un amestec de (+)-mentonă și (+)-izomentonă. Fiecare din aceste cetone se poate izomeriza catalitic, așa cum se arată mai departe (pag. 820). Se pot obține astfel cele patru mentone optic active. Prin hidrogenarea acestora se obțin cei opt mentoli optic activi, după cum se vede din următoarea schemă (Read, 1936):



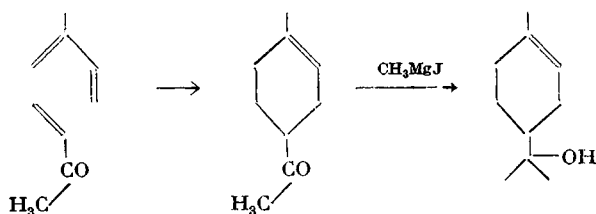
Alcooli cu o dublă legătură. Vom menționa următorii alcooli nesaturăți, $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$, din grupa terpenoidelor monociclice:



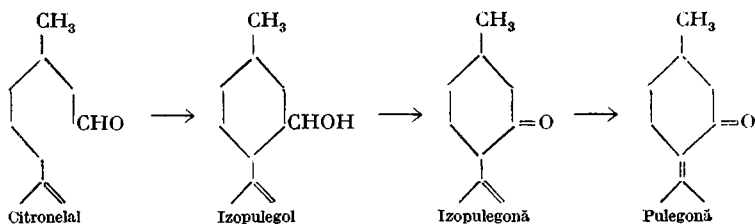
Acești alcooli nesaturați, și încă alți câțiva izomeri, se găsesc în diverse uleiuri eterice, atât în formele lor optice active cât și în formele racemice.

α -*Terpineolul* (p.t. al formei racemice 35° ; al formelor active $36,9^\circ$; p.f. 219°) are un puternic miros de liliac, datorită căruia se întrebunțează în parfumerie. Se prepară, pe scară mai mare, din terpin-hidrat, prin deshidratare cu acizi minerali diluați sau slabi, de ex. cu acid fosforic (Wallach), obținându-se amestecat cu β -terpineol. Alte căi de formare ale terpineolului și metodele prin care s-a determinat structura sa, au fost descrise mai sus.

Următoarea sinteză a α -terpineolului, din isopren și metil-vinil-cetonă, arată posibilitățile metodei dien (K. Alder, 1949):



Izopulegolul a fost identificat într-un ulei eteric, dar este interesant mai ales prin ușurința cu care ia naștere (sub formă de acetat) la ciclizarea citronelalului (v. pag. 803) cu anhidridă acetică. Prin oxidare cu acid cronic se obține cetona corespunzătoare, *izopulegonă*, care se izomerizează ușor prin încălzire cu hidroxid de bariu, dând *pulegonă* (v. pag. 820):

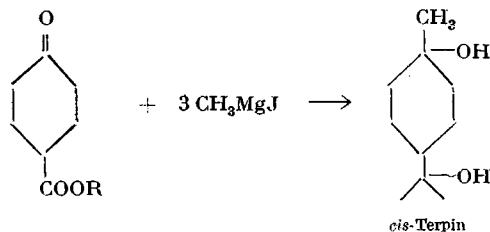


Dioli, oxizi și peroxizi. *Terpinul*, *1,8-terpinul*, *1,8-dihidroxi-mentanul*, apare în două forme izomere *cis* și *trans*. *cis-Terpinul* (p.t. 105°), în care cele două grupe OH sînt apropiate în spațiu, are însușirea de a lega o moleculă de apă, formînd o combinație cu mare tendință de cristalizare, *terpin-hidratul*, $C_{10}H_{18}(OH)_2 \cdot H_2O$ (p.t. 117° , cu eliminare de apă). Combinația aceasta servește la purificarea terpinului și la separarea lui de alți compuși.

cis-Terpinul se formează din (+)-limonen și din dipenten, prin adăugarea unei molecule de apă, în prezența acizilor de concentrație mijlocie (v. I, pag. 348); se mai poate obține din geraniol și linalool prin ciclizare,

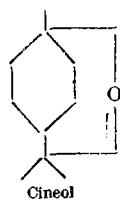
tot cu acizi (v. pag. 807). Metoda industrială de preparare constă însă în tratarea pinenului, sau direct a uleiului de terebentină, cu acizi (adiție de apă, v. pag. 828). *cis*-Terpinul, sub formă de terpin-hidrat, servește la fabricarea α -terpineolului, utilizat în parfumerie (v. pag. 818).

cis-Terpinul a fost sintetizat, pe următoarea cale simplă, din esterul acidului 4-ciclohexanon-carboxilic (Perkin jr., 1907):



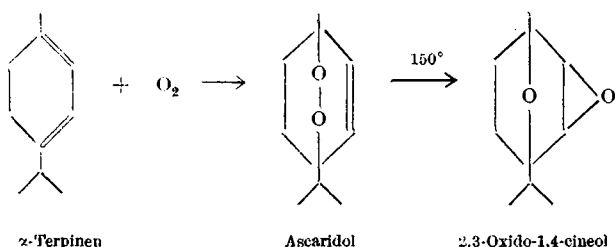
trans-Terpinul (p.t. 156—158°) se prepară din dibromhidratul limonenului, și anume din forma *trans* a acestei combinații (v. pag. 811), prin hidroliză blândă. Forma *cis* a dibromhidratului limonenului trece, în mod asemănător, în *cis*-terpin. Invers, cei doi terpini pot fi transformați în dibromhidrații respectivi ai limonenului, prin tratare cu acid bromhidric concentrat. *trans*-Terpinul nu formează un hidrat.

Cineolul, 1,8-cineolul, eucaliptolul, se găsește în multe uleiuri eterice, de ex. în uleiul de eucaliptus, de rosmarin și în oleum cinae (dintr-un pclin, *Artemisia cina*) (v. și pag. 801). Cineolul este un ulei cu miros de camfor (p.t. 1°; p.f. 170°). Față de agenții chimici este foarte stabil. Cu HCl, HBr și cu alți acizi formează combinații moleculare cristalizate (săruri de oxoniu). Încălzit cu acid sulfuric diluat, cineolul trece în terpin-hidrat și, pe de altă parte, cineolul se poate obține din terpin-hidrat, prin deshidratare. Din toate aceste reacții rezultă că cineolul este eterul intern al *cis*-terpinului.

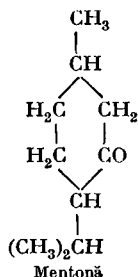


Ascaridolul, peroxidul unei mentene, este componenta principală, activă, toxică, a uleiului de *Chenopodium anthelminticum*, crescând în America de Nord, folosit în medicină pentru combaterea viermilor intestinali. Ascaridolul are caracterul unui peroxid. Încălzit la 150°, el suferă o izomerizare violentă, prin care se transformă într-un epoxid al 1,4-cineolului.

Ascaridolul a fost sintetizat prin adăția oxigenului la α -terpinen; reacția aceasta are loc la iradierea unei soluții diluate a acestui terpen, în prezența unui colorant fluorescent, cum este clorofila (Schenk și Ziegler, 1944):



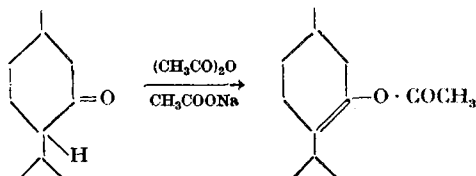
Cetone din grupa monoterpenoidelor monociclice. Aldehidele terpenilor monociclicei sînt mai puțin importante decît cele din grupa terpenoidelor aciclice; în schimb se cunosc numeroase cetone.



Mentonă, $C_{10}H_{18}O$, (p.f. 210°) se găsește în forma levogiră, alături de (-)-mentol și de limonen, în uleiurile de izmă de diverse proveniențe. Se obține, după cum s-a arătat și mai sus, prin oxidarea (-)-mentolului și a (+)-neomentolului.

Prin bromurare, mentonă dă un dibrom-derivat (2,4-dibrom-mentonă), care elimină acid bromhidric, cînd este încălzit cu chinolină, trecînd în timol.

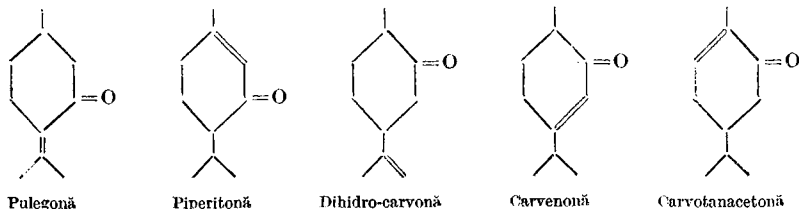
(-)-Mentonă suferă o izomerizare parțială, cînd este tratată cu acid sulfuric rece sau este încălzită cu alcalii sau cu cupru, trecînd în (+)-izomentonă. În această reacție are deci loc o inversare a grupei izopropil, din poziția *trans* în *cis* față de metil (v. formulele pag. 817). Transformarea aceasta a mentonă se poate realiza și prin transformarea ei într-un enol-acetat, la încălzire cu anhidridă acetică și cu acetat de sodiu; prin saponificarea enol-acetatului se formează un amestec de mentonă cu izomentonă:



Un amestec asemănător, al celor două mentone izomere *cis-trans*, se obține și prin hidrogenarea cetonelor nesaturate, cum sînt piperitonă și pulegonă (v. mai jos).

Carvomentonă, izomeră cu mentonă, este cetona saturată care se obține prin hidrogenarea carvonei și a carvacrolului. Se găsește și în natură.

Cetonele cu o singură dublă legătură, $C_{10}H_{16}O$, din această grupă sînt reprezentate prin:

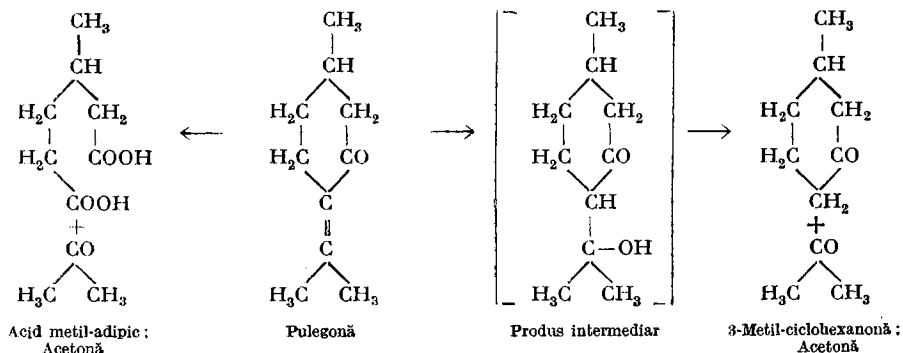


Pulegonă, $\Delta^4(8)$ -menten-3-ona, se găsește, în forma dextrogiră, în uleiurile eterice ale mai multor specii de labiate, foarte pură în uleiul din busuiocul cerbilor (*Mentha pulegium*). Este un lichid cu miros de mentol și p.f. 221° .

Pulegonă adăunează bisulfid de sodiu la dubla legătură, dînd un acid ceto-sulfonic; de asemenea adăunează ester malonic sodat (v. pag. 74)

și hidrazină, cu care dă o pirazolină. Toate aceste reacții dovedesc că dubla legătură C=C este conjugată cu carbonilul.

Formula pulegonei rezultă din următoarele reacții de degradare : prin oxidare cu permanganat de potasiu, pulegona se rupe în acetonă și acid metil-adipic (Semmler). Prin încălzire cu acizi sau cu baze, are loc o „decondensare aldolică”, și se formează acetonă și 3-metil-ciclohexanonă (optic activă), ușor de obținut pe această cale :



O sinteză parțială a pulegonei din citronelal a fost menționată mai sus (pag. 818).

Piperitona, componenta principală a uleiului din frunzele mai multor specii de *Eucalyptus* australiene, are un miros plăcut de mentă și camfor. Apare într-o formă dextrogiră și una levogiră, care se racemizează ușor, probabil din cauza enolizării ușoare a grupei CO (v. și pag. 820). Despre unele transformări chimice ale piperitonei, v. pag. 817.

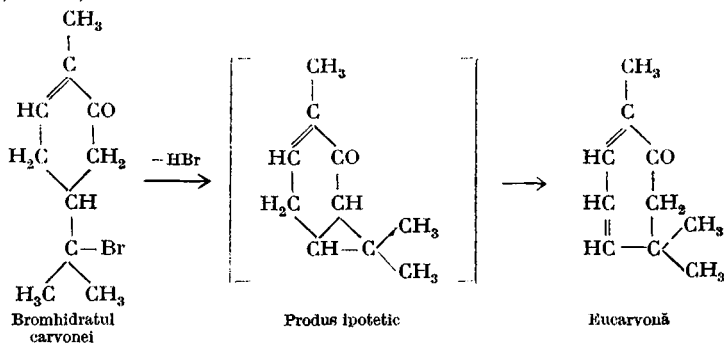
Carvona, C₁₀H₁₄O, o importantă cetonă nesaturată, cu două duble legături în moleculă, apare în natură în două forme izomere optice, (+) și (-) ca și limonenul. (+)-Carvona (lichid cu miros de chimen și p.f. 230°) se găsește în uleiul de sămânță de chimen și în cel de mărar. (-)-Carvona, întâlnită mai rar, se izolează din uleiul de izmă crețată; și carvona racemică se întâlnește în natură.

Am văzut mai sus (pag. 812) în ce mod s-a determinat structura carvonei, din relațiile ei de înrudire cu α-terpineolul, cu terpinul și cu limonenul. Nitrozo-clorura acestui terpen din urmă trece, când este tratată cu hidroxizi alcalini, în carvon-oximă. Din (+)-limonen se obține astfel (-)-carvon-oxima și invers, din (-)-limonen, (+)-carvon-oxima.

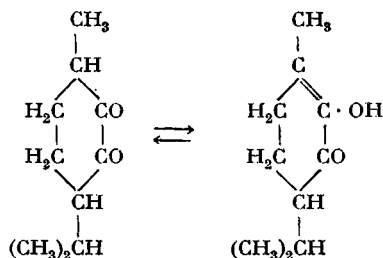
Prin adăugarea acidului bromhidric la carvonă, se formează *bromhidratul carvonei*, în care bromul este legat în poziția 8. Prin reducerea acestuia cu pulbere de zinc, în soluție alcoolică, se formează o dihidro-carvonă *carvotanacetona* (v. formula pag. 820).

Tratat cu o soluție alcoolică de hidroxid de potasiu, bromhidratul carvonei suferă o curioasă lărgire de ciclu și dă *eucarvona*. Intermediar

se formează probabil o cetonă biciclică, avînd un ciclu de trei atomi (Wallach, 1899) :



Buco-camforul sau *diosfenolul*, $C_{10}H_{16}O_2$, se depune cristalizat (p.t. 83°) din uleiul frunzelor



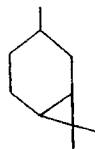
de buco (din diverse specii de *Barosma*, sud-africane). Apariția formei enolice și însușirile unei dicitone cu structură asemănătoare au fost descrise în alt loc (pag. 101) (Wallach). Una dintre sintezele buco-camforului constă în oxidarea mentonei cu clorură ferică, în soluție de acid acetic (Asahina). Buco-camforul dă, cu clorură ferică, o colorație verde închisă.

3. MONOTERPENOIDE BICICLICE

Monoterpenoidele biciclice se clasifică, după scheletul lor, în șapte grupe mai importante, reprezentate prin următoarele hidrocarburi saturate ($C_{10}H_{18}$) :



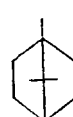
Tuian



Caran



Pinan



Camfan



Isocamfan



Fenchan



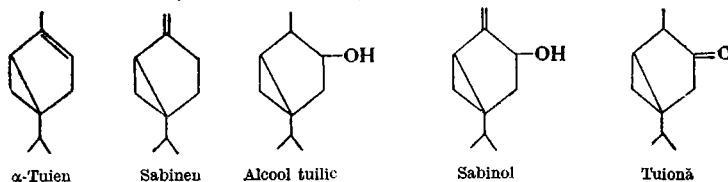
Izobornilan

În tuian se recunoaște scheletul mentanului cu o legătură suplimentară între pozițiile 4,6, prin care ia naștere un ciclu de trei atomi. În caran, pinan și camfan, scheletul mentanului apare de asemenea clar, dacă se consideră că restul izopropilic este implicat într-o punte intramoleculară, care dă naștere unor cicluri de trei, patru, respectiv cinci atomi de carbon, condensate cu inelul ciclohexanic. Izocamfanul, fenchanul și izobornilanul se diferențiază mai tare de tipul simplu al mentanului. Terpenoidele din aceste grupe se pot obține din reprezentanți ai grupelor pinanului și camfanului, prin reacții de transpoziție intramoleculară. Asemenea reacții joacă un rol esențial în chimia substanțelor respective, după cum se va arăta mai departe.

Monoterpenii biciclici, $C_{10}H_{16}$, propriu-ziși, apărînd în natură, diferă de sistemele ciclice de bază, de mai sus, prin prezența unei duble legături. Printre aceștia joacă un rol deosebit un monoterpen biciclic din grupa pinanului, α -pinenul (pag. 826), prin ușurința cu care el se transformă într-un mare număr de terpenoide atît biciclice cît și monociclice și aciclice. Mai merită apoi o mențiune specială o cetonă din grupa camfanului, *camforul* (pag. 839), care de asemenea a constituit punctul de plecare pentru prepararea a numeroși compuși.

Grupa tuianului

Cei mai însemnați reprezentanți ai acestei grupe sînt :

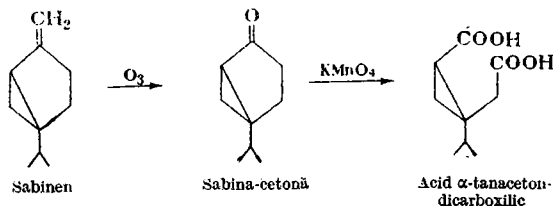


α -Tuienul se obține, alături de β -tuien (cu dubla legătură în poziția 2,3) prin deshidratarea alcoolului tuilic, cu ajutorul xantogenatului său de metil (I, pag. 709) (Ciugaev, 1904). Mai tîrziu (+)- α -tuienul a fost găsit și în natură, în unele uleiuri eterice rare.

Sabinenul a fost izolat, în forma levogiră, din uleiul de cetenă de negi (*Juniperus sabina*) și din alte uleiuri eterice.

Prin hidrogenare cu hidrogen și platină, atît cei doi tuieni, cît și sabinenul, trec în tuian. Hidrogenarea mai energică, în fază gazoasă, după metoda Sabatier-Senderens, provoacă și o rupere a inelului ciclopropanic (v. I, pag. 194), așa că se obține 1,2-dimetil-3-izopropil-ciclopentanul.

Prin oxidare cu ozon și prin alte reacții, sabinenul trece în *sabina-cetonă*. Oxidată mai departe, aceasta dă, prin ruperea inelului de șase atomi, un acid dicarboxilic, *acidul α -tanacetondicarboxilic* :

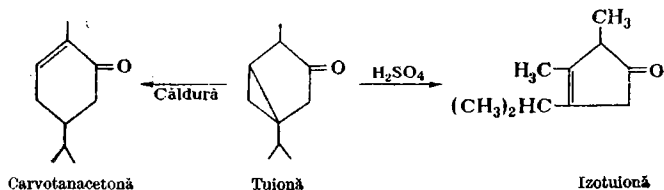


În modul acesta este dovedită prezența inelului ciclopropanic în molecula primitivă.

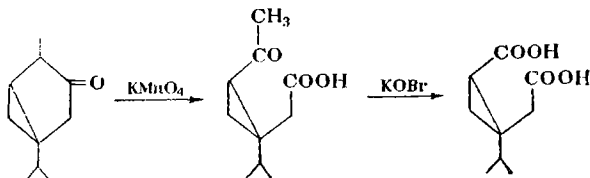
Sabinolul, în forma dextrogiră, se găsește în uleiul de cetenă de negi. Prin oxidare, sabinolul trece în *acidul α -tanaceton-dicarboxilic*; prin hidrogenare dă *alcool tullic*. Această combinație din urmă a fost găsită și în uleiul de pelin.

Tuiona se întâlnește relativ des în natură. α -*Tuiona* (levogiră) a fost izolată din uleiul de tuie (conifer numit și arborele vieții, *Thuja occidentalis*) și din uleiul de pelin (*Artemisia absinthium*). β -*Tuiona* sau *tanacetona* (dextrogiră, stereozomeră cu prima, dar nu antipodul ei optic) se găsește în uleiul de vetrice (*Tanacetum vulgare*) și de salvie (*Salvia officinalis*).

Încălzită la 280°, tuiona se izomerizează și dă *carvotanacetona* (v. pag. 821), prin deschiderea inelului ciclopropanic și apariția unei duble legături în locul lui. În urma tratării cu acid sulfuric diluat, inelul ciclopropanic se deschide în alt mod și se obține *izoluiona*:

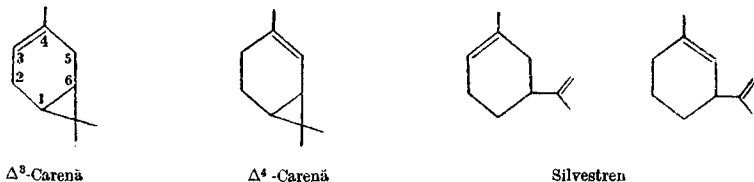


Oxidate, atât α - cit și β -tuiona trec în același produs, *acidul α -tanaceton-dicarboxilic*:



Grupa caranului

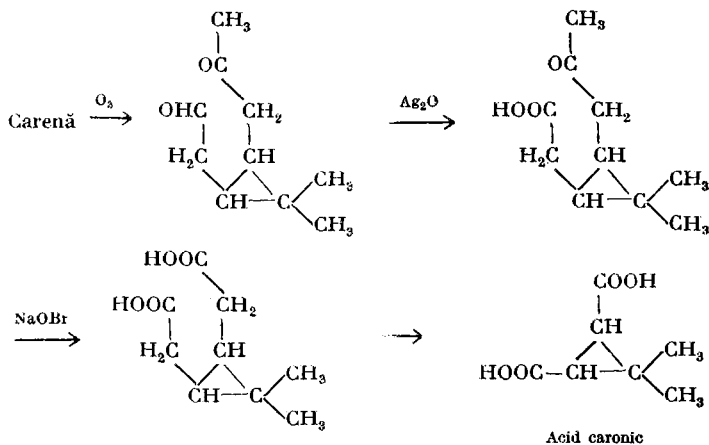
Δ^3 -*Carenă* și Δ^4 -*carenă*, ambele în formă dextrogiră, au fost izolate din uleiul eteric obținut din oleo-rezina de *Pinus sylvestris* și *P. longifolia* (Simonsen, 1925). Acești terpeni au fost de asemenea găsiți, uneori în cantități mari, în unele uleiuri eterice exotice.



Prin descoperirea acestor monoterpeni biciclici s-a lămurit o veche „excepție” de la principiul construcției isoprenice (pag. 799). Încă de mult (1877) se izolase din uleiurile de *Pinus sylvestris* și *P. longifolia* un terpen *silvestrenul* (sau *carvestrenul*), care s-a dovedit (prin oxidare) a fi un amestec de doi izomeri, cu formulele de mai sus, ale unor *m*-mentadiene izomere. În realitate acești compuși nu sînt conținuți în uleiul eteric original ci se formează, unul din Δ^3 -, iar celălalt din Δ^4 -carenă, în cursul operațiilor de izolare. În cursul acestor operații se trata uleiul

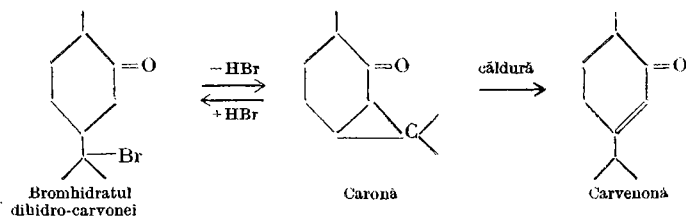
eteric cu HCl uscat obținându-se, prin deschiderea inelului ciclopropanic, diclorhidrații solizi ai celor doi silvestreni, care, la eliminarea ulterioară a acidului clorhidric prin încălzire cu anilină, puneau în libertate acești terpeni monociclici.

Structura Δ^3 -carenei a fost dovedită prin degradare oxidativă care parcurge următoarele faze, ajungând la acidul 1,1-dimetil-ciclopropan-2,3-dicarboxilic sau *acidul caronic*:



Prin oxidarea Δ^4 -caronei, în mod puțin deosebit, se ajunge la același acid caronic.

Carona, o cetonă biciclică $C_{10}H_{10}O$, nu a fost găsită în natură dar se obține din dihidro-carvonă (pag. 812), prin adădire de HBr și eliminare de HBr cu KOH alcoolic rece (Baeyer, 1894):



Reacția aceasta ia, după cum se vede, un curs deosebit de aceea a bromhidratului carvonei (pag. 822). După cum se pornește de la (+)-sau (-)-dihidro-carvonă se obține (+)- sau (-)-carona.

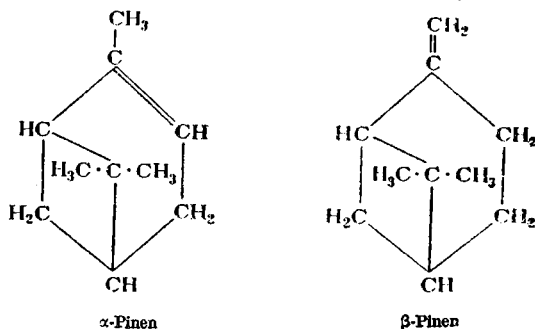
Structura caronei (propusă de Wagner) a fost dovedită (de Baeyer și Ipatiev) prin oxidare cu permanganat, care duce la acidul caronic.

La încălzire, carona suferă o izomerizare trecând în carvenonă. La tratare cu HBr carona dă bromhidratul dihidro-carvonei, prin deschiderea inelului ciclopropanic.

Caranul, hidrocarbura saturată de bază a grupei, a fost obținut din caronă prin reacție Kijner-Wolff (I, pag. 562) (Krestinski; Kijner, 1911) și prin alte metode.

Grupa pinanului

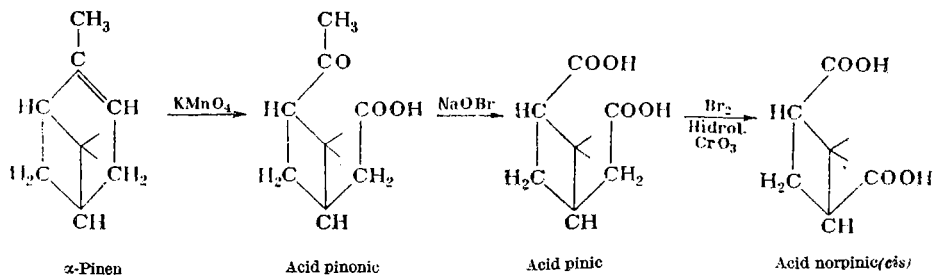
Principalul reprezentant al acestei clase, și în același timp cel mai răspândit dintre terpeni, este α -pinenul. Acesta se găsește, alături de β -pinen, în numeroase uleiuri eterice, în special în uleiul de terebentină, care este compus aproape în întregime (70—90%) din α -pinen.



Uleiul de terebentină, cunoscut de multă vreme, se obține prin distilarea cu vapori de apă a oleo-rezinei secretată la rănirea cojii diverselor specii de conifere, în special de pin. Reziduul acestei distilări este o rășină, colofoniul (v. pag. 856).

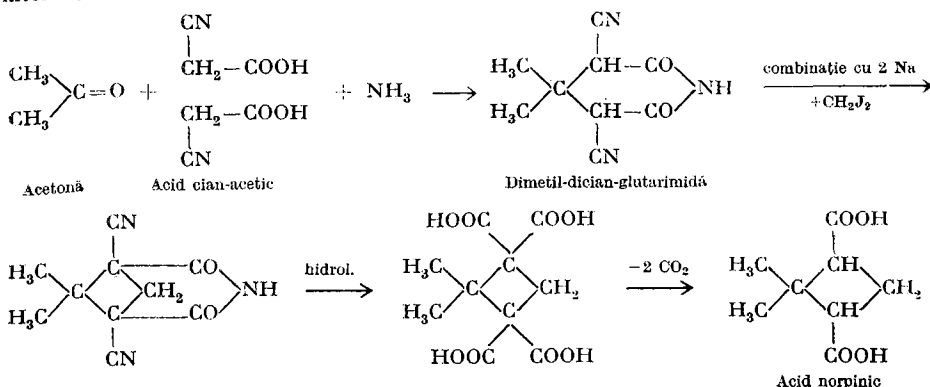
Compoziția uleiului de terebentină variază cu specia botanică din care provine: terebentina franceză, din *Pinus pinaster*, conține α -pinen levogir; terebentina germană, rusă și suedeză, din *Pinus sylvestris*, conține α -pinen dextrogir.

Formula de mai sus a α -pinenului (Wagner, 1894) se bazează, în primul rând, pe degradarea oxidativă care duce, prin intermediul acizilor pinonic și pinic, la acidul norpinic (Baeyer, 1895):



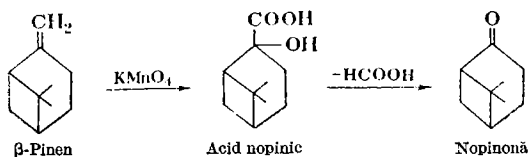
Obținerea acidului norpinic din α -pinen constituie o dovadă pentru prezența inelului ciclobutanic în molecula acestui terpen.

Dovada exactă a structurii acidului norpinic, atât *cis* cât și *trans*, a fost adusă tirziu, prin sinteză (C. A. Kerr, 1939):



Pornind de la acidul norpinic, Komppa (1939) a sintetizat α -pinenul printr-o lungă succesiune de reacții. În urma sintezei de mai sus a acidului norpinic, sinteza aceasta a α -pinenului constituie deci o sinteză totală a acestui terpen. Acidul pinonic a fost de asemenea obținut prin sinteză totală (Rao, 1943), iar o sinteză a α -pinenului din acid pinonic a fost realizată de Ruzicka (1920).

În reacțiile de oxidare ale pinenului, descrise mai sus, s-a obținut, în afară de acizii menționați, și o cetonă biciclică, *nopinona*, care nu poate proveni decât dintr-o hidrocarbură cu structura β -pinenului:



Din aceste încercări s-a tras concluzia că pinenul, izolat prin distilare din uleiul de terebentină (fracțiunea 155–165°), nu este o substanță unitară, ci un amestec de α - și de β -pinen, ultimul în proporție mică.

Însușiri și reacții. Cei doi pineni se separă numai cu greu unul de altul, prin distilări fracționate cu ajutorul unor coloane eficace. α -Pinenul este un lichid cu miros puternic, caracteristic; p. f. 156°; $[\alpha]_D$ cca. $\pm 48^\circ$. β -Pinenul are p. f. 162° și $[\alpha]_D \pm 22^\circ$.

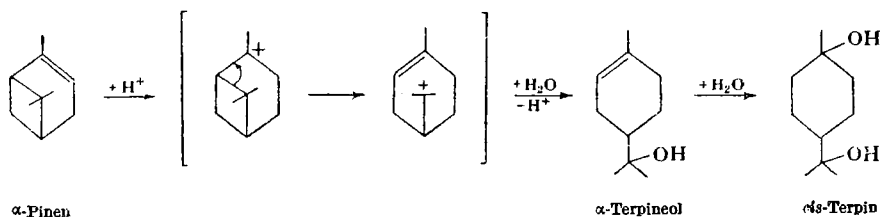
1. β -Pinenul se transformă ușor în α -pinen, prin încălzire blândă sau tratare cu negru de platină.

2. Prin încălzire la 250°, ambii pineni suferă o izomerizare, constând în deschiderea inelului ciclobutanic, și trec în (\pm)-limonen (dipenten). La 350° se deschid ambele inele și se obține un terpen aciclic, aloocimenul (pag. 802). Prin încălzire la temperaturi și mai înalte (tub de fer înroșit) pinenii trec în cimen.

3. Prin hidrogenare catalitică, în prezența platinei, pinenii se transformă în hidrocarbura saturată biciclică de bază, *pinanul*. Această hidrocarbura poate exista în două forme stereoizomere *cis* și *trans* (*exo* și *endo*), fiecare din ele apărând în izomeri dextrogiri și levogiri. Prin hidrogenarea blândă (Pt; temperatura camerei) a (+)- și a (-)- α -pinenilor se obțin (+)-, respectiv (-)-*cis*-pinani. La același rezultat se ajunge pornindu-se de la (-)- β -pinen. În condiții mai energice (Ni, după metoda Sabatier-Senderens; I, pag. 204) se obține un amestec de *cis* și *trans*-pinani. În condiții și mai energice se formează *p*-mentan.

(-)-*cis*-Pinanul are p. f. 165°, iar (-)-*trans*-pinanul 162°.

4. Prin încălzire cu acizi diluați (azotic, sulfuric) pinenul trece în *cis*-terpin. Intermediar se formează α -terpineolul, care poate fi izolat când se lucrează în anumite condiții (cu amestec de acid sulfuric și acid acetic):



cis-Terpinul, obținut pe această cale, servește industrial pentru a fabrica α -terpineol (v. pag. 818).

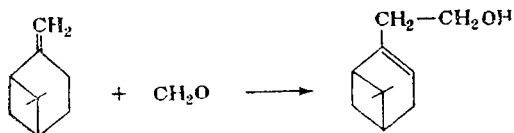
5. α -Pinenul formează cu clorură de nitrozil o nitrozo-clorură cristalizată (p. t. 108—110°) ce servește la caracterizarea sa (dimer incolor; v. I, pag. 207 și 442).

De asemenea, pinenii adăunează brom, dând produși de adiție instabili cu schelet camfanic, ce elimină ușor HBr trecând în *p*-cimen.

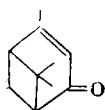
6. După cum s-a observat încă din 1802, prin introducerea de HCl uscat în ulei de terebentină se formează un produs de adiție cristalizat, care a fost numit „camfor artificial”, din cauza unei foarte superficiale asemănări cu această cetonă. Mai târziu s-a stabilit că α -pinenul și β -pinenul dau același produs la adiția de HCl. Produsul obținut este în realitate *clorura de bornil* și are scheletul camfanului; la formarea sa are deci loc o transpoziție intramoleculară (v. formulele pag. 830). (Despre clorura de bornil, v. mai departe, pag. 831)

7. α -Pinenul formează cu anhidrida maleică un aduct Diels-Alder identic cu acela obținut din α -terpinen (pag. 810); se produce deci intermediar o transpunere a α -pinenului în α -terpinen.

8. β -Pinenul încălzit cu paraformaldehidă, timp de câteva ore, la 120° , dă naștere unui alcool primar (printr-o reacție de condensare de tipul reacției Prins; I, pag. 554) (J. Bain, 1946):



9. Se cunosc și derivați oxigenați, alcooli, aldehide și cetone, din grupa pinanului, printre care unii apar în natură, iar alții au fost preparați din produșii naturali. Aici va fi menționată numai *verbenona*, o cetonă nesaturată izolată din uleiul unei specii de verbină (*Verbena triphylla*), crescând în Spania.



Verbenonă

Verbenona și alcoolul corespunzător, *verbenolul*, se formează și prin autoxidarea α -pinenului. Pinenul și uleiul de terebentină, expuse la aer, absorb oxigen transformându-se într-un peroxid care poate fi recunoscut prin reacțiile sale oxidante (de ex. față de H₂J). Verbenolul și verbenona sînt produșii de descompunere ai acestui peroxid. Ei se formează, în cantități mai mari, dacă autoxidarea are loc în prezența osmiului metalic. După cum se vede, autoxidarea atacă grupa CH₂ învecinată cu dubla legătură, la fel ca în ciclohexenă (v. I, pag. 211).

Pinenul, respectiv uleiul de terebentină, se întrebuițează pe scară mare ca dizolvant pentru lacuri și vopsele și ca materie primă pentru fabricarea camforului sintetic (v. pag. 843).

Grupa camfanului și a izocamfanului

Terpenoidele din grupele camfanului, izocamfanului, fencanului și izobornilanului se caracterizează prin ușurința cu care ele suferă transpoziții, trecînd în reprezentanți ai altor grupe de terpenoide biciclice. Transpozițiile acestea se produc în cursul reacțiilor obișnuite de substituție nucleofilă sau de eliminare. Cele mai importante dintre ele sînt redată în schema de la pag. 830 care va sta la baza descrierilor ce urmează.

În formulele din schema de la pag. 830, sînt notate cu linii groase legăturile ce se proiectează în fața planului inelului principal, iar cu linii punctate cele situate în dosul acestui plan.

Hydrocarburi și compuși halogenați din grupa camfanului și a izocamfanului. *Camfenul*, singurul terpen biciclic cristalizat apărînd în natură a fost descoperit, în formă sa levogiră, în uleiul de brad siberian (*Abies sibirica*) (Gobulov, 1888). Mai târziu, (+)-, (-)- și (\pm)-camfenii au fost identificați în multe alte uleiuri eterice.

Cu mult înainte de a fi fost găsit în natură, camfenul a fost preparat în laborator din *clorura de bornil*. După cum s-a arătat mai sus (pag. 828), prin adăugarea acidului clorhidric la pinen se formează un compus cristalizat, așa-numitul camfor artificial. Wagner (1899) a arătat că acest compus este identic cu clorura de bornil obținută dintr-un alcool, borneolul, și PCl₅ (alături de clorură de izobornil). Clorura de bornil are deci același

schelet ca al borneolului și ca al camforului, cetona corespunzând borneolului (scheletul camfanului). Concluzia aceasta era sprijinită de faptul (descoperit în 1898) că, prin oxidarea clorurii de bornil cu acid azotic se obține acidul camforic, același care se formează și la oxidarea camforului (v. pag. 840). La trecerea pinenului în clorură de bornil are deci loc o *transpoziție intramoleculară* (numită mai târziu *transpoziția Wagner*; despre mersul acestei reacții și apariția unui intermediar, clorhidratul de pinen, v. pag. 836).

Clorura de bornil (p. t. 132°; p. f. 207°) este un produs stabil, care se izomerizează însă în *clorura de izobornil*, sub influența catalizatorilor acizi (v. mai jos).

Încălzită cu baze, clorura de bornil elimină HCl dând o hidrocarbură $C_{10}H_{16}$, care a fost numită *camfen* (Dumas, 1834). S-a crezut căva timp că această hidrocarbură are același schelet ca borneolul (camfenul a fost recunoscut ca diferit de pinenul inițial de către Berthelot; 1853). Structura camfenului a fost stabilită pe baza unor reacții de oxidare, care duc între altele la o cetonă ciclică, camfenilona (v. pag. 843) (Wagner, 1890). Mai târziu (1899) Wagner a arătat că scheletul camfenului este diferit de al clorurii de bornil din care provine și, prin urmare, că transformarea pinenului în camfen este rezultatul a două transpoziții intramoleculare consecutive (v. schema pag. 830). Dacă se pornește, în aceste reacții, de la pinen optic activ (+ sau -) se obține camfen de asemenea optic activ și rotind în același sens cu pinenul inițial (Berthelot, 1858); clorura de bornil intermediară are semn opus.

Camfenul se formează, de asemenea, din borneol și mai ușor din izoborneol, prin eliminare de apă cu catalizatori acizi.

Camfenul se prezintă în formă cristalină, izomerii optic activi și racemicul având aproximativ același p. t. 51–52° și p. f. 158,5–159,5°.

Prin aditie de HCl, în soluție alcoolică, camfenul se transformă (cu transpoziție Wagner) în *clorura de izobornil* (Berthelot, 1858), stereoizomeră cu clorura de bornil. Intermediar, în cursul acestei reacții, se formează (fără transpoziție) un compus izolabil dar nestabil, *clorhidratul de camfen*, care se transpune ușor în clorură de izobornil (reacțiile acestui compus pot fi urmărite cu ajutorul schemei, pag. 830). Clorura de izobornil formează cristale cu p. t. 147°. Din (-)-camfen se obține clorură de (+)-izobornil ($[\alpha]_D +30,2^\circ$); din aceasta, prin eliminare de HCl se obține, din nou, (-)-camfen. În aceste reacții se produce însă ușor racemizare. O reacție importantă a clorurii de izobornil este hidroliza, ducând la izoborneol. În această reacție se formează de asemenea un intermediar puțin stabil, hidratul de camfen, care trece apoi în izoborneol.

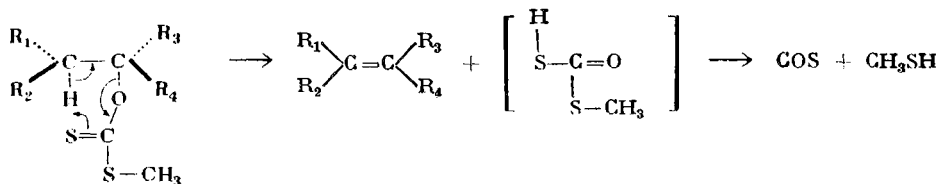
Camfenul poate fi transformat și direct în *izoborneol* (cu transpoziție) prin aditie de apă sub acțiunea acidului sulfuric (Wallach, 1886). Cu randament bun reușește transformarea camfenului în *acetat de izobornil*, prin tratare cu un amestec de acid sulfuric și acid acetic (reactivul Bertram-Walbaum).

Prin oxidare cu acid cromic, camfenul trece în camfor (Berthelot) cu un randament ce poate atinge 88%. Intermediar se produce, fără indolală, adiție de apă cu formare de hidrat de camfen și apoi de izoborneol.

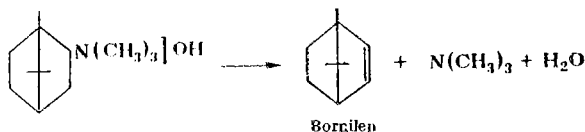
Bornilenul. După cum s-a arătat mai sus, clorura de bornil trece, prin tratare cu baze (cu transpoziție), în camfen. Iodura de bornil, tratată în mod similar, dă de asemenea camfen; cu o soluție concentrată alcoolică de hidroxid de potasiu ea trece însă (fără transpoziție) într-o hidrocarbură izomeră, *bornilenul*, avînd scheletul camfanului (Wagner, 1889). Meerwein a observat mai tîrziu că toate halogenurile de bornil, tratate cu amiloxid de sodiu la 190°, dau bornilen cu randament mare. Privind aceste rezultate în lumina cunoștințelor noi despre mecanismul reacțiilor organice, este evident că se formează camfen (cu transpoziție) în condițiile reacțiilor de eliminare de tip E1 și bornilen (cu păstrarea scheletului camfanic) în condițiile reacțiilor E2 (v. I, pag. 155 și 375).

Bornilenul a mai fost obținut prin descompunerea termică a xantogenatului mixt de bornil și metil, respectiv de izobornil și metil. Se obține astfel (fără transpoziție) izobornilen optic activ cu rotație de semn opus aceleia a alcoolului inițial (Ciugaev, 1900). În reacția aceasta se formează și mici cantități de triciclen.

Cercetări mai noi au arătat că reacția lui Ciugaev decurge probabil prin intermediul unei stări de tranziție ciclică și este, de aceea, o eliminare *cis* (D. J. Cram, 1949):



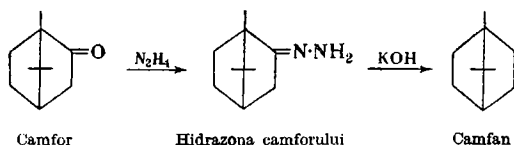
S-a mai preparat bornilen pur din bromura de bornil-trimetilamoniu, prin degradare Hofmann, o reacție care decurge de asemenea prin mecanism E2:



Bornilenul (p. t. 113°; p. f. 146°) reacționează cu N₂O₃ dînd o nitrozită. Prin oxidare trece în acid camforic (pag. 840).

Camfanul, C₁₀H₁₈, hidrocarbura saturată de bază a grupeii camforului, a fost obținut prin reducerea clorurilor de bornil sau izobornil cu sodiu și alcool (Kachler, 1880; Semmler, 1890), prin hidrogenarea catalitică

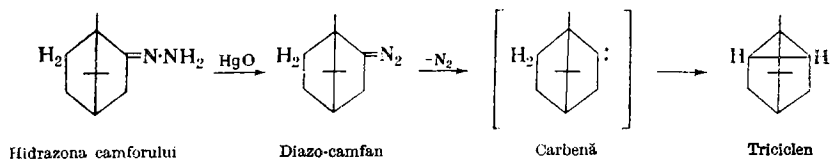
a bornilenului (Henderson, 1910) și prin încălzirea hidrazonei camforului cu hidroxid de potasiu, respectiv cu etoxid de sodiu (Kijner și simultan Wolff, 1911—12) (I, pag. 562):



Camfanul formează cristale (p. t. 156,5°; p. f. 160°) extrem de volatile la temperatura camerei. Hidrocarbura aceasta este optic inactivă, deoarece moleculele ei posedă un plan de simetrie.

Izocamfanul, $C_{10}H_{18}$, (v. formula pag. 822), hidrocarbura saturată corespunzând camfenului a fost obținut prin hidrogenarea catalitică a acestui terpen în fază de vapori cu un catalizator de nichel, la 170° (Sabatier și Senderens, 1901). Hidrogenarea (+)-camfenului lichid cu platină, la temperatura camerei, duce la (+)-izocamfan. (\pm)-Camfanul se topește la 65—66°, în timp ce formele optic active se topește cu 1—2° mai jos.

Triciclenul, o interesantă hidrocarbură triciclică, $C_{10}H_{16}$, a fost obținut prin mai multe metode, cea mai practică constind în oxidarea hidrazonei camforului cu oxid mercuric. Intermediar se formează diazo-camfan (v. I, pag. 497); acesta elimină azot dind un radical bivalent (o carbenă; v. I, pag. 725) care trece prin rearanjare în triciclen (Meerwein, 1920):



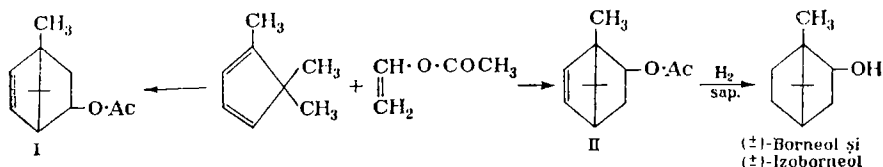
Triciclenul mai ia naștere, în cantitate mică, alături de camfen, la deshidratarea izoborneolului.

Triciclenul formează cristale foarte volatile (p.t. 68°; p.f. 153°). Trecut peste un catalizator de nichel, la 190°, într-un curent de azot, se transformă în camfen; în aceleași condiții, dar într-un curent de hidrogen, dă firește izocamfan.

Prin adădire de HCl, în soluție eterică, triciclenul trece în clorhidrat de camfen; hidratarea cu acizi apoși duce la un amestec de borneol și izoborneol.

Alcooli din grupa camfanului și izocamfanului. Borneolii. (+)-*Borneolul* sau camforul de Borneo este componenta principală a uleiului de *Dryobalanops aromatica* (Pelouse, 1840), dar se găsește și în multe alte uleiuri eterice. Antipodul optic, (–)-*borneolul*, a fost găsit, atît liber cît și sub formă de esteri, în uleiul de odolean și de *Blumea balsamifera*. (\pm)-*Borneolul* apare de asemenea în multe uleiuri eterice. Fiind solid, cristalizat, borneolul este ușor de identificat și, de aceea, este cunoscut de multă vreme (fiind studiat de Gerhardt, Berthelot, Baubigny).

(±)-Borneolul a fost sintetizat, printr-o reacție dien, din trimetilciclopentadienă și acetat de vinil. Se obține amestecul a doi esteri nesaturăți (I și II), dintre care (II) dă, după hidrogenare și saponificare, un amestec de (±)-borneol și (±)-izoborneol (K. Alder, 1939) :



O sinteză totală a borneolului decurge din sinteza camforului (pag. 841), care se transformă, prin reducere, în borneol. Borneolul se mai formează, alături de alcool fenchilic, prin adățiia apei la pinen, în prezență de acizi (pag. 830 și 838). Pornind de la pineni optic activi se obțin borneoli optic activi (alături de izoborneoli).

Borneolul formează cristale cu miros de camfor. Formele (+) și (-) se topesc la 208,5° și fierb la 212°; $[\alpha]_D \pm 37,9^\circ$; forma racemică are p. t. 210,3°.

Izoborneolul nu se găsește în natură, dar se obține ușor din camfen prin hidratare directă sau prin tratare cu un amestec de acid sulfuric și acid acetic; acetatul de izobornil, astfel obținut, dă prin hidroliză izoborneol aproape complet racemizat (v. pag. 831). Separarea în antipozii optici se efectuează prin cristalizarea fracționată a ftalaților acizi de cinconină (v. pag. 130).

Reducerea camforului cu sodiu și etanol (Montgolfier, 1876) duce la un amestec de borneol cu izoborneol, în timp ce hidrogenarea catalitică (Pt) dă aproape numai izoborneol (Vavon, 1924).

(+) și (-)-Izoborneolii formează cristale cu p. t. 214°; $[\alpha]_D \pm 34^\circ$.

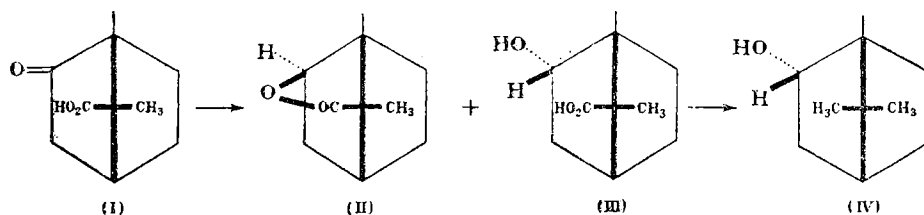
Borneolul și izoborneolul au proprietăți chimice mult asemănătoare. Ambii dau prin deshidratare, camfen, izoborneolul eliminând însă apa mai ușor decât borneolul.

Atît borneolul cît și izoborneolul dau prin oxidare (cu acid cronic, acid azotic, apă de clor, sau catalitic în fază gazoasă peste catalizatori de dehidrogenare) camfor. Rezultă de aici că acești doi alcooli secundari au aceeași structură și sînt deci stereoizomeri (izomeri *cis-trans*).

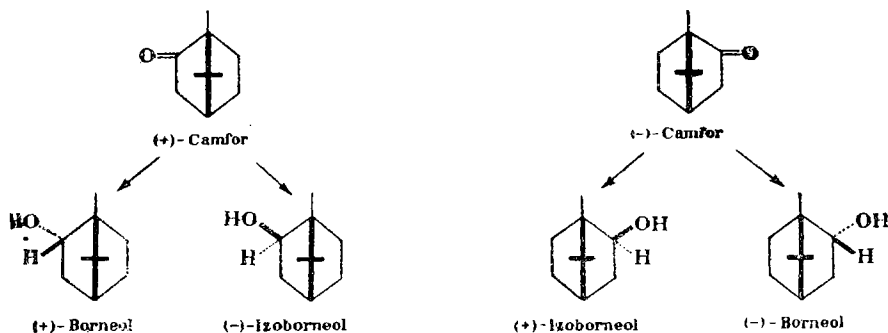
Configurații sterice. 1. Din măsurători de viteze de reacție la formarea și hidroliza esterilor borneolului și izoborneolului s-a ajuns la concluzia că primul dintre acești alcooli are configurația *endo* (adică grupa HO este situată de partea inelului ciclohexanic opusă celeia unde se află puntea izopropilidenică), iar cel de-al doilea, configurația *exo* (Vavon, 1924).

Concluziile acestea au fost confirmate de Asahina și Sano (1936), care, în cursul unor reacții de degradare, au obținut un acid cetonc (I), prin reducerea căruia se formează cei doi hidroxi-acizi izomeri *cis-trans* (epimeri). Unul dintre aceștia este izolabil numai sub forma unei lactone (II) și are deci configurația *exo*, iar celălalt (III) are configurația *endo*. Substanța (III) a fost acetilată la grupa OH, grupa COOH a fost redusă la CHO (prin metoda Rosenmund, I,

pag. 535), și apoi redusă mai departe la CH_3 (prin metoda Kijner-Wolff, I, pag. 562) obținându-se (+)-borneolul (IV), care are deci configurația *endo*:



(+)-Camforul dă prin reducere un amestec de (+)-borneol și (-)-izoborneol, iar (-)-camforul dă (-)-borneol și (+)-izoborneol:

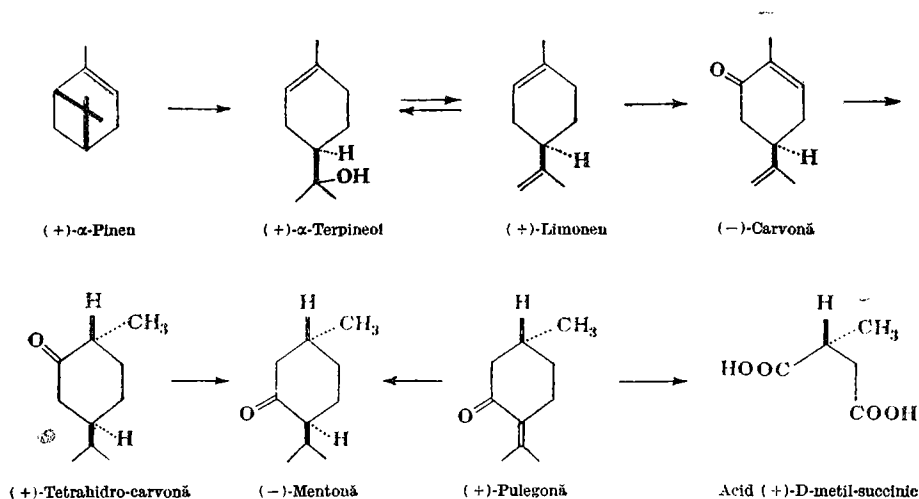


Camforul, deși posedă doi atomi de carbon asimetrici, nu există decât într-o formă dextrogiră și o formă levogiră. Se va observa că, în camfor (și în ceilalți compuși din grupa camfanului), puntea $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ unește două valențe *cis* ale ciclohexanului *in forma baie*. În celelalte două forme (inexistente) ale camforului, puntea ar trebui să unească două valențe *trans* ale ciclohexanului; o asemenea structură nu este posibilă, din cauza tensiunii prea mari.

Borneolii (și alți compuși similari derivând de la camfan) posedă un atom de carbon asimetric mai mult decât camforul și, în consecință, există în forma a patru izomeri optici, formând doi racemici, (\pm) -borneolul și (\pm) -izoborneolul.

2. Formulele de configurație ale camforului și borneolilor, folosite mai sus, reprezintă configurațiile absolute corecte, raportate la D-glicerinaldehidă (pag. 148). Aceste configurații au fost stabilite cu ajutorul metodei transformărilor reciproce, prin reacții ce nu implică substituții la centrele de simetrie (pag. 156). Vom menționa aici numai câteva exemple. După cum se arată mai departe (pag. 838), la formarea borneolului din α -pinen, grupa HO ocupă locul părăsit de una din marginile punții izopropilidenice. Experiența arată că din (+)- α -pinen se formează (+)-borneol și din acesta (+)-camfor. Configurațiile acestor doi compuși din urmă sînt deci determinate în raport cu configurația de mai jos a (+)- α -pinenului. Pe de altă parte, este dovedit exact că la transformarea α -pinenului în α -terpineol (pag. 828) dubla legătură se mută din poziția 1-2 în poziția 1-6 (Delépine, 1924). În sfîrșit, (+)- α -terpineolul a fost transformat,

prin procedee cunoscute, decurgînd în mai multe etape, în diferite terpenoide monociclice (după date colectate de W. Hückel):



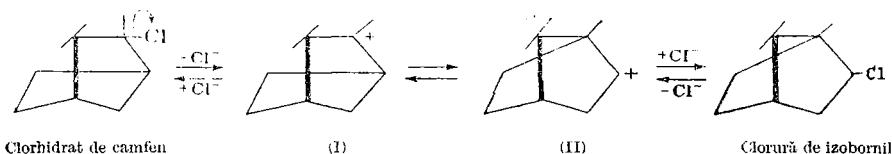
Lanțul dovezilor se încheie prin demonstrația (făcută prin metoda „quasi-racemaților”; Fredga, 1943—47) că acidul (—)-metil-succinic are configurația L-glicerîn-aldehidei.

Transpoziția Wagner-Meerwein. După cum s-a arătat mai sus, Wagner a statuat cel dintâi, la o epocă în care structurile terpenilor biciclici erau încă nesigure, că la trecerea pinenului în clorură de bornil are loc o transformare a scheletului moleculei. În același an (1899), prin stabilirea structurii camfenului, el a arătat că la trecerea clorurii de bornil în camfen se produce de asemenea o transpunere a scheletului moleculei. Meerwein (1910—1927) a adâncit cunoașterea acestor transpoziții în grupa terpenilor biciclici, a extins aplicațiile acestui tip de transpoziție în alte clase de combinații și a propus un mecanism ionic al reacției, care s-a dovedit de aplicație generală.

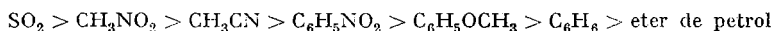
Transpoziții Wagner-Meerwein se pot observa în cursul unor reacții de adiție la olefine, unor reacții de eliminare ducînd la olefine, unor reacții de substituție nucleofilă și, în sfîrșit, ca un caz special, în cursul unor reacții de racemizare.

O teorie mult discutată admite formarea unei hidrocarburi cu inel ciclopropanic, *tricyclenul* (pag. 833), ca intermediar în transformările reciproce ale esterilor izoborneolului în camfen sau în esteri ai hidratului de camfen (v. I, pag. 372). După cum a arătat Meerwein (1920), această teorie este inadecvată din două motive: *a.* deși tricyclenul poate fi transformat în camfen și în derivați ai săi, el este stabil față de acidul sulfuric de 33%, care transformă ușor izoborneolul în camfen; *b.* transformarea, catalizată de acizi, a esterilor izoborneolului în esteri ai hidratului de camfen, care este însoțită de obicei de racemizare, poate fi condusă în astfel de condiții (prin utilizare de acizi slabi cum este acidul formic) încît din esteri optic activi ai hidratului de camfen să rezulte esteri optic activi ai izoborneolului. (Racemizarea este deci o reacție secundară.) Dacă tricyclenul ar fi un intermediar în reacția de transpoziție, aceasta nu ar putea duce la produși optic activi, tricyclenul fiind simetric.

Teoria lui Meerwein (1922) a mecanismului ionic al reacțiilor de transpoziție admite, după cum s-a mai spus (I, pag. 374), apariția intermediară a unor cationi organici, în care se produce modificarea propriuzisă a scheletului :



Teoria apariției intermediare a ionilor pozitivi se sprijină (v. I, l.c.) pe trei dovezi mai importante : a. viteza reacției de mai sus scade cu cât puterea ionizantă a dizolvanțului este mai mică :

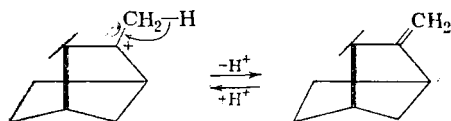


b. Când se lucrează în dizolvanți nepolari, viteza de reacție crește mult prin adăugare de catalizatori electrofili (I, pag. 374), adică de substanțe care favorizează disocierea ionilor de halogen, cu care formează anioni complexi. Asemenea catalizatori sint $HgCl_2$, $FeCl_3$, $SnCl_4$, $SbCl_5$ și HCl ; acești compuși determină și ionizarea trifenil-clor-metanului (I, pag. 381). Nu au nici un efect asupra transpoziției Wagner-Meerwein, halogenuri ca PCl_3 și $SiCl_4$; acestea nu formează complexi nici cu trifenil-clor-metanul.

c. Dintre esterii hidratului de camfen cu diferiți acizi, se izomerizează cu viteză mai mare esterii acizilor celor mai tari, care formează un anion mai stabil și care au deci o tendință mai mare de a ioniza (v. exemple, I, pag. 375, după Meerwein, 1927).

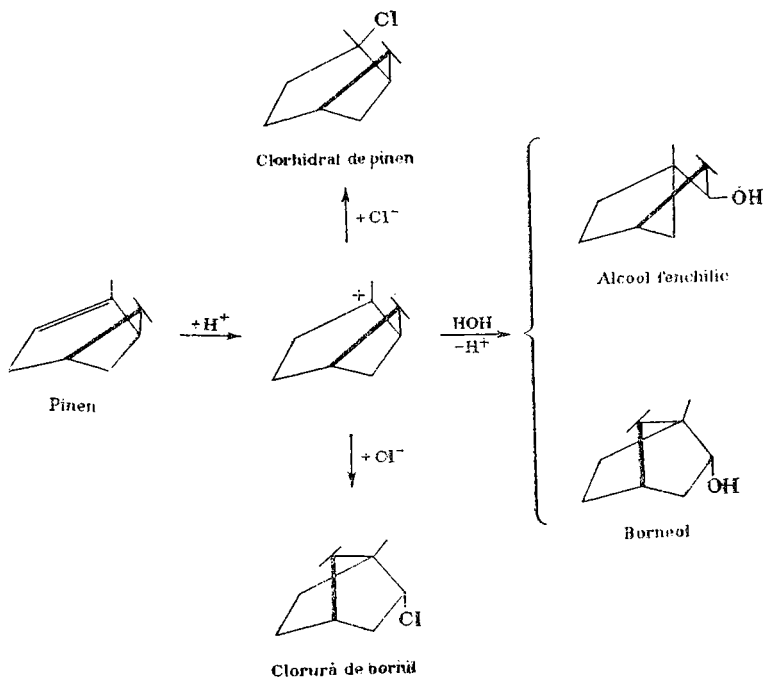
Formarea cationului organic, cu un orbital vacant la carbon, este o condiție (cinetică) necesară, dar nu suficientă, pentru producerea transpoziției. Transpoziția are loc numai atunci când, într-un cation de acest tip, modificarea formei scheletului este însoțită de o descreștere a energiei libere (condiție termodinamică) (Hughes și Ingold, 1946).

Formarea camfenului din clorură de izobornil, din clorhidrat de camfen și din clorură de bornil se bazează pe apariția intermediară a ionului (I) de mai sus ; acesta elimină apoi un proton :



Multe transpoziții în grupa terpenilor biciclici constau în deplasarea unei ramuri a unui ciclu de la un cap de punte la carbonul vecin, la care există un orbital devenit vacant prin disocierea unui ion de halogen sau altui anion (sediul unei sarcini +). Vom reprezenta aici (folosind formulele perspective după Ingold) câteva reacții ale pinenului formulate și în schema de la pag. 830. (În această interpretare vom renunța, urmînd pe Ingold, la utilizarea ionilor de tipul II, din schema lui Meerwein de la

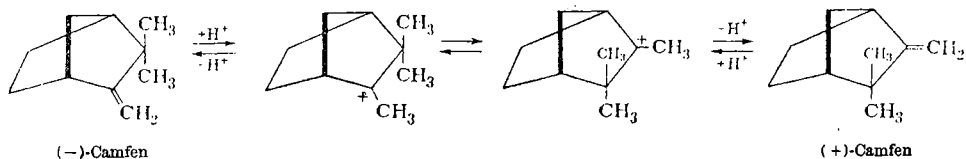
pag. 837 ; dacă aceștia ar apărea într-adevăr, reacțiile respective nu ar fi stereospecifice) :



În centrul tuturor acestor transformări se află ionul pozitiv format prin adăția unui proton la pinen. Clorhidratul de pinen se formează numai la temperatură scăzută (sub cca. -15°) în condiții în care energia de activare nu este suficientă pentru a determina transpunerea punții. La formarea clorurii de bornil și a borneolului se mai produce (simultan cu deplasarea punții spre poziția vecină) și atacul unui ion de clor, respectiv al unei molecule de apă, dinspre fața inelului ciclohexanic opusă aceleia în care se află puntea. De aceea este *inversată configurația* la atomul la care intră Cl, respectiv OH, și de la care s-a desprins puntea ; așa se explică faptul că produșii de reacție, clorura de bornil și borneolul, au configurație *endo*. De asemenea, formarea clorurii de izobornil, prin adăția acidului clorhidric la camfen sau prin izomerizarea clorhidratului de camfen, se produce prin atacul unui ion Cl^- venind din partea inelului ionului (I) (pag.144) opusă aceleia unde se află legătura care se transpune ; în consecință, clorura de bornil formată are forma *exo*. (Dacă în această reacție ar juca un rol și ionul (II), din schema lui Meerwein de la pag. 837, ar trebui să se mai formeze, pe lângă clorura de izobornil, și clorură de bornil). Alcoolul izofenilic se formează, în mod similar, prin *inversia configurației* la atomul de carbon de la care se desprinde legătura care se transpune și la care intră grupa OH.

În grupa terpenilor biciclici se pot produce și deplasări obișnuite de grupe metil, după schema Wagner-Meerwein. Astfel, ușoara racemizare

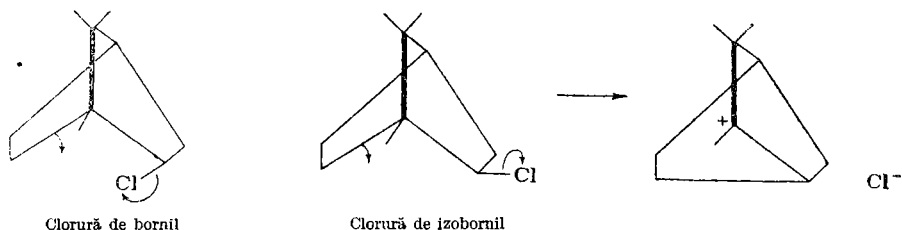
pe care o suferă camfenul, clorhidratul de camfen și hidratul de camfen, sub influența catalizatorilor acizi („transpoziții Namiotkin”), se datorește migrării grupelor metil. În aceste reacții se formează același ion intermediar în care are loc transpoziția descrisă mai sus, de ex. în cazul camfenului cationul (I) (pag. 837) :



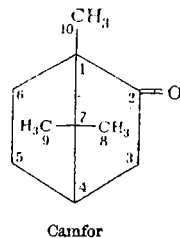
Observații calitative, confirmate prin măsurători cinetice, au arătat că reacțiile de substituție și eliminare ale clorurii de izobornil de curs cu viteză mult mai mare (de 30 000 – 100 000 de ori mai mare) decât reacțiile analoge ale clorurii de bornil. Acest compus din urmă reacționează cu viteze de aceeași ordine de mărime ca ale unor compuși alifatici simpli, cum este clorura de pinacolil. Așa de ex., constantele de viteză de ordinul I, pentru reacțiile de solvolyză în etanol de 80%, la 80°, ale următoarelor trei substanțe, sînt :

Clorură de pinacolil	$k_1 = 1,94 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$
Clorură de bornil	$k_1 \approx 1,5 \cdot 10^{-7} \text{ s}^{-1}$
Clorură de izobornil	$k_1 \approx 1,4 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$

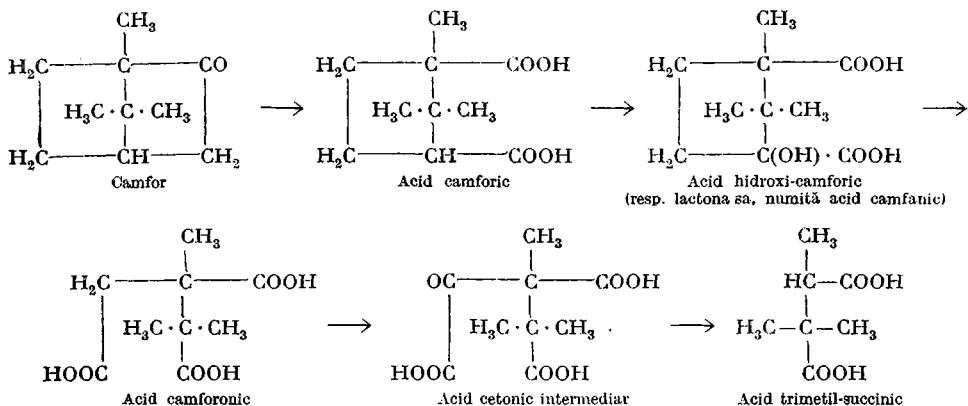
Din următoarele două formule se vede că în clorura de bornil (forma *endo*) deplasarea internă a legăturii nu se poate produce decât după ce ionul de clor s-a îndepărtat la distanță mare, în timp ce în clorura de izobornil, deplasarea legăturii se produce *sincron* cu ionizarea clorului și ajută această ionizare (*accelerare sinartetică*, Ingold ; v. I, pag. 378) :



Cetone din grupa camfanului și izocamfanului. Cetona biciclică, C₁₀H₁₆O, *camforul*, era cunoscută în Orient încă din antichitate ; în Europa a fost introdusă de arabi. Camforul nu apare prea frecvent în natură. (+)-Camforul sau camforul obișnuit se obține prin distilare cu vapori de apă, din lemnul arborelui de camfor (*Cinnamomum camphora*), originar și mult răspândit în Vietnam, în China de sud și în insulele vecine, mai ales în Taiwan. Arborele de camfor se cultivă și în alte regiuni tropicale. La distilarea cu vapori de apă se obține un ulei, din care cristalizează camforul. (-)-Camforul a fost izolat din uleiul de frunze de *Matricaria parthenium* și de *Blumea balsamifera*. (±)-Camforul se mai găsește în uleiul de *Chrysanthemum sinense*, var. *japonicum*. Prin tratare cu agenți deshidratați puternici, camforul pierde o moleculă de apă, trecînd în *p*-cimen (Delalande, 1841). Reacția aceasta dovedește prezența scheletului acestei hidrocarburi în camfor.



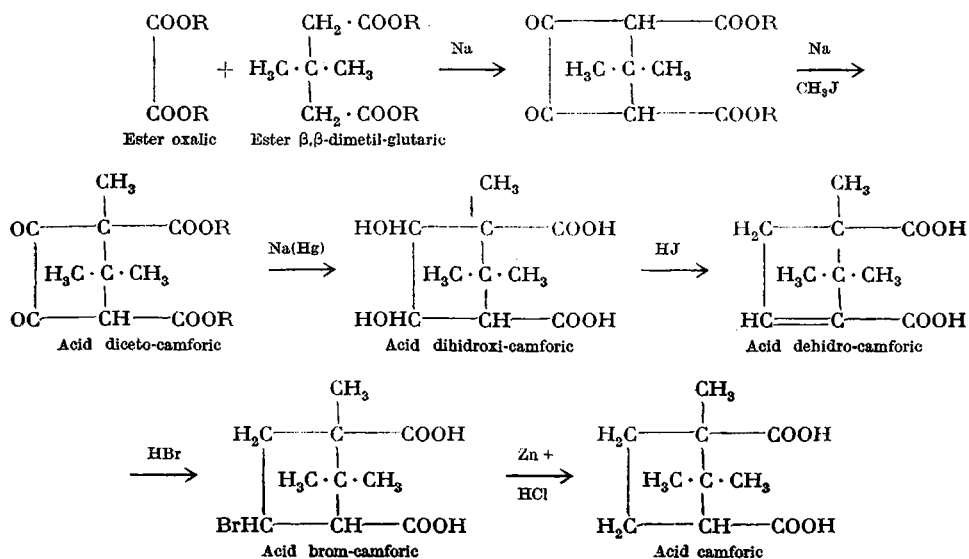
Reacțiile chimice ale camforului au fost mult cercetate. Formula admisă astăzi unanim (Bredt, 1893) se bazează pe o succesiune de degradări oxidative, ale căror etape principale sînt *acidul camforic* și *acidul camforonic* :



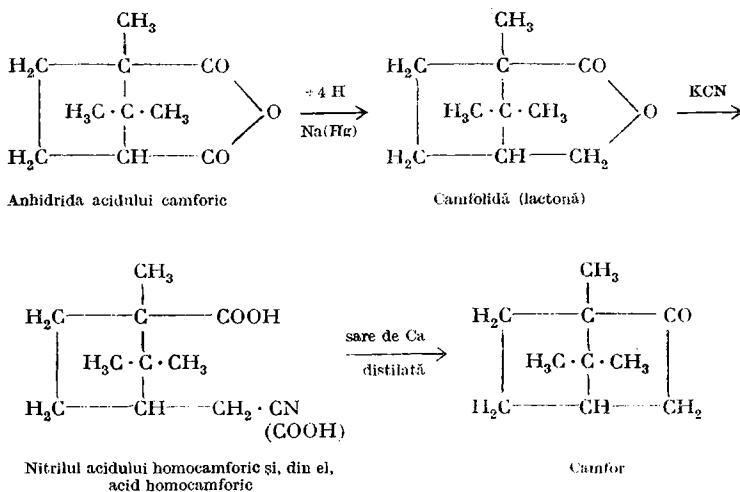
Prin oxidare mai înaintată, acidul camforonic poate fi degradat pînă la acidul trimetil-succinic.

Acidul camforic obținut prin oxidarea camforului este forma *cis*. Acidul camforic există în formele (+)-, (-)- și (\pm)-, care se obțin prin oxidarea (+)-, (-)- respectiv a (\pm)-camforului. Prin încălzire cu HCl, acidul (-)-*cis*-camforic trece în acidul (-)-*trans*-camforic.

Structura acidului camforonic (acidul trimetil-tricarbalic) a fost stabilită prin sinteză (Perkin și Thorpe, 1897). Acidul camforic a fost apoi sintetizat de Komppa (1903), pe calea următoare :



Se obține astfel acidul camforic racemic, care se poate scinde ușor, prin metodele obișnuite, în formele sale optic active. Încă înainte de realizarea acestei sinteze, acidul camforic fusese folosit ca punct de plecare pentru o sinteză parțială a camforului (Haller, 1896):



Aceste două sinteze alcătuiesc împreună o sinteză totală a camforului. Mai târziu Komppa a transformat în camfor și acidul camforic sintetic.

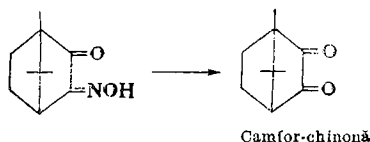
O sinteză a (\pm)-camforului decurge și din sinteza (\pm)-borneolului, descrisă mai înainte (pag. 834).

Insușiri și reacții. (+)-Camforul formează cristale moi, translucide, cu p. t. 178–179°; $[\alpha]_D +44^\circ$. Are un miros caracteristic, puternic; sublimază ușor și distilă cu vapori de apă. Este insolubil în apă, dar ușor solubil în majoritatea dizolvanților organici, de asemenea, fără descompunere, în acid sulfuric concentrat și în bioxid de sulf lichid. Remarcabilă este constanta crioscopică, neobișnuit de mare (40°) a camforului, datorită căreia acest compus se folosește ca dizolvanț pentru determinarea greutateii moleculare (metoda Rast).

1. Camforul prezintă reacțiile normale ale grupei cetonice: formează o oximă, semicarbazonă, 2,4-dinitro-fenilhidrazonă etc. Prin reducerea oximei (levogire) a (+)-camforului se obține amestecul celor doi 2-amino-camfani izomeri: (+)-bornil-amina și (–)-neobornil-amina.

2. Grupa CH_2 , vecină cu grupa CO din camfor reacționează cu clorul și bromul dând amestecuri de α și α' -halogeno-camfori (forme *endo* și *exo*). În soluție alcoolică, în prezență de urme de etoxid de sodiu, compușii aceștia prezintă mutarotație, datorită interconversiei formelor *exo-endo*, pînă la stabilirea unui echilibru (Lowry, 1898).

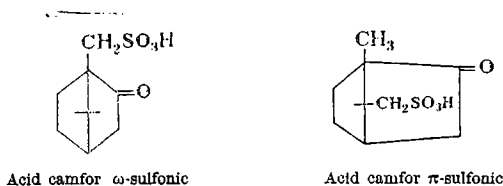
3. Prin nitrozare cu nitrit de amid și etoxid de sodiu, camforul dă, ca multe alte cetone (I, pag. 577), un izonitrozo-derivat, *izonitrozo-camforul*. Prin hidroliza acestuia se obține o dicetonă, *camfor-chinonă* (Claisen, 1893):



Mai ușor se obține camfor-chinonă prin oxidarea directă a camforului, cu bioxid de seleniu, în soluție de anhidridă acetică (Simonsen, 1934).

(-)-Camfor-chinonă, obținută din (+)-camfor, formează cristale galbene, cu p. t. 198°, volatile cu vapori de apă, ce prezintă reacțiile 1,2-dicetonelor.

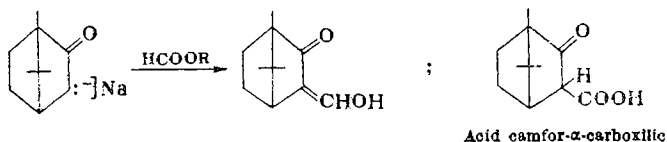
4. Prin acțiunea acidului sulfuric asupra (+)-camforului dizolvat în anhidridă acetică se obține *acidul (+)-camfor- ω* (sau 10)-*sulfonic* (Reychler, 1898):



Prin sulfonarea directă a (+)-camforului cu acid sulfuric fumant sau cu acid clorsulfonic se obține *acidul (\pm)-camfor- π* (sau 9)-*sulfonic* (racemizare). Forma racemică poate fi scindată cu ajutorul sării de stricnină (Pope, 1893).

Acești acizi sulfonici ai camforului sînt utilizați în stereochemie pentru separarea bazelor racemice în antipozii optici (v. de ex. I, pag. 468).

5. Tratat cu sodiu metalic, sau mai bine cu amidură de sodiu, în dizolvanți aprotici cum este toluenul, camforul formează un compus sodat. Acesta reacționează cu esteri, de ex. cu ester formic (v. pag. 56), dînd o aldehydă β -cetonică. De asemenea reacționează cu bioxid de carbon dînd *acidul camfor- α* (sau 3)-*carboxilic*; acest acid β -cetonic este remarcabil prin stabilitatea sa, deoarece elimină CO_2 abia la punctul de topire (128°), regenerînd camforul.

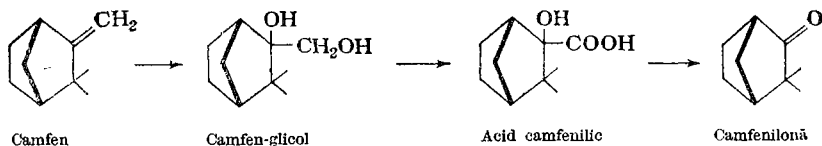


Acidul camfor-3-carboxilic dă cu FeCl_3 o colorație albastră; încălzit în soluție alcoolică, cu etoxid de sodiu, la 200° , dă prin scindare acidă (pag. 70), acid homocamforic (format la pag. 841).

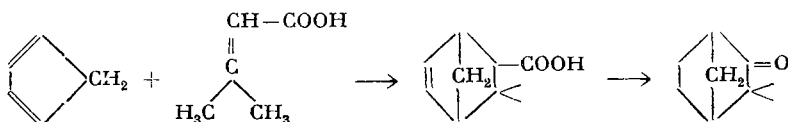
6. Introdus în organismul animal, camforul este oxidat dînd un amestec de *hidroxi-camfori* cu grupe OH în pozițiile 3, 5 și 9 sau 10. Acești compuși se elimină prin urină, sub formă de produși de cuplare cu acidul glucuronic (v. pag. 223).

7. Camforul servește în medicină și în industria celuloizului (pag. 310). O mare parte din camforul utilizat în industrie se obține sintetic. Aceste *sinteze tehnice ale camforului*, consemnate într-un mare număr de brevete, utilizează ca punct de plecare camfenul, obținut din pinen prin adădire și apoi eliminare de acid clorhidric. În majoritatea brevetelor pinenul se hidratează la izborneol care apoi se oxidează la camfor. În alte procedee se oxidează direct camfenul, cu bicromat de sodiu, la camfor.

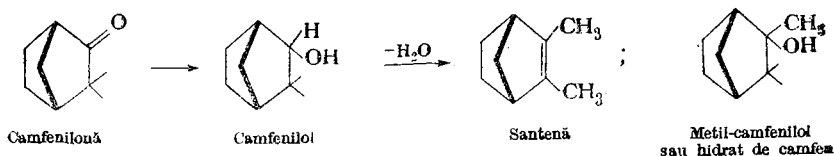
Camfenilona. Cetona aceasta, $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$, se obține din camfen prin oxidare cu permanganat. În această reacție se mai formează, alături de camfenilonă, *camfen-glicol* și *acid camfenilic*. Acest acid se transformă în camfenilonă prin oxidare cu bioxid de plumb :



Camfenilonă a fost obținută printr-o sinteză dien pornind de la ciclopentadienă și acid dimetil-acrilic. După hidrogenare, acidul format a fost supus unei degradări Curtius; din amină s-a preparat alcoolul corespunzător, care a fost oxidat la camfenilonă :



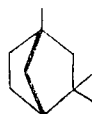
(-)-Camfenilonă (p. t. 38°) trece, prin reducere, în (-)-camfenilol (amestec de doi epimeri). Acesta dă prin deshidratare, însoțită de transpoziție, *santena* :



Prin tratare cu iodură de metil-magneziu, camfenilona dă, în reacție normală, un alcool terțiar, *metil-camfenilolul*, izomer geometric al hidratului de camfen despre care s-a vorbit mai sus (pag. 830, 836). Ca și hidratul de camfen, metil-camfenilolul se deshidratează ușor, chiar în timpul distilării, dând camfen.

Grupele fenchanului și izobornilanului

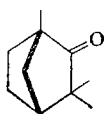
Principalii reprezentanți ai acestor grupe, care nu pot fi menționați aici decît în treacăt, sînt :



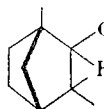
Fenchan



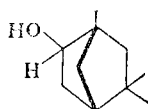
Izobornilan



Fenchonă



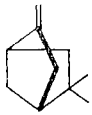
Alcool α-fenchilic



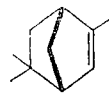
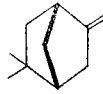
Alcool izofenchilic



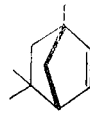
α-Fenchenă



β-Fenchenă



γ-Fenchenă



δ-Fenchenă

Fenchonă, o cetonă izomeră cu camforul, se găsește, în formă dextrogiră, în uleiul de molară (*Foeniculum vulgare*) și, în formă levogiră, în uleiul de tuie (*Thuja occidentalis*). Întocmai ca și în cazul camforilor, fiecare din cele două fenchone optice active se transformă prin reducere în doi alcooli *fenchilici* ((+) și (-)-α; (+) și (-)-β), corespunzînd celor patru borneoli epimeri. Un alcool fenchilic a fost găsit în uleiul extras din rădăcina de *Pinus palustris*. Alcoolul α-fenchilic a fost de asemenea obținut din amestecul de α- și β-pinen, prin adădire de apă în cataliză acidă, însoțită de transpoziție (v. pag. 838).

Fenchelele, $C_{10}H_{16}$, nu au fost găsite în natură. α-Fenchenă se obține din alcoolul α-fenchilic, prin eliminare de apă în condiții blinde. β-Fenchenă se formează în mod similar din alcoolul izofenchilic, obținut la rîndul său din α-fenchenă prin adădire de apă. γ-Fenchenă, un produs de izomerizare al β-fenchelei, se formează ca produs principal la deshidratarea energetică a alcoolului α-fenchilic cu bisulfat de potasiu. δ-Fenchenă se obține la deshidratarea alcoolului izofenchilic prin metoda xantogenatului. Au mai fost descrise o ε- și o ζ-fenchenă, precum și o ciclofenchenă.

Hidrocarbura saturată de bază, *fenchanul*, a fost obținută din fenchonă prin încălzirea hidrazonului cu baze (Kijner; Wolff, 1911). *Izobornilanul* se formează la reducerea catalitică a α-fenchelei (Zelinski, 1904; Namiotkin, 1911).

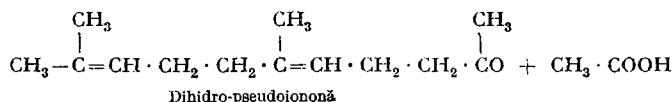
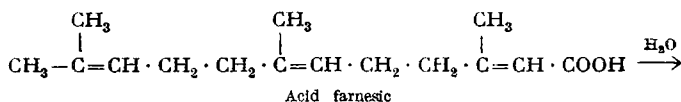
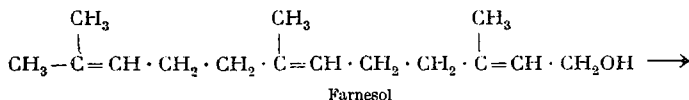
4. SESQUITERPENOIDE

Sesquiterpenii sînt hidrocarburi cu formula $C_{15}H_{24}$, mult răspîndite, în uleiurile eterice. Au aspectul unor uleiuri vîscoase, fierbînd între 250 și 280°. Se cunosc, la fel ca în seria terpenilor, sesquiterpeni *monociclici*, cu trei duble legături, sesquiterpeni *biciclici*, cu două duble legături, și sesquiterpeni *triciclici*, cu o singură dublă legătură. Se mai întîlnesc, în sfîrșit, în natură, alcooli și cetone derivînd de la aceste hidrocarburi.

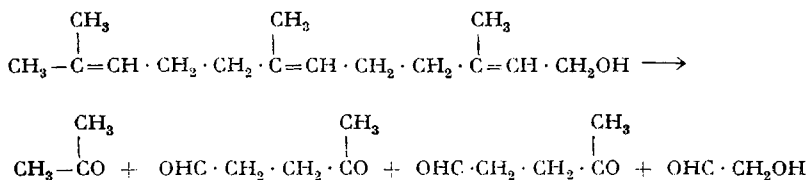
Sesquiterpenoide aciclice. Cel mai important reprezentant din seria sesquiterpenoidelor aciclice este un alcool, *farnesolul*, $C_{15}H_{26}O$, care se găsește în multe uleiuri eterice, în special în uleiurile de flori, cum sînt uleiul de mîrgăritărel, de flori de tei, în ylang-ylang etc. În stare diluată, farnesolul are un miros plăcut, de mîrgăritărel.

Izomer cu farnesolul este *nerolidolul*, care se găsește în balsamul de Peru și în uleiul de neroli (v. pag. 801).

Farnesolul are o structură analogă cu a geraniolului, iar nerolidolul cu a linaloolului. Structura s-a stabilit pe calea următoare: prin oxidare cu acid cronic farnesolul trece în alchida respectivă, *farnesalul*. Aceasta se poate transforma în acidul respectiv (prin intermediul oximei și al nitrilului, care apoi se saponifică). *Acidul farnesic*, astfel obținut, se desface, prin tratare cu alcalii tari, în *dihidro-pseudoiononă* și acid acetic (Kerschbaum, 1913):

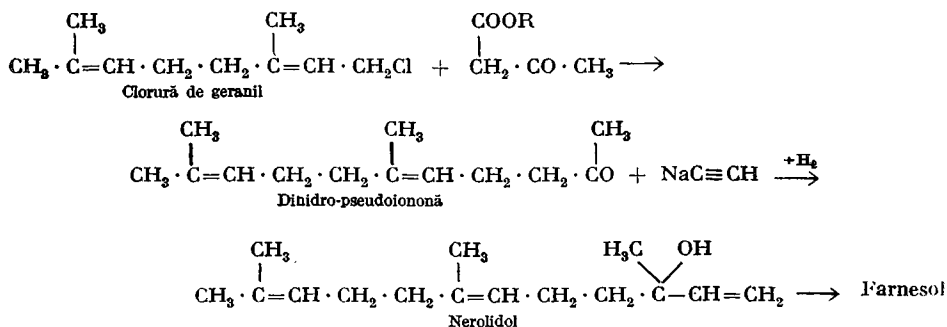


Locul dublelor legături în farnesol a fost stabilit prin ozonizare, care duce la acetonă, levulin-aldehidă și glicol-aldehidă:

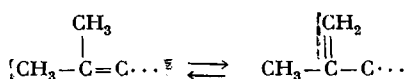


Structura aceasta a farnesolului a fost confirmată printr-o sinteză, care pornește de la clorura de geranil. Prin condensarea acesteia cu ester acetil-acetic sodat, urmată de scindare cetonică, se obține dihidro-pseudoionona. Această cetonă dă, prin condensare cu acetilenă sodată, nerolidolul (v. sinteza similară a linaloolului, pag. 806). Nerolidolul suferă, cînd

este încălzit cu anhidridă acetică, o izomerizare asemănătoare cu a linaloolului, și trece în farnesol (Ruzicka) :

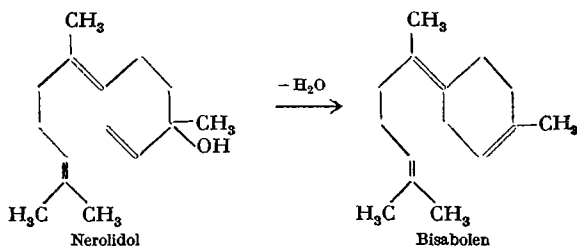


Farnesolul și nerolidolul sînt amestecuri de izomeri, conținînd grupe marginale de tip izopropilidenic și izopropenilic, întocmai ca terpenii aciclici (v. pag. 803) :



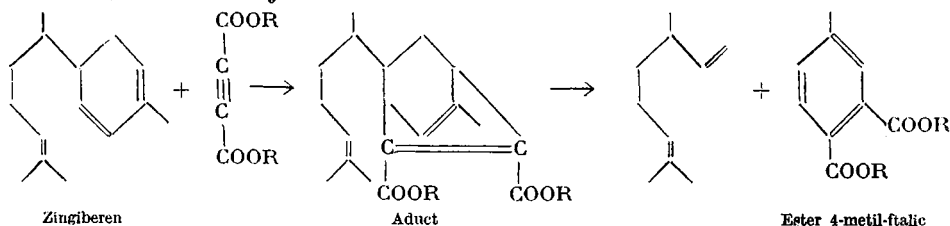
Sesquiterpenoide ciclice. La stabilirea structurii acestor combinații au fost de mare folos două metode : aplicarea consecventă a principiului construcției isoprenice și dehidrogenarea cu sulf sau cu seleniu, care duce la derivați ai naftalinei. Ambele metode au fost folosite cu măiestrie de L. Ruzicka (după 1921).

Sesquiterpenoide monociclice. *Bisabolenu*, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}$, este, împreună cu cadinenul și cariofilenul, unul dintre sesquiterpenii cei mai răspîndiți din natură. A fost izolat din mirul de bisabol și din uleiurile de bergamot, lămîie și ace de molid. Bisabolenu a putut fi sintetizat din nerolidol, prin acțiunea acidului formic, o reacție care se aseamănă mult cu ciclizarea geraniolului și a linaloolului (pag. 807) :



Bisabolenu conține trei duble legături și este deci un sesquiterpen monociclic. Locul dublelor legături a fost stabilit prin ozonizare, care duce la acetonă și acid levulic.

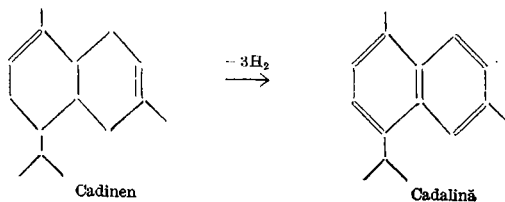
Zingiberenul, $C_{15}H_{24}$, componenta principală a uleiului din rizom de ghimbir (*Zingiber officinale*), a fost găsit și în uleiurile altor specii botanice înrudite. Prezența a trei duble legături, identificate prin hidrogenare catalitică, dovedește structura monociclică. Conjugarea a două duble legături a fost recunoscută prin exaltația refracției moleculare (I, pag. 95) și prin formarea unui aduct cu esterul acidului acetilen-dicarboxilic, care descompus termic dă ester 4-metil-ftalic și o hidrocarbură $C_{10}H_{18}$, cu formula de mai jos :



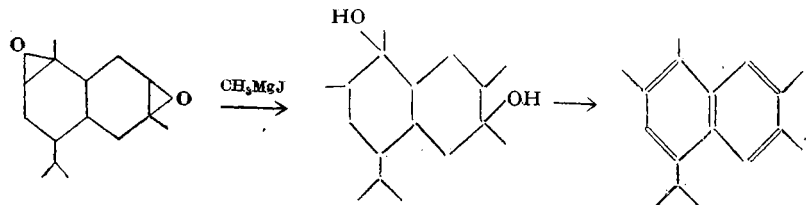
Prin încălzire cu sulf, zingiberenul formează cadalină (v. mai departe), o reacție în care, pe lângă dehidrogenare, se produce și ciclizare.

Sesquiterpenoide biciclice și triciclice. Se deosebesc, [după forma scheletului lor, cinci grupe de sesquiterpenoide biciclice.

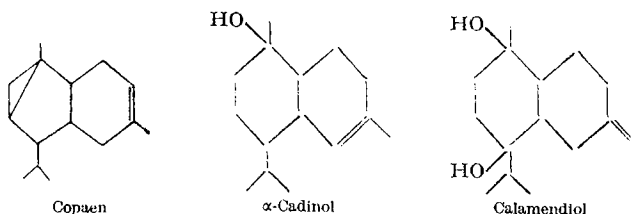
a. **Sesquiterpenoide cu schelet de cadalină.** **Cadinenul**, $C_{15}H_{24}$, mult răspândit în natură, a fost izolat întâi din uleiul de *Piper cubeba* (Java). Constantele fizice ale acestei substanțe arată prezența a două duble legături. Dehidrogenarea cu sulf (aplicată în acest caz pentru prima oară de Ruzicka și Meyer, 1921) duce la un derivat al naftalinei, **cadalină**, identificată ușor ca 1,6-dimetil-4-izopropil-naftalină :



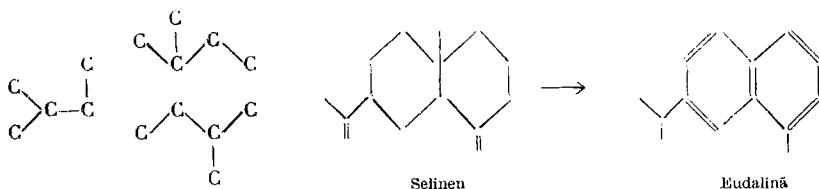
Prin aceasta, poziția catenelor laterale în cadinen a fost definitiv stabilită. Locul dublelor legături a fost determinat prin transformarea cadinenului, cu acid perbenzoic, într-un diepoxid și a acestuia, cu iodură de metil-magneziu, într-un diol diterțiar. Dehidrogenarea acestuia cu seleniu duce la 1,2,6,7-tetrametil-4-izopropil-naftalină (Campbell și Soffer, 1942) :



Scheletul cadalinei se mai întâlnește în sesquiterpenul triciclic, *copaen*, și în câțiva alcooli, cum sînt α -*cadinolul* și *calamendiolul* :

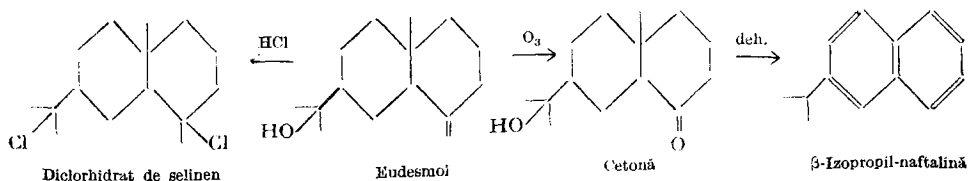


b. Sesquiterpenoide cu schelet de eudalină. Selinenul, $C_{15}H_{24}$, a fost izolat din uleiul fructului de țelină (*Apium graveolens*). Prin dehidrogenare cu sulf se obține un derivat al naftalinei diferit de cel obținut din cadinen, anume *eudalina* sau 1-metil-7-izopropil-naftalina (Ruzicka, 1922). Eudalina conține o singură grupă metil; una din grupele metil ale sesquiterpenului inițial se elimină deci, în timpul dehidrogenării. Această grupă nu poate fi decît o grupă metil angulară, situată în poziția 9 sau 10 a inelului naftalinic. De aici rezultă clar arhitectura scheletului selinenului :



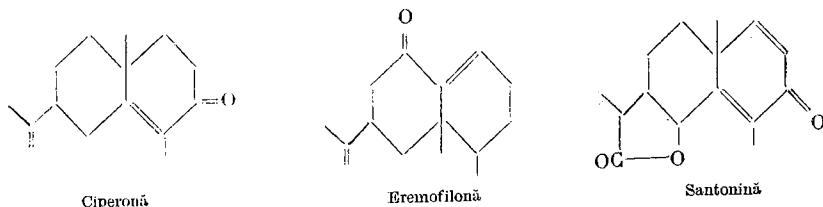
Pozițiile dublelor legături au fost stabilite prin degradări oxidative și prin înrudirea cu eudesmolul.

Eudesmolul, un alcool cristalizat, a fost izolat întâia oară din uleiul de *Eucalyptus piperita* și a fost găsit apoi și în alte uleiuri de eucalipt. Prin dehidrogenare cu sulf sau cu seleniu, eudesmolul dă eudalină. Tratat cu acid clorhidric, eudesmolul trece într-un diclorhidrat identic cu diclorhidratul obținut prin adădire de HCl la selinen. Prin ozonizare se obține o cetonă, $C_{14}H_{24}O$, care întâi redusă cu sodiu și alcool și apoi dehidrogenată trece în β -izopropil-naftalină :

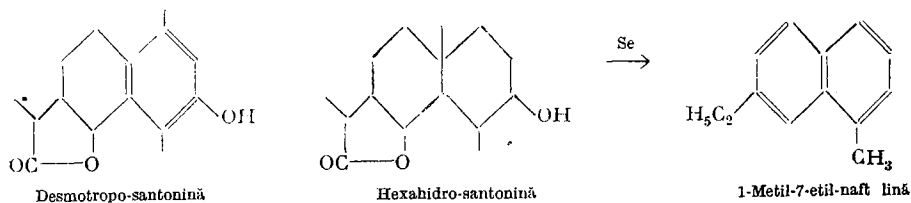


Scheletul eudalinic se mai întâlnește, între altele, într-o cetonă, *ciperona* (din tuberculele de *Cyperus rotundus*), în timp ce *eremofilona*,

deși dă eudalină prin dehidrogenare, se abate de la principiul construcției isoprenice (poate în urma unei transpoziții intramoleculare).

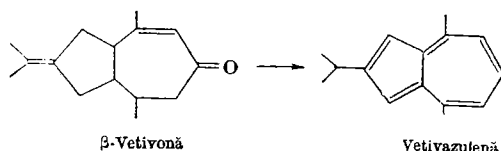


Santonina, $C_{15}H_{18}O_3$, izolată din frunzele și din semințele necoapte (semințe de limbricariță; *Semen contra*; *Flores cinae*) ale mai multor specii de pelin (*Artemisia cinae*, *A. maritima*), crescînd în bazinul Volgii, în Turkestan și în Iran, se utilizează mult în medicină pentru combaterea viermilor intestinali. Structura santoninei, studiată de Cannizzaro (1885) și alții, a fost stabilită de R. D. Haworth (1929). Santonina conține o funcție lactonică și un nucleu chinolic. Prin tratare cu acid clorhidric conc., santonina (levogiră) trece în *desmotropo-santonină* (dextrogiră), o lactonă-fenol, izomeră cu santonina (transpoziție chinolică, constînd în migrarea unui metil și aromatizarea unui nucleu; v. I, pag. 462).



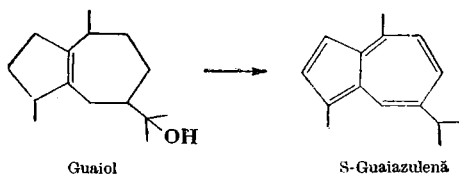
Prin hidrogenare catalitică santonina se transformă în hexahidro-santonină care, dehidrogenată cu seleniu, dă 1-metil-7-etil-naftalină (cu decarboxilare). Prepararea unui mare număr de derivați, între altele prin degradare oxidativă cu permanganat, confirmă structura admisă.

c. *Sesquiterpenoide cu scheletul vetivazulenei*. Uleiul eteric de vetiver își datorește importanța sa pentru industria parfumeriei celor două cetone sesquiterpenoidice biciclice stereoizomere, numite α - și β -vetivone. Scheletul moleculei este reprezentat printr-un inel ciclopentanic condensat cu un inel cicloheptanic, căci prin dehidrogenare cu sulf atît β -vetivona cît și unii derivați ai ei dau 4,8-dimetil-2-izopropil-azulenă, $C_{15}H_{18}$, numită *vetivazulenă*:

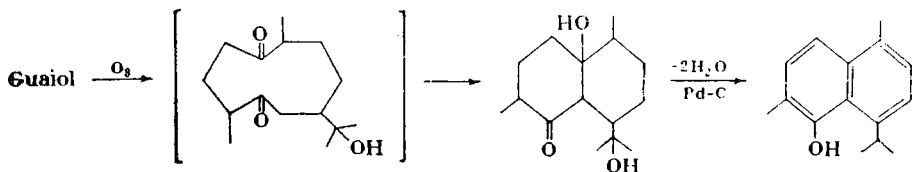


Prin măsurarea refracției moleculare s-a stabilit că β -vetivona conține două duble legături dintre care una este conjugată cu grupa cetonică, căci aceasta se reduce cu sodiu și alcool. Locul celeilalte duble legături a fost stabilit prin ozonizare, care duce la acetona.

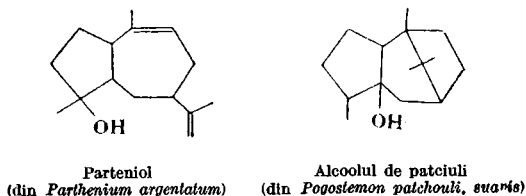
d. *Sesquiterpenoide cu scheletul S-guaiazulenei.* *Guaiolul*, un alcool cristalizat, $C_{15}H_{26}O$, izolat din uleiul de lemn de guaiac (*Bulnesia sarmienti*), dă prin dehidrogenare cu sulf 1,4-dimetil-7-izopropil-azulena, $C_{15}H_{18}$, albastră, numită *S-guaiazulena* (litera S indică agentul de dehidrogenare, căci prin dehidrogenare cu seleniu se formează o azulenă izomeră, violetă, *Se-guaiazulena*, ce ia naștere, din cauza temperaturii mai ridicate a reacției, prin migrarea metilului din poziția 1 în 2). Formulele S-guaiazulenei și a vetivazulenei reprezintă două din multiplele posibilități de a aranja trei resturi isoprenice în nucleul azulenei. Ambele aceste azulene au fost sintetizate (Plattner, 1939) (despre azulene v. pag. 851).



Din faptul că guaiolul opune mare rezistență hidrogenării catalitice s-a dedus că dubla legătură este situată între doi atomi de carbon terțiari. Poziția exactă a fost determinată prin ozonizare, eliminare de apă și dehidrogenare, care duce la un naftol :

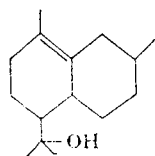


Scheletul S-guaiazulenei se mai întâlnește în alte sesquiterpenoide ca :

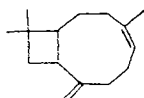


e. *Sesquiterpenoide cu schelete diverse.* După lucrările lui F. Šorm (1948), scheletul carotolului din uleiul de morcov (*Daucus carota*) nu con-

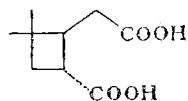
ține resturile izopentanice așezate „cap la coadă” (cf. scheletul cadinerului, pag. 847) :



Carotol



Cariofileuă



Acid (+)-trans-cariofilenic

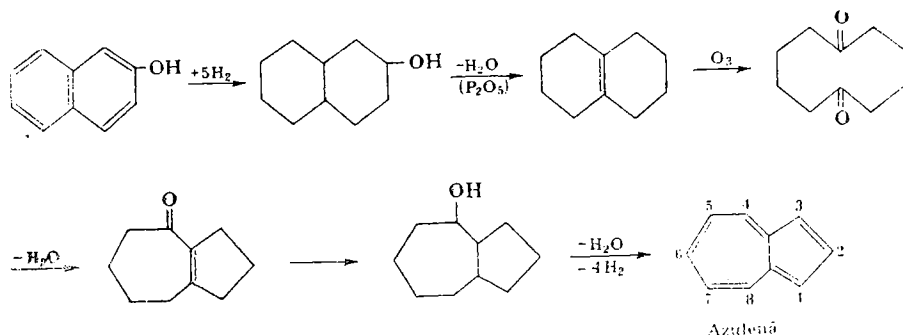
Cariofilena, componenta principală a uleiului de cuișoare (*Eugenia caryophyllata*) și unul din sesquiterpenii $C_{15}H_{24}$, cei mai răspândiți, conține un curios sistem ciclic compus dintr-un inel de patru atomi condensat cu un inel de nouă atomi de carbon (Șorm, 1950). Prin oxidare se obține acidul (+)-*trans*-cariofilenic.

Humulena, o hidrocarbură ce însoțește cariofilena în uleiul de cuișoare, dar apare și în alte uleiuri eterice, conține probabil un singur inel de 11 atomi de carbon, cu aceeași așezare a catenelor laterale ca în cariofilenă, poziția celor trei duble legături rămânând să fie încă determinată (Harris; Șorm, 1953).

Azulene. Încă de mult s-a observat că fracțiunile superioare ale anumitor uleiuri eterice, supuse unei încălziri în condiții oxidante (de ex. distilate la presiune normală, în aer) conțin hidrocarburi colorate albastru pînă la violet. În 1936 s-a dovedit că unii compuși sesquiterpenoidici (cum sînt vetivona și guaiolul, v. mai sus) dau prin dehidrogenare hidrocarburi intens colorate derivînd de la un curios sistem biciclic, $C_{10}H_8$, izomer cu naftalina; acesta a fost numit *azulenă* (P.A. Plattner și A.St. Pfau).

Azulena conține un inel ciclopentanic condensat cu un inel cicloheptanic și cinci duble legături; numele sistematic este deci biciclo-[5,3,0]-decapentaena (v. I, pag. 201). Au fost elaborate numeroase metode pentru sinteza azulenei și a derivaților ei. Aproape toate comportă, în faza finală, o dehidrogenare energetică, de obicei cu paladiu depus pe cărbune.

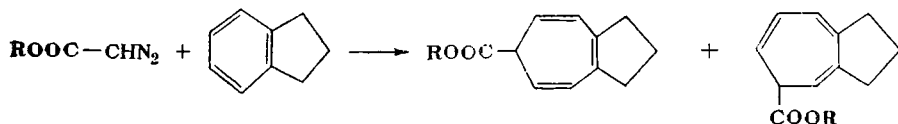
Azulena a fost sintetizată (de Plattner și Pfau, 1936) pornindu-se de la 1,6-ciclododecan-diona, preparată (după W. Hüchel, 1929) în modul următor :



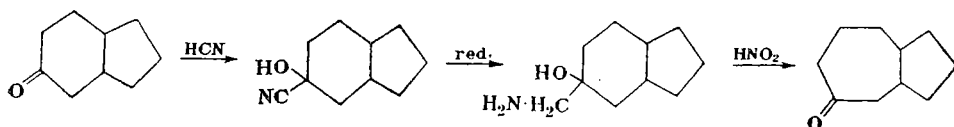
Azulenă

Azulena poate fi obținută ușor din ciclodecanol și ciclodecanonă, prin deshidratare peste Al_2O_3 la 425° , urmată de dehidrogenare peste Pd-C la 300° (V. Prelog, 1953).

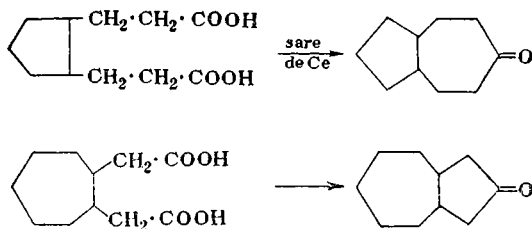
Scheletul azulenic poate fi sintetizat prin reacții de lărgiri de inele, de ex. prin condensarea indanului cu ester diazo-acetic (I, pag. 249) (Plattner, 1947):



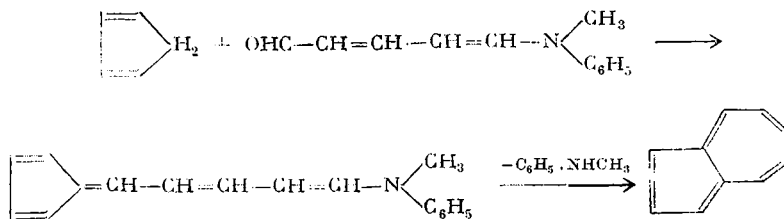
sau prin transpoziție Demianov (I, pag. 370) (Plattner, 1947):



Alte metode se bazează pe reacții de ciclizare (I, pag. 534) ale acizilor dicarboxilici, atât din seria ciclopentanului cât și din seria cicloheptanului (Plattner; Šorm; W. Treibs, 1946) de ex.:



O interesantă sinteză a azulenei a fost realizată prin condensarea ciclopentadienei cu baza Schiff obținută din clorura de 2,4-dinitro-fenil-N-piridiniu și metil-anilină (pag. 708). Se formează întâi o fulvenă care, încălzită la $200-300^\circ$, cel mai bine în dizolvanți organici, trece în azulenă (K. Hafner, 1957):

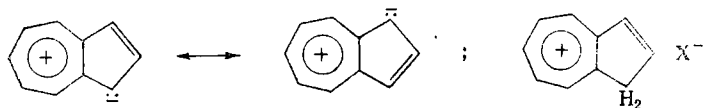


Azulena cristalizează în foite albastre-violete, cu p.t. 98° și miros amintind pe al naftalinei. Spectrul de absorbție al azulenei prezintă trei

benzi de absorbție mai importante, cu λ_{\max} . cca. 7000 Å, 3600 Å și 2900 Å (ϵ_{\max} 300, 4000 resp. 47 000); cea dintâi dintre ele determină culoarea în vizibil. Energia de conjugare a azulenei, determinată experimental, este de 35 kcal/mol, aproximativ jumătate cît aceea a naftalinei, izomeră cu ea, dar sensibil mai mare decît aceea a polienelor aciclice (I, pag. 253). Deși măsurătorile de distanțe și unghiuri interatomice efectuate pînă azi nu permit o concluzie definitivă în ce privește conformația plană sau ondulată a moleculei, calculele mecanic-cuantice, efectuate în ipoteza unei molecule plane, au condus la valori exacte ale spectrului de absorbție (v. pag. 557).

Comportarea chimică indică un caracter intermediar între cel nesaturat polenic și cel aromatic. Mulți reactanți electrofilii puternici distrug azulena, așa cum ar descompune orice polienă. În condiții blinde a fost însă posibil să se obțină produși de substituție aromatici, de ex. un clor-, brom-, nitro- și un acetil-derivat, rezultat dintr-o reacție de tip Friedel-Crafts. În toate cazurile substituției intră în poziția 1. Se obțin și dibrom-derivați, cu cei doi atomi de brom probabil în pozițiile 1,3. Azulena este sensibilă și la substituții prin radicali liberi fenil (I, pag. 491); aceștia intră de asemenea în poziția 1. Obținerea azulenelor din hidroazulene naturale sau sintetice, prin dehidrogenare cu sulf etc. este de asemenea o reacție caracteristică de formare a compușilor aromatici (I, pag. 261—262).

Diferite considerații mecanic-cuantice au dus la concluzia că cei 10 electroni π ai moleculei nu sînt egal repartizați între cele două inele. În timp ce inelul cicloheptanic conține numai șase electroni (și este deci deficitar în electroni, dar aromatic), inelul ciclopentanic posedă un excident de electroni, conținuți într-un anion alilic mezomer:

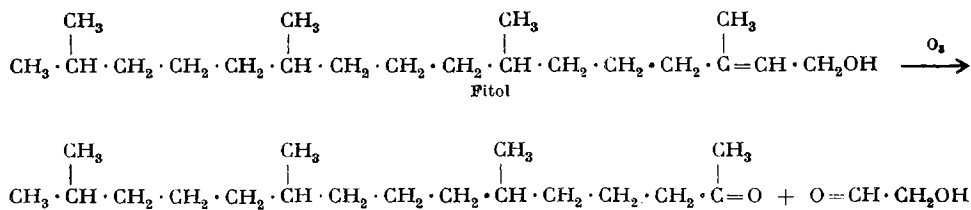


Azulena ar avea deci un caracter amfionic, ceea ce explică momentul electric relativ mare (1,0 D) al acestei hidrocarburi. Structura aceasta explică, de asemenea, comportarea azulenelor față de acizii tari. Azulenele se dizolvă în acizii sulfuric, fosforic și percloric concentrați și se precipită neschimbate la diluare cu apă (singură azulena suferă curînd o transformare chimică). Soluțiile acestea conțin un cation, cu formula probabilă de mai sus. La 270° azulena, se transformă în naftalină.

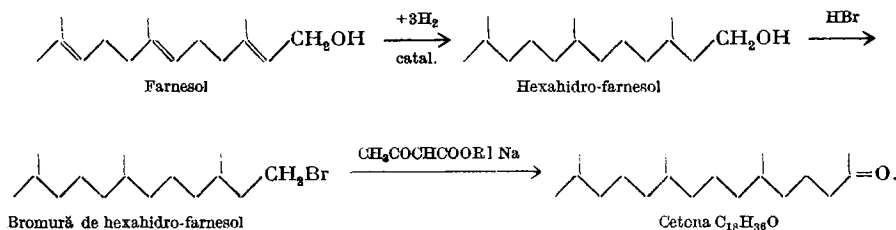
5. DITERPENOIDE. TRITERPENOIDE

Diterpenii, $C_{20}H_{32}$, propriu-ziși sînt uleiuri vîscoase, care fierb peste 300°, nu se antrenează decît greu cu vapori de apă și, din cauza aceasta, se întîlnesc rar în uleiurile eterice. Se cunosc mai mulți diterpeni mono-, bi- și tricyclici, precum și cîțiva alcooli, fenoli și oxizi cu schelet diterpenoidic. Importanța lor practică este mică, prezintă însă interes deosebit unui derivați, ca fitolul și acizii din rășinele de conifere.

Fitolul (Phytol) este o componentă a clorofilei (R. Willstaetter ; v. pag. 627) și, în consecință, apare în mari cantități în natură. Fitolul se prezintă ca un ulei viscos, slab dextrogir, distilabil în vid înaintat, cu însușirile unui alcool nesaturat. Din formula moleculară $C_{20}H_{40}O$, rezultă că fitolul posedă doi atomi de hidrogen mai puțin decât un alcool saturat avînd același număr de atomi de carbon; molecula sa conține deci o dublă legătură. Prin oxidare cu ozon, fitolul se rupe în aldehydă glicolică și o cetonă saturată, $C_{18}H_{36}O$:



Structura acestei cetone a fost stabilită pornind de la farnesol :



Cetona $C_{18}H_{36}O$ este deci 2,6,10-trimetil-pentadecanona-(14), ceea ce dovedește că fitolul are structura indicată mai sus (F.G. Fischer, 1928). Fitolul natural este foarte slab dextrogir. S-a obținut prin sinteză un fitol slab levogir (Karrer, 1944).

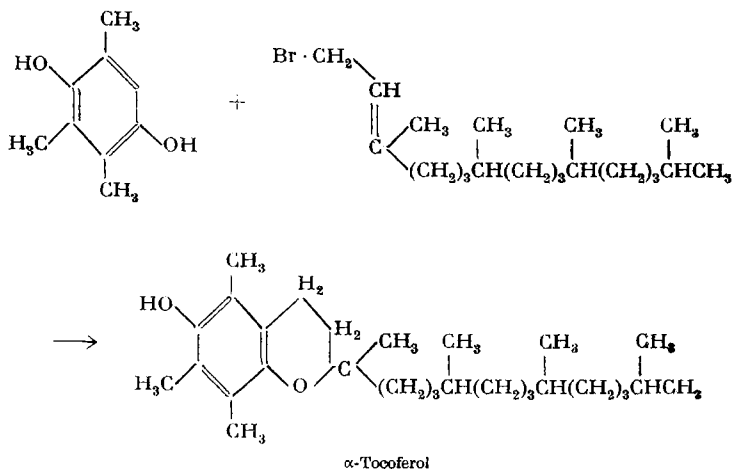
Vitamine cu un rest de fitol. Din clasa diterpenoidelor fac parte și vitaminele A, E și K. Cea dintîi va fi tratată în capitolul următor, o dată cu carotinoidele, cu care se înrudește.

Vitaminele E și K au o structură parțial isoprenică.

Tocoferolul sau *vitamina E* (vitamina antisterilității) face parte dintre vitaminele liposolubile (pag. 277). Lipsa vitaminei E din hrană produce sterilitate la ambele sexe. La șobolanul mascul, hrănit fără vitamină E, spermatozoizii își pierd mobilitatea, iar după un timp mai lung organele genitale se atrofiază ireversibil. La șobolanul femelă, ovulația și fecundația se produc normal, dar după un timp fetoșul moare și se resoarbe împreună cu placenta. Vitamina E are aplicații în medicina veterinară. Larvele de albine hrănite fără vitamină E devin lucrătoare; cu această vitamină devin regine.

Din uleiul de embrion de grâu și din alte componente ale vegetalelor s-au izolat mai multe combinații cu caracter fenolic, printre care mai importante sînt α - și β -tocoferolii : $C_{29}H_{50}O_2$ și $C_{23}H_{48}O_2$ (M. H. Evans). Tocoferolii sînt lichide viscoase, formează însă derivați cristalizați

(esteri, uretani). Structura tocoferolilor a fost stabilită prin lucrările lui E. Fernholz și W. John, iar scurtă vreme după aceea s-a realizat sinteza lor totală (P. Karrer, 1938). α -Tocoferolul se obține prin condensarea trimetil-hidrochinonei cu bromură de fitil, în prezența clorurii de zinc:

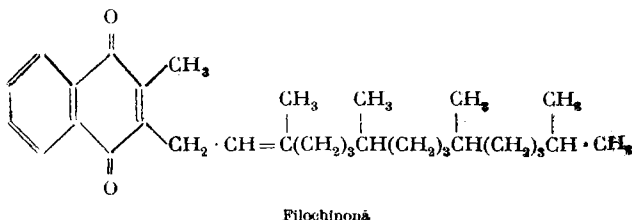


Tocoferolul este deci un derivat al cromanului și anume este 2,5,7,8-tetrametil-2-[4',8',12'-trimetil-tridecil]-6-hidroxi-croman. β -Tocoferolul conține o grupă CH_3 , de la nucleu, mai puțin decât α -tocoferolul, și se obține sintetic din 2,4-dimetil-hidrochinonă, prin aceeași metodă.

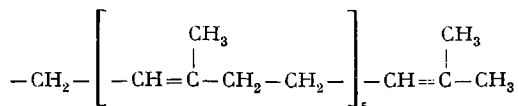
Filochinona sau *vitamina K₁* este unul dintre factorii care reglementează coagularea singelui; lipsa ei provoacă o micșorare a conținutului de protrombină din sânge (v. pag. 446) și, prin aceasta, coagularea singelui este împiedicată. Existența vitaminei K_1 a fost dovedită de Dam (1930) prin experiențe pe animale. Vitamina K_1 apare în plantele verzi și a fost izolată în substanță, din alfalfa, de P. Karrer (1939). În organismul mamiferelor superioare ea este produsă de flora intestinală anaerobă (v. și pag. 881).

Filochinona este un ulei galben, viscos, foarte sensibil față de lumină și de alcalii. Cele din urmă scindează filochinona în fitol și în *ftiocol* (2-metil-3-hidroxi-1,4-naftochinona), o combinație izolată și din bacciliile tuberculozei (v. pag. 504). Prin hidrogenare, filochinona dă un produs incolor (hidrochinonă), care însă, expus la aer, devine după cîtva timp din nou galben, prin regenerarea nucleului chinonic.

Prin degradare oxidativă, filochinona dă acidul 2-metil-naftochinon-acetic și cetona $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}$ (trimetil-pentadecanona), identică celei obținute din fitol (Doisy). De aici urmează că filochinona este 2-metil-3-fitol-1,4-naftochinona. Structura aceasta a fost confirmată și prin sinteză, realizată prin condensarea 2-metil-nafto-hidrochinonei cu bromură de fitil sau cu fitol, în prezență de acid oxalic (L. F. Fieser, 1939):

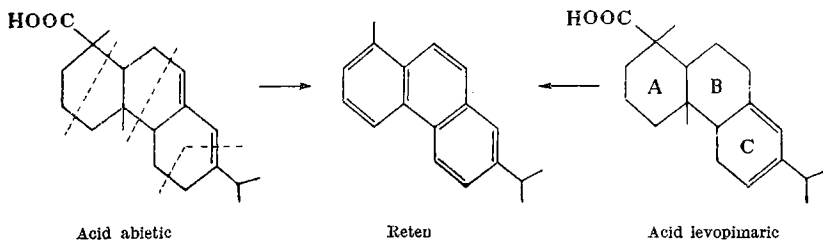


Vitamina K₂, cu funcțiune similară, a fost izolată din unele bacterii trăind pe pește putrezit (Doisy). Combinația aceasta, cu formula brută C₄₁H₅₆O₂, se deosebește de filochinonă prin catena ei laterală, care conține șase resturi isoprenice :



Acizii din rășinile de conifere. Porțiunea nevolatilă a oleo-rezinelor de conifere, în special a celor obținute din diferite specii de pin (*Pinus pinaster*; *Pinus maritima*) este compusă în cea mai mare parte din acizi carboxilici C₂₀H₃₀O₂. Cel mai cunoscut dintre aceștia, *acidul abietic*, se obține din rășina (*colofoniu* sau *saciz*) care rămâne după distilarea uleiului de terebentină, prin încălzire la cca. 160° (v. pag. 826). Acidul abietic este un produs secundar, ce ia naștere sub influența căldurii sau a acizilor minerali din *acidul levopimaric*, o componentă primară a rășinii. Acidul levopimaric și *acidul dextropimaric*, o altă componentă primară a oleo-rezinei, se izolează direct din aceasta, prin transformare în săruri și recristalizare (A. Vesterberg, 1887). Acești doi acizi nu sînt antipozii optici (cum s-a crezut), ci izomeri de structură. Cu stabilirea structurii acizilor din rășini s-au ocupat numeroși cercetători, printre care se numără Braconnet, Laurent, Liebig, Dupont, Arbuzov, Bardhan, Fieser și Ruzicka.

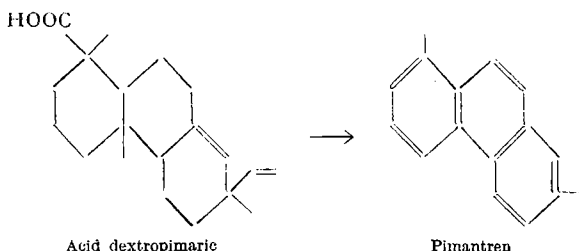
Acidul abietic are un schelet fenantrenic, după cum rezultă din dehidrogenarea cu sulf (Vesterberg, 1904) sau cu paladiu depus pe cărbune, care duce la o hidrocarbură aromatică, 1-metil-7-izopropil-fenantrenul sau *retenu*, C₁₈H₁₈. În această reacție se elimină deci, în afară de grupa carboxil, și un metil care nu poate fi decît un metil angular. Din aceste fapte și ținînd seamă de principiul construcției isoprenice se deduce scheletul moleculei. Locul celor două duble legături, așa cum este indicat în formula de mai jos, a fost stabilit exact prin degradări oxidative sistematice (Ruzicka).



Acidul levopimaric diferă de acidul abietic prin poziția dublelor legături, situate ambele în inelul C. Această poziție se recunoaște, între altele, prin formarea ușoară a unui aduct cu anhidridă maleică (aceiași care ia naștere încet din acidul abietic, în urma deplasării dublelor legături).

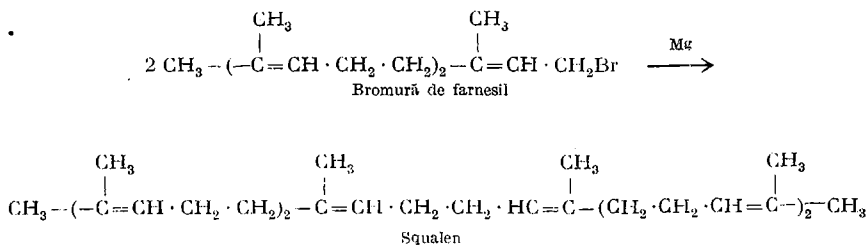
Acidul dextropimaric conține o grupă vinil a cărei poziție a fost exact determinată prin degradare oxidativă (Ruzicka, 1947). Acidul dextropimaric nu se izomerizează la încălzire sau tratare cu acizi și dă, prin

dehidrogenare cu sulf, 1,7-dimetil-fenantren sau *pimantren*. În această reacție se elimină deci, în afară de grupele carboxil și metil, și grupa vinil.



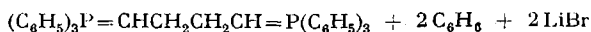
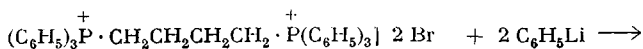
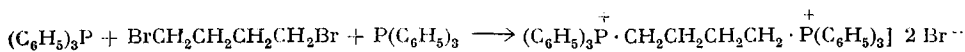
Rășina de conifere (colofoniul sau sacizul) se utilizează pe scară mare la fabricare de lacuri și vernisuri, de rășini sintetice (rășini mixte de fenol + colofoniu și formaldehidă; albertoli) și la încheierea hîrtiei.

Triterpenoide. *Squalenul*, o hidrocarbură $C_{30}H_{50}$ (lichid viscos, p.f. $254^{\circ}/5$ mm), prezintă un deosebit interes din punct de vedere biochimic (v. pag. 893). Structura squalenului (stabilită de I. Heilbron, 1929) a fost confirmată printr-o sinteză Wartz pornind de la bromura de farnesil și ducînd la un amestec de stereoizomeri (P. Karrer, 1931):



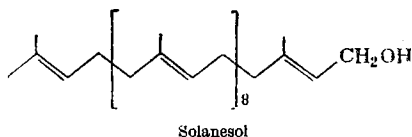
După cum se vede, molecula este compusă din două jumătăți simetrice identice; principiul construcției izopentanice este inversat la mijlocul moleculei.

O altă sinteză folosește metoda ilidelor a lui Wittig (I, pag. 506). Se pornește de la produsul cuaternar obținut din 1,4-dibrom-butan și trifenil-fosfină. Acesta trece prin tratare cu fenil-litiu într-o ilidă:



în proporții aproximativ egale, în fracțiunea nesaponificabilă a lanolinei. Aceasta mai conține, în cantități mai mici, și alte triterpenoide din grupa lanosterolului, precum și alte steroide (v. și I, pag. 663).

Ca o curiozitate menționăm un alcool pentaterpenoidic aciclic, *solanisolul*, $C_{60}H_{82}O$, izolat din frunzele de tutun (Rowland și colab., 1956) :



II. CAROTINOIDE

Carotinoidele sînt pigmenți galbeni, portocalii sau roșii, de răspîndire universală atît în regnul vegetal cît și în cel animal. Organismul animal nu are facultatea de a sintetiza carotinoide; toate carotinoidele găsite în animale sînt de origine vegetală și introduse în organism o dată cu hrana. Funcțiunea fiziologică a carotinoidelor în plante nu este încă bine cunoscută; în organismul animal carotinoidele joacă un rol esențial prin legătura lor cu vitamina A și cu substanțele din retină, importante pentru vedere.

Existența carotinoidelor este cunoscută de multă vreme. Carotina din morcov (*Daucus carota*) a fost izolată, în stare cristalizată, de Wackenroder, încă de la 1831, iar Berzelius s-a ocupat de colorantul galben din frunzele tomnaticice (1837). În lucrările sale fundamentale despre clorofilă (pag.627), Willstaetter (1907) a observat că acest colorant este întotdeauna însoțit de o hidrocarbură, *carotina*, $C_{40}H_{56}$, și de un diol, înrudit cu aceasta, *xantofila*, $C_{40}H_{56}O_2$. Willstaetter a recunoscut totodată structura poliizopentanică a acestor compuși. În urma descoperirii înrudirii dintre carotinoide și vitamina A (H. von Euler, 1928), studiul carotinoidelor a fost reluat intensiv (de P. Karrer, R. Kuhn, L. Zechmeister și alții), conducînd în scurtă vreme la izolarea și stabilirea structurii unui mare număr de compuși. În timpul din urmă au fost realizate sinteze totale ale principalelor carotinoide.

Izolarea carotinoidelor din materialele naturale în care se găsesc, prezintă uneori dificultăți considerabile, din cauza concentrației mici în care ele apar în aceste materiale (mai puțin de 0,1% în morcov) și din cauza ușurinței cu care se autoxidază. De obicei, materialele naturale conțin mai multe carotinoide cu însușiri mult asemănătoare. Separarea lor reușește în cele mai multe cazuri prin metoda cromatografică.

Pentru decelarea carotinoidelor sînt de folos reacțiile de culoare (albastru-închis sau albastru-violet) pe care le dau cu acizi tari, ca acidul sulfuric conc., acidul clorhidric și acidul percloric, precum și cu triclorurii de arsen și de antimoniu (reacția Carr-Price, 1926). Reacțiile acestea sînt nespecifice, fiind întîlnite și la alte poliene.

Spectrele de absorbție sînt de mare folos pentru caracterizarea carotinoidelor.

Pînă astăzi au fost izolate cca. 70 de carotinoide și a fost determinată structura a cca. 50 dintre ele. Dintre acestea cca. 45 au molecule compuse din 40 atomi de carbon și numai 5 au molecule mai mici. Acestea

sînt probabil produși de degradare oxidativă ai carotinoidelor propriu-zise (v. bixina, pag. 871).

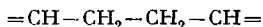
Carotinoidele se împart în *hidrocarburi carotinoidice*, $C_{40}H_{56}$, și în *derivați oxigenați* ai acestora (alcooli, epoxizi, oxizi furanoidici și cetone); o a treia grupă cuprinde cîțiva acizi carboxilici, conținînd în moleculă mai puțin decît 40 atomi de carbon. Carotina și xantofila, izolate de Willstaetter și considerate ca substanțe pure, sînt, după cum au dovedit lucrările mai noi, amestecuri de mai multe substanțe izomere, mult asemănătoare. Numele de *xantofile* (introdus de Berzelius) a fost păstrat pentru a desemna grupa alcoolilor cu schelet carotinoidic.

Carotinoidele sînt atît de mult răsîndite în natură încît, în cele ce urmează, este imposibil să se menționeze toate sursele naturale. De obicei, xantofilele se găsesc, în plante, esterificate cu acizi grași superiori. De aceea, după extragerea materialului natural uscat, într-o atmosferă de gaz inert (H_2 , N_2) cu dizolvanți (benzen, eter de petrol, eter, metanol, etanol etc.) și îndepărtarea dizolvanțului, reziduul este supus unei hidrolize cu KOH metanolic. O primă separare a carotinoidelor brute, astfel obținute, se realizează apoi prin repartitie între doi dizolvanți nemiscibili, de ex. eter de petrol și metanol. Unele carotinoide rămîn dizolvate în dizolvanțul nepolar (*carotinoide epifazice*, printre care se numără toate hidrocarburile), iar altele trec în dizolvanțul polar (*carotinoide hipofazice*: xantofilele cu doi hidroxili, epoxizii). Carotinoidele cu un singur hidroxil se repartizează aprox. uniform între ambele faze. Purificarea fină se efectuează, în sfîrșit, prin cromatografie pe adsorbanți ca oxidul de aluminiu, oxidul de calciu etc.

Hidrocarburi carotinoidice. *Lycopina*, $C_{40}H_{56}$, cristale de culoare roșie închis-violetă (prin pulverizare roșie închis-brună), cu p.t. 175° , solubile în benzen și sulfură de carbon, aproape insolubile în etanol, este colorantul din pătlăgelele roșii (*Solanum lycopersicum*) (Millardet, 1875), dar a mai fost identificată în peste 70 de specii vegetale, mai ales în fructe, precum și în unele materiale animale (unt, ser sanguin și ficat omenesc).

Structura lycopinei a fost determinată de Karrer și elevii săi (1928—1931). Culoarea închisă a lycopinei se datorește numărului mare de duble legături conjugate (v. pag. 562). La hidrogenarea catalitică se absorb 13 moli de hidrogen și se obține *perhidro-licopina*, $C_{40}H_{82}$. De aici rezultă că lycopina este o hidrocarbură aciclică, cu 13 duble legături.

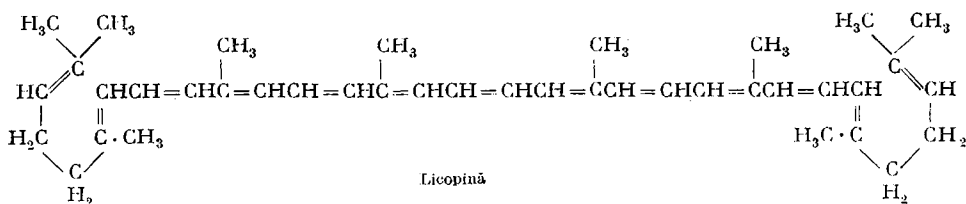
Prin degradare cu ozon se obține acetonă, cu un randament care indică prezența a două grupe marginale $(CH_3)_2C=$. De asemenea se obține acid succinic; de aici rezultă prezența grupei:



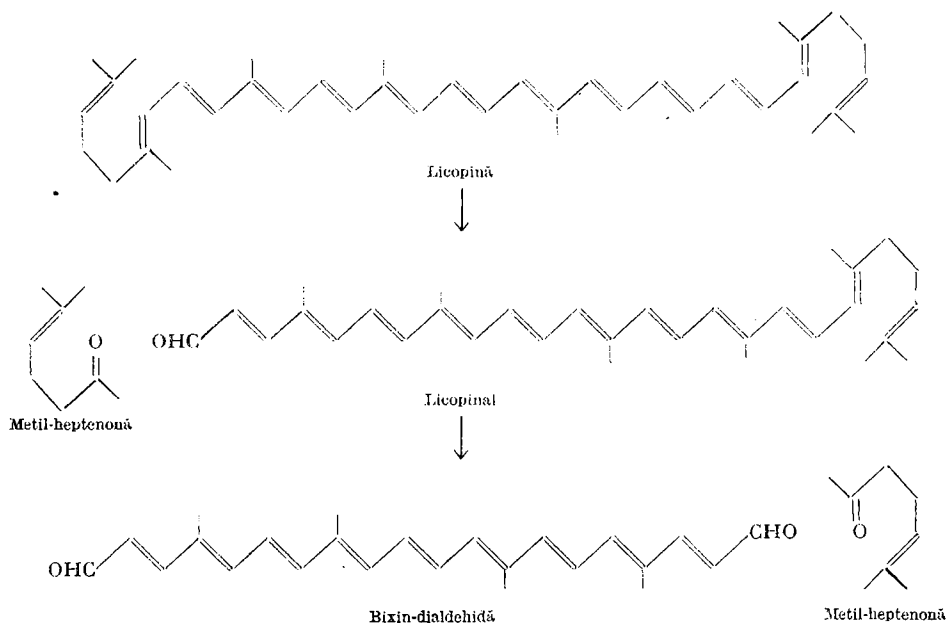
Prin oxidare cu permanganat și cu acid cronic s-a obținut acid acetic într-o proporție care corespunde la 6 catene laterale metil. În sfîrșit s-a sintetizat perhidro-licopina din dihidro-fitol (pag. 854), prin transformare cu PBr_5 în compusul bromurat respectiv și sinteză Würtz.

Pe baza acestor date, Karrer a stabilit formula de mai jos a lycopinei (1931). Molecula lycopinei se compune din două jumătăți identice, simetrice. Fiecare jumătate este compusă din patru resturi izopentanice, legate cap la coadă; la mijlocul moleculei se inversează deci modul de legare a resturilor izopentanice. Acest principiu constructiv se întîlnește în toate carotinoidele și sugerează ipoteza că planta construiește moleculele carotinoidelor prin îmbinarea a două molecule ale unei diterpenoide (de ex.,

după Karrer, prin condensarea pinacolică a două molecule ale aldehidei corespunzând fitolului, urmată de dehidrogenare).



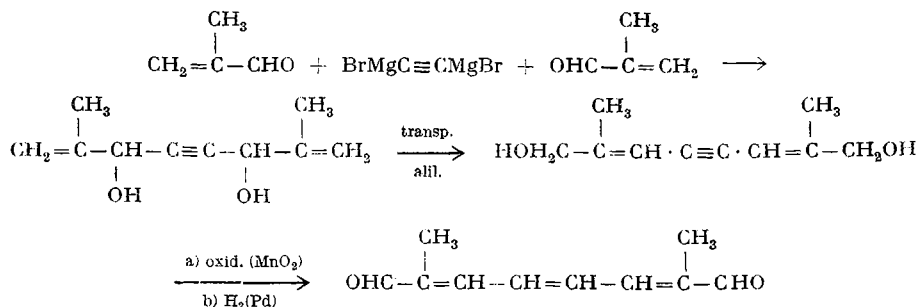
O frumoasă confirmare a structurii licopinei a fost adusă prin oxidare cu acid cromic (v. schema de mai jos). Se obține metil-heptenonă (cunoscută ca produs de oxidare a terpenoidelor aciclice; v. pag.805) și o aldehidă polienică, *licopinalul*, a cărei oxidare, în continuare, duce la *bixin-dialdehidă*. Compusul acesta a fost transformat (prin deshidratarea dioximei, cu anhidridă acetică, și hidroliza dinitrilului obținut, v. I, pag. 595), în acidul respectiv, *norbixina*, o carotinoidă naturală, cunoscută (R. Kuhn, 1932) :



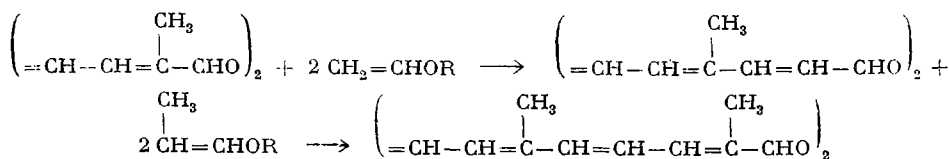
Prin acțiunea N-brom-succinimidei (I, pag. 213) asupra licopinei se formează probabil un dibrom-derivat (neizolabil) la câte una din grupele CH_2 dela fiecare margine; acesta elimină spontan 2 HBr, obținându-se *dehidro-licopina*, o polienă cu 15 duble legături conjugate.

Sinteze totale. O primă sinteză a licopinei a fost efectuată printr-o metodă întru totul analogă cu prima sinteză a β -carotinei (v. pag.864) (Karrer, 1949). Vom menționa aici o sinteză mai nouă (O. Isler, 1956),

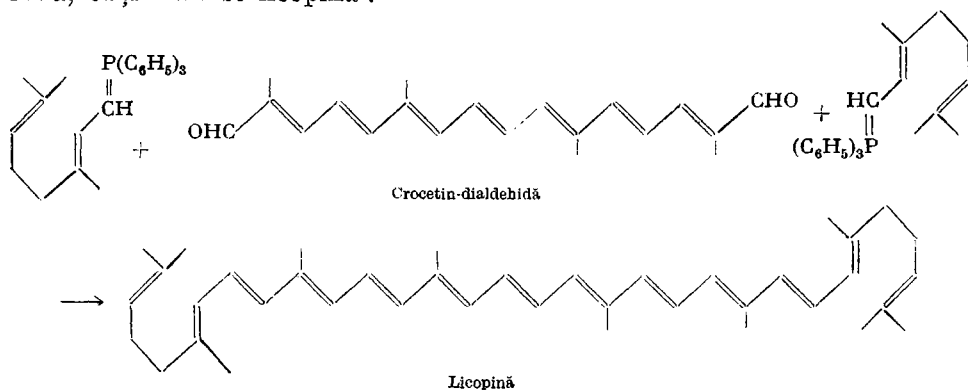
bazată pe metoda ilidelor lui Wittig (I, pag. 506). Se pornește de la o dialdehidă C₁₀, obținută pe calea următoare :



Prin condensarea acetalului acestei aldehide cu eter vinilic (în prezență de BF₃) și apoi cu eter propenic se lungeste catena la ambele margini, obținându-se crocetin-dialdehidă (C₂₀) (R = C₂H₅) :



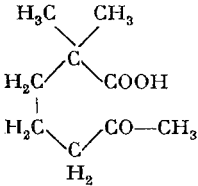
Această dialdehidă se condensează apoi cu geraniliden-trifenil-fosforilidă, obținându-se lycopină :



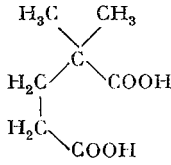
β -Carotina, C₄₀H₅₆, formează din benzen-metanol prisme hexagonale de culoare violetă-închisă, iar din eter de petrol, plăci rombice de culoare roșie-închisă, cu p. t. 183°. β -Carotina este extraordinar de răspândită în natură. Ea este conținută în toate părțile verzi ale plantelor, ca un însoțitor permanent al clorofilei (alături de luteină, de epoxid de luteină și uneori de α -carotină). Se întâlnește practic în toate materialele vegetale și animale cercetate, de multe ori dizolvată în grăsimi.

Prin hidrogenare catalitică s-a stabilit că molecula β -carotinei conține 11 duble legături (Zechmeister, 1928). *Perhidro-carotina* obținută are

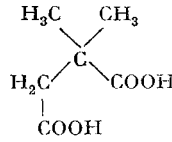
formula $C_{40}H_{78}$ și deci conține două cicluri. Prin oxidarea β -carotinei cu ozon și cu permanganat se formează *acidul geric*, *acidul α, α -dimetil-glutaric*, *acidul α, α -dimetil-succinic* și *acidul dimetil-malonic*, adică aceiași produși care se formează, în condiții similare, din β -iononă (pag. 809) (Karrer, 1929) :



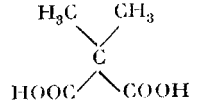
Acid geric



Acid α, α -dimetil-glutaric

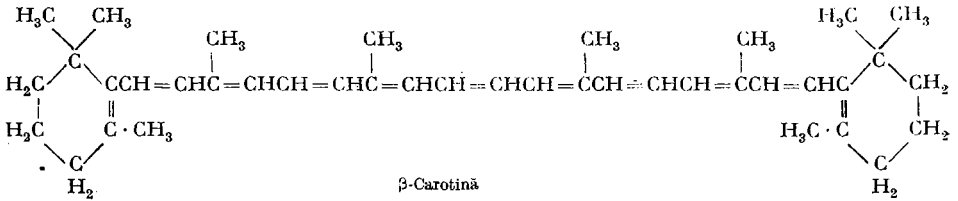


Acid α, α -dimetil-succinic

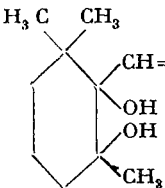


Acid dimetil-malonic

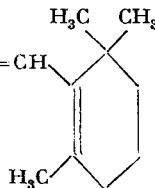
La oxidarea cu permanganat se formează patru molecule de acid acetic, de unde rezultă prezența a patru grupe laterale metil. S-a tras de aici concluzia că molecula β -carotinei conține două inele β -iononice marginale, unite printr-o catenă compusă din patru resturi izopentanice (Karrer, 1931) :



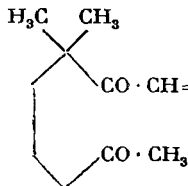
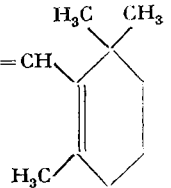
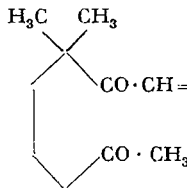
Structura β -carotinei a fost confirmată prin oxidare cu acid cromic în condiții blinde (R. Kuhn, 1935). Se formează întâi un diol, *hidroxi- β -carotina*, care, oxidat cu tetraacetat de plumb (I, pag. 363), duce la *semi- β -carotinonă*, în care unul din inelele β -iononice este deschis. Prin repetarea acestor operații se obține *β -carotinonă*.



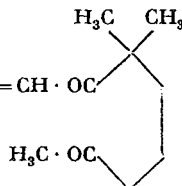
Hidroxi- β -carotină



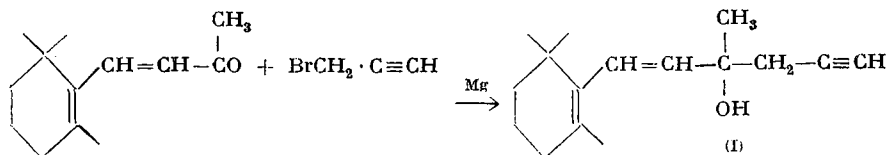
Semi- β -carotinonă



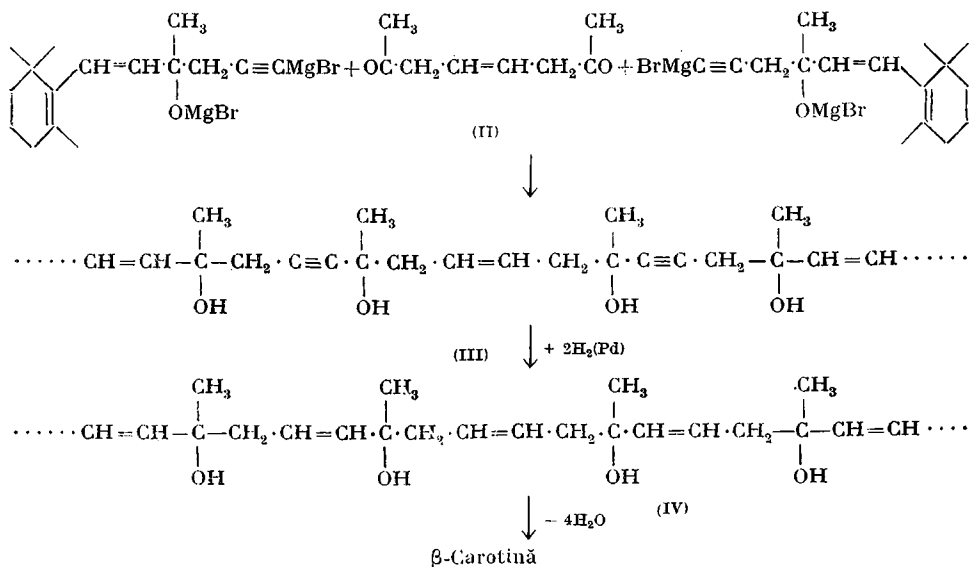
β -Carotinonă



Sinteze totale ale β -carotinei. Pornind de la β -iononă (pag. 808) și bromură de propargil se obține un carbinol acetilenic (I) :

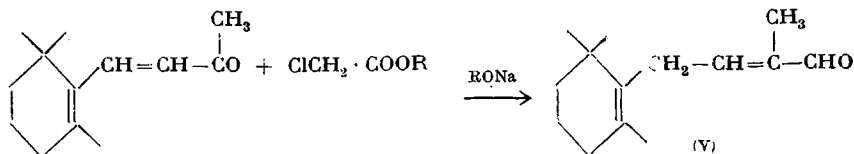


Compusul magnezian preparat din (I) și $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$, condensat cu dicetona nesaturată (II) (după Favorski, v. I, pag. 554), duce la un tetrol (III) care, hidrogenat parțial la triplele legături, se transformă în tetrolul (IV). Acesta trece, prin eliminare de apă, în β -carotină, identică cu produsul natural (Karrer, 1949) :

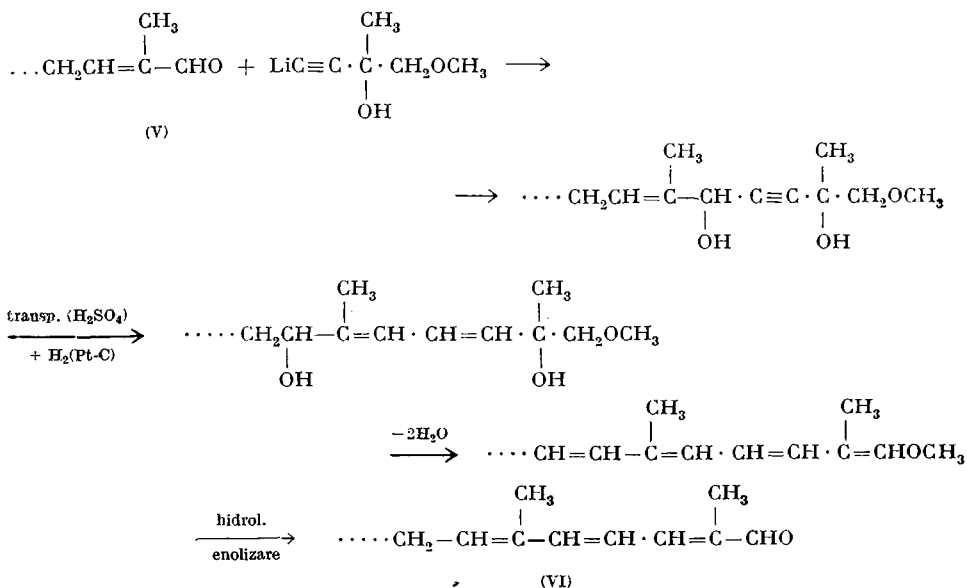


O sinteză mult asemănătoare a fost publicată simultan de H. Inhoffen (1950).

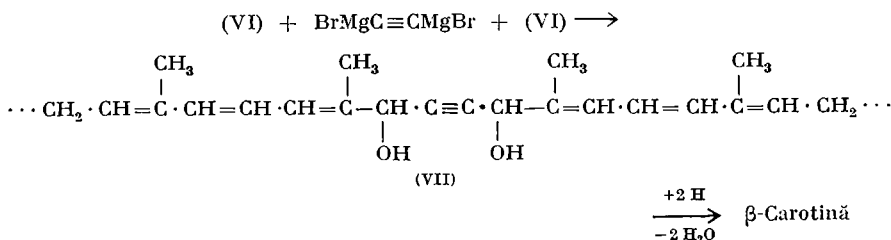
O altă sinteză pornește de la o aldehydă C_{14} (V), obținută de S. Ishikawa și T. Matsuura (1937) din β -iononă și clor-acetat de etil (prin sinteză Darzens, v. pag 126); în această reacție se produce o deplasare a dublei legături (fapt ce nu a fost observat de primii autori ai reacției) :



Aldehida C₁₄ (V) a fost folosită în mai multe sinteze totale de carotinoide. Ea a fost transformată în β-carotină, conform următoarei scheme (Inhoffen, 1949) :



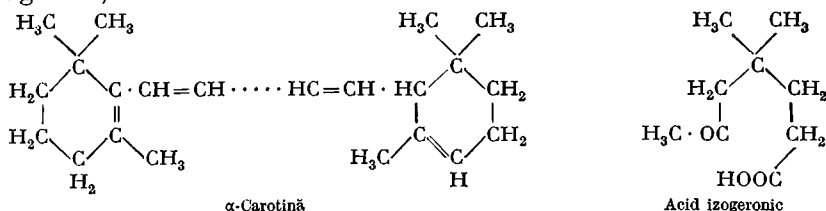
Aldehida (VI) se condensează cu compusul magnezian al acetilenei, obținându-se un intermediar (VII) care, hidrogenat parțial la tripla legătură și deshidratat dă β-carotină :



α-Carotina, C₄₀H₅₆, formează cristale violet-echin cu p. t. 187°, [α] +315° (în lumină de cadmiu); a fost descoperită simultan de R. Kuhn și P. Karrer (1931), la cromatografierea carotinei brute. *α-Carotina* este aproape tot atât de răspândită în materialele animale și vegetale ca β-carotina, dar se găsește întotdeauna în proporție mai mică decât aceasta (urme până la 25% față de β-carotină).

Structura *α-carotinei* (stabilită de Karrer, 1931) se bazează pe următoarele fapte experimentale: prin hidrogenare catalitică se constată prezența a 11 duble legături. Banda principală a spectrului de absorbție este deplasată cu 120 Å spre lungimi de undă mai mici, în raport cu a

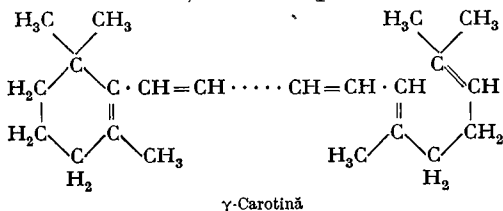
β -carotinei; prin urmare, dublele legături nu sînt toate conjugate. Compusul este optic activ și posedă deci un atom de carbon asimetric, spre deosebire de β -carotină care are molecule simetrice. Prin ozonizare se obține alături de acid geronic și *acid izogeric*. Urmează de aici că α -carotina se deosebește de β -carotină prin aceea că unul din inele este α -iononic (v. pag. 808).



α -Carotina se transformă în β -carotină, prin încălzire cu etoxid de sodiu la $100-110^\circ$ (Karrer). O sinteză a α -carotinei racemice a fost realizată printr-o variantă a primei sinteze a β -carotinei descrisă mai sus (Karrer, 1950).

γ -Carotina, $C_{40}H_{56}$, cristale roșii cu luciu superficial albastru, p. t. 178° , a fost descoperită de R. Kuhn (1933), la cromatografierea carotinei brute (0,1% față de β -carotină, în morcov). Se găsește relativ rar în natură.

Molecula γ -carotinei are, în una din jumătățile ei, o structură identică cu a β -carotinei, iar în cealaltă, cu a lycopinei:



γ -Carotina a fost de asemenea obținută prin sinteză totală (Karrer, 1953).

Xantofile. Compușii oxigenați din clasa carotinoidelor au același schelet ca hidrocarburile carotinoide descrise mai sus. Pe acest schelet sînt fixate grupe hidroxil, grupe carbonil sau grupe oxidice, după cum se arată, pentru cîțiva reprezentanți mai importanți ai clasei, în tabela de la pag. 867.

Luteina (xantofila), $C_{40}H_{56}O_2$, formează cristale galbene în transparență, cu luciu superficial violet metalic, p. t. 193° , puternic dextrogire. După β -carotină, luteina este cea mai răspîndită carotinoidă din natură. Ea însoțește carotina și clorofila în toate plantele verzi. De asemenea, luteina apare în numeroase flori galbene și roșii, de multe ori ca ester (cum este, de ex., dipalmitatul de luteină, *heleniina*, din *Helenium autumnale* și din multe alte flori). Se găsește de asemenea în multe țesuturi animale, în concentrație mai mare în gălbenușul de ou, în ovare și în penele de canar.

Structura luteinei, stabilită de Karrer (1930—1933), se bazează pe următoarele fapte experimentale: hidrogenarea catalitică arată prezența a 11 duble legături. Spectrul de absorbție este identic cu al α -carotinei, prin urmare și sistemul polienic cromofor este același (atomii de oxigen sînt deci fără influență). Ambii atomi de oxigen aparțin unor grupe HO (reacție Zerevitinov, esterificare, eterificare). Prin oxidare se obține acid acetic (provenit din grupele metil laterale, la fel ca în carotine) și acizii α, α -dimetil-succinic și dimetil-malonic (nu însă acizii α, α -dimetil-glutaric și geronic, v. pag. 863). Perhidro-luteina, care conține două grupe HO secundare, a fost transformată într-o dibromură și aceasta redusă la o hidrocarbură saturată, optic activă, mult asemănătoare sau chiar identică cu perhidro- α -carotina. Din toate acestea rezultă că luteina este o dihidroxi- α -carotină. Pozițiile grupelor HO ar putea fi 3 sau 4 și 3' sau 4'. Dacă grupa HO din inelul α -iononic s-ar afla în 4, ea ar avea caracter enolic. Această grupă se află deci în 3. Faptul că nu se obține, la oxidare, acidul α, α -dimetil-glutaric arată că și grupa HO din inelul β -iononic se află în poziția 3'.

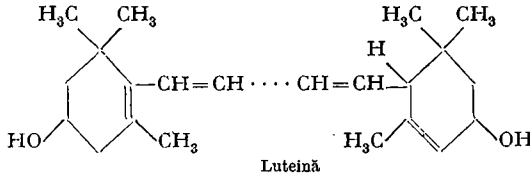


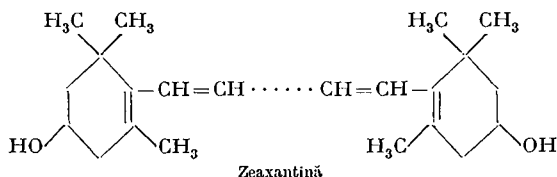
Tabela 3

Carotinoide conținând oxigen

Carotinoide	Formulă	Grupe funcționale
<i>Schelet de licopină:</i>		
Licoxantină	$C_{40}H_{56}O$	HO în poziția 3
Licofilă	$C_{40}H_{56}O_2$	2 HO în 3 și 3'
<i>Schelet de γ-carotină:</i>		
Rubixantină	$C_{40}H_{56}O$	HO în poziția 3
<i>Schelet de β-carotină:</i>		
Criptoxantină	$C_{40}H_{56}O$	HO în poziția 3
Zeaxantină	$C_{40}H_{56}O_2$	2 HO în 3 și 3'
Anteraxantină	$C_{40}H_{56}O_3$	monceoxid al zeaxantinei
Violaxantină	$C_{40}H_{56}O_4$	dioxid al zeaxantinei
Auroxantină	$C_{40}H_{56}O_4$	dioxid furanoidic al zeaxantinei
Rodoxantină	$C_{40}H_{50}O_2$	2 CO în 3 și 3'
Astacină	$C_{40}H_{48}O_4$	4 CO în 3, 4, 3', 4'
Astaxantină	$C_{40}H_{52}O_4$	2 HO în 3,3'; 2 CO în 4,4'
Capsantină	$C_{40}H_{58}O_3$	2 HO și CO în inel deschis
<i>Schelet de α-carotină:</i>		
Epoxidul α -carotinei	$C_{40}H_{56}O$	epoxi
Luteină	$C_{40}H_{56}O_2$	2 HO în 3 și 3'
Epoxidul luteinei	$C_{40}H_{56}O_3$	2 HO și epoxi
Flavoxantină	$C_{40}H_{56}O_3$	monoxid furanoidic al luteinei

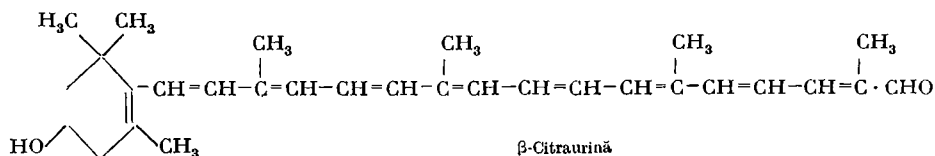
Zeaxantina, $C_{40}H_{56}O_2$, plăci galbene cu p. t. 215° , a fost descoperită în porumb (Karrer, 1929), dar a fost întâlnită apoi în numeroase alte vegetale. Esterul dipalmitic al zeaxantinei, *fisaliena*, a fost descoperit în fructele de papălu (*Physalis alkekengi* și *P. franchetii*) și apare și în alte fructe.

Prin metode asemănătoare celor folosite la luteină s-a dovedit că zeaxantina are structura 3,3'-dihidroxi- β -carotinei (Karrer, 1931—1932):



Zeaxantina a fost obținută din luteină prin încălzire cu etoxid de sodiu, ceea ce provoacă deplasarea dublei legături izolate într-o poziție conjugată (Karrer, 1947). (Despre o altă sinteză parțială, din rodoxantină, v. pag. 870). Zeaxantina a fost apoi obținută și prin sinteză totală (O. Isler, 1956).

Prin oxidarea blindă a zeaxantinei cu permanganat se obține o aldehydă, $C_{30}H_{40}O_2$, β -*citraurina* (Karrer, 1938):



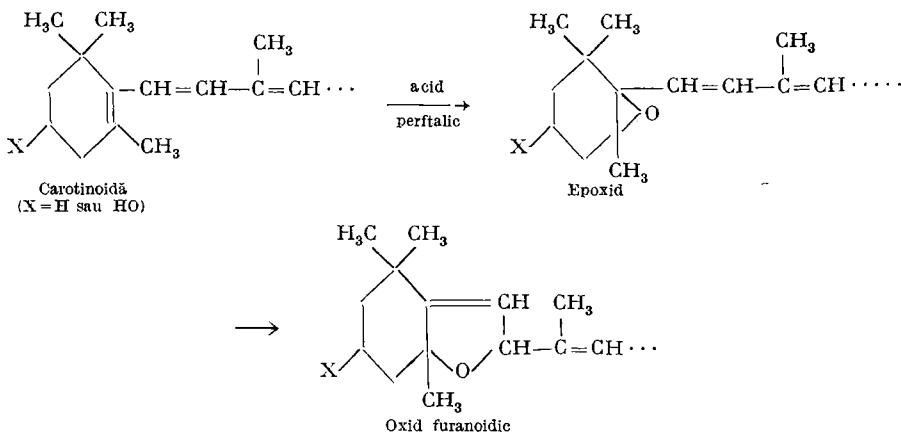
β -Citraurina a fost găsită în cojile de portocală (*Citrus aurantium*), alături de carotină, criptoxantină, zeaxantină, luteină și violaxantină (Zechmeister, 1936). Nu a mai fost întâlnită în natură.

Criptoxantina, $C_{40}H_{56}O$, a fost găsită în *Carica papaya* (Yamamoto, 1932), în *Physalis* (Kuhn, 1932) și apoi în ardei, în diverse alte plante, în gălbenușul de ou și în unt. Criptoxantina are structura 3-hidroxi- β -carotinei.

Licoxantina este 3-monohidroxi-, iar *licofila* este 3,3'-dihidroxi-licopina.

Oxizi din grupa carotinoidelor. Prin tratarea unei carotinoide cu acid monoperoxalic se poate transforma fie o singură, fie două duble legături în grupe epoxi (reacție Prilejaev, v. I, pag. 209). Cercetarea a arătat că numai dubla legătură din inelul β -iononic se oxidează în modul acesta; nu se cunoaște nici un exemplu de o astfel de oxidare a dublei legături izolate din inelul α -iononic al unei carotinoide. β -Carotina poate deci forma un *monoepoxid* și un *diepoxid*; α -carotina nu poate forma decât un mono-

epoxid. Epoxizii carotinoidici sînt extraordinar de sensibili față de acizi. Cu urme de acid clorhidric ei suferă o izomerizare, trecînd în oxizi cu structură furanoidică (Karrer, 1945) :

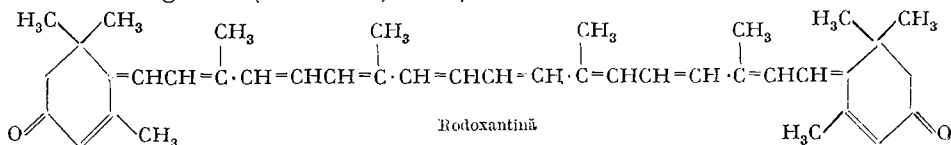


Simultan cu aceasta se produce și o reacție secundară : o parte din epoxid elimină oxigen, regenerînd carotinoidă inițială.

Aplicarea acestor reacții la diverse carotinoide a condus la constatarea neașteptată că mulți (în total 11) dintre epoxizii și oxizii furanoidici obținuți sintetic sînt identici cu carotinoide izolate mai de mult din produși naturali și a căror structură nu era cunoscută încă. Astfel, *anteraxantina* din *Lilium tigrinum* este monoepoxidul zeaxantinei, iar *violaxantina*, colorantul panselei galbene (*Viola tricolor*) și al altor flori, este diepoxidul zeaxantinei ; *flavoxantina*, din gura leului (*Antirrhinum majus*), din piciorul cocoșului (*Ranunculus acu*) și din alte flori, este monoxidul furanoidic a luteinei, iar *auroxantina*, din *Viola tricolor* (izomeră cu violaxantina, din care probabil provine) este dioxidul furanoidic al zeaxantinei.

Înrudirea structurală a carotinoidelor naturale sugerează ideea că ele provin dintr-un precursor unic. Dovezi experimentale în acest sens lipsesc încă, este însă extrem de probabil că epoxizii naturali provin din carotinoide prin oxidare, iar oxizii furanoidici se formează, prin izomerizare, din epoxizii care îi însoțesc de obicei în plante.

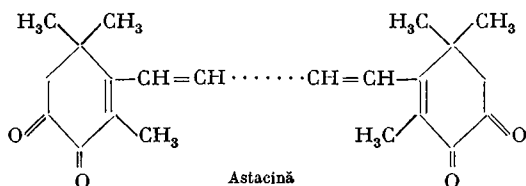
Cetone din grupa carotinoidelor. *Rodoxantina*, $C_{40}H_{50}O_2$, descoperită în frunzele roșii-brune ale plantei acvatice broscarița (*Potamogeton natans*) (Monteverde, 1893), apare și în diferite conifere (Tvet, 1911); p. t. 219°. Hidrogenarea catalitică indică prezența a 12 duble legături, care, avînd în vedere spectrul de absorbție la lungime de undă mare, trebuie să fie conjugate cu două grupe cetonice. De aici rezultă aranjarea neobișnuită a dublelor legături (R. Kuhn, 1933) :



Prin reducere cu zinc și acid acetic se formează *dihidro-rodoxantină*, care conține sistemul cromofor al β -carotinei (adiție în pozițiile 1—24; v. I, pag. 242). Reducerea acestui compus cu izopropoxid de aluminiu duce la zeaxantină (Karrer, 1947), ceea ce constituie o dovadă suplimentară a structurii admise.

Astacina, $C_{40}H_{48}O_4$, cristale aciculare cu luciu superficial violet, p. t. 243° , este colorantul roșu al carapacei homarului (*Astacus gammarus*) din care a fost izolată prima oară (R. Kuhn, 1933). Mai târziu astacina a fost găsită și în alte animale.

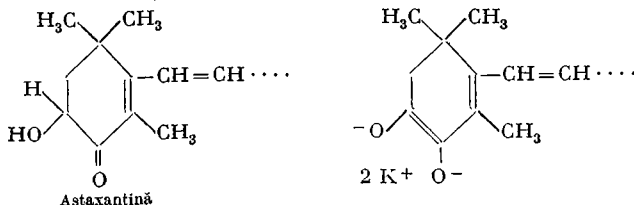
Astacina are structura unei tetracetone a β -carotinei (Karrer, 1934—1936). Din comportarea chimică rezultă că grupele CO din pozițiile 3 și 3' sînt enolizate.



Cercetarea ulterioară (R. Kuhn, 1938) a arătat că astacina nu este pigmentul original al crustaceelor, ci se formează din acesta, în cursul operațiilor de izolare.

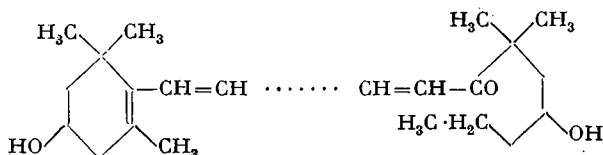
Astaxantina, $C_{40}H_{52}O_4$, cristale cu p.t. 216° (desc.), este conținută în tegumentele exterioare și în ouăle crustaceelor sub forma unei combinații cu o proteină (o cromoproteidă), *ovoverdina*, de culoare verde-brună sau albastră-neagră (R. Kuhn, 1938). Schimbarea culorii din verde închis în roșu, care se produce la fierberea racilor cu apă, este atribuită descompunerii ovoverdinei (denaturării proteinei și punerii în libertate a grupei prostetice carotinoidice). În afară de crustacee, astaxantina se găsește în multe alte clase de animale, de la protozoare pînă la animale superioare, pești, păsări și mamifere. În acestea, astaxantina apare fie liberă, fie esterificată cu acid palmitic, fie combinată cu o proteină, după cum s-a mai spus. S-a crezut că astaxantina este o carotinoidă pur animală, dar ea a fost găsită și într-o algă verde.

Astaxantina este un tetrahydro-derivat al astacinei (R. Kuhn). În mediu alcalic, astaxantina absoarbe exact doi moli de oxigen din aer, trecînd în astacină. În absența aerului, astaxantina formează cu hidroxidul de potasiu o sare colorată în albastru închis și care are probabil structura unui endiolat (de tipul stilbendiol-potasiului, pag. 204).



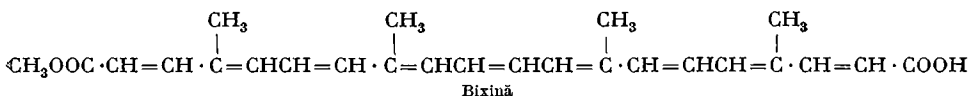
Culoarea închisă a ovoverdinei a fost atribuită formării unei sări a aceluiași anion cu proteina.

Capsantina, $C_{40}H_{58}O_3$, cristale roșii-carmin (p. t. 176°), pigmentul din ardeii roșu (Zechmeister, 1927), nu se găsește decât în puține plante.



Capsantină

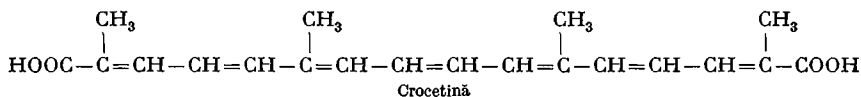
Acizi din grupa carotinoizilor. *Bixina*, $C_{25}H_{30}O_4$, este un colorant galben (numit și orlean sau rucu), izolat dintr-o plantă tropicală (*Bixa orellana*) și mult folosit înainte de apariția coloranților sintetici. Bixina este esterul monometilic al unui acid dicarboxilic nesaturat, *norbixina*. Structura bixinei a fost stabilită pe baza oxidării cu acid cromic (care arată prezența a patru grupe metil laterale) și a degradării cu ozon (R. Kuhn, 1928 — 1933).



Structura aceasta a fost confirmată prin sinteza totală a perhidro-norbixinei (Karrer, 1932) și mai târziu a bixinei însăși (forma *trans*-totală) (Weedon, 1953). După cum se vede, norbixina are o structură simetrică, principiul de construcție izopentanică fiind inversat la mijlocul moleculei, la fel ca în celelalte carotinoide și în squalen.

Crocetina, $C_{20}H_{24}O_4$, se găsește sub forma esterului său cu două molecule de gentiobioză, *crocina*, în șofran sau safran, un produs izolat din stigmatetele florilor de *Crocus sativus*, crescând în Europa sudică și în Orient.

Structura crocetinei, stabilită prin aceleași metode ca a bixinei și confirmată prin sinteza perhidro-crocetinei, este aceea a unui acid dicarboxilic, polienic, cu patru grupe metil laterale (Karrer, 1927—1933):

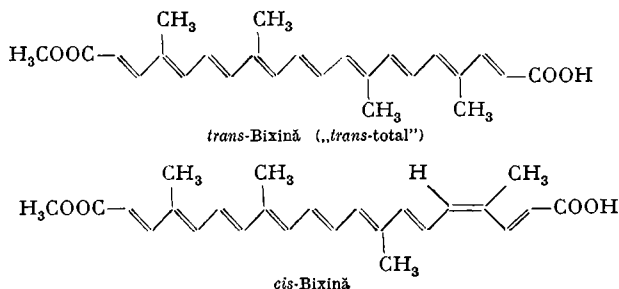


Stabilirea structurilor crocetinei și bixinei a fost de mare ajutor în lucrările, întreprinse în perioada 1928 — 1933, pentru cunoașterea carotinoizilor mai complicate.

Structurile crocetinei și bixinei sugerează ipoteza că acești compuși se formează prin degradarea oxidativă a carotinoizilor propriu-zise. După cum s-a arătat mai sus (pag. 861), dialdehida norbixinei a fost obținută prin oxidarea lycopinei. Lipsesc date experimentale despre mecanismul formării bixinei și crocetinei în plante.

Izomeria cis-trans la carotinoide. *Bixina* naturală cristalizează în prisme cu luciu superficial violet și p.t. 198° (la încălzire rapidă). Spectrul de absorbție prezintă trei benzi, cu maxime la 5235, 4890 și 4570 Å (în CS₂). Sub acțiunea iodului și a altor catalizatori, *bixina* naturală *labilă* trece într-un izomer *stabil*; cristale în formă de plăci, cu p.t. 217° și maxime la 5265, 4910 și 4570 Å (CS₂). Izomeri asemănători au fost obținuți la *norbixină* și la *metil-bixină* (esterul dimetilic al *norbixinei*).

După *Karrer* (1929) *bixina* *labilă* naturală este izomerul *cis*, iar cea *stabilă*, izomerul *trans*. Din studii spectroscopice pare să rezulte că, în *bixina* *labilă*, cea de-a doua legătură de lângă carboxil are configurația *cis* (*Zechmeister*, 1944):



Izomeri *cis-trans* similari au fost observați și la alte carotinoide. Studiile experimentale (*Zechmeister*, după 1938) au arătat că majoritatea carotinoidelor C₄₀ se găsesc în natură în forma *trans*-totală, care este forma termodinamic cea mai stabilă. Concluzia aceasta se bazează pe studii spectrale și pe cercetarea cristalelor cu raze X. Carotinoidele pot fi transformate reversibil în amestecuri de echilibru, conținând și forme *cis*, prin încălzirea soluțiilor sau topirea cristalelor, prin acțiunea luminii sau sub influența catalitică a iodului sau a acizilor (v. și pag. 172). Din aceste amestecuri au fost izolați indivizi chimici prin cromatografiere. Numai puține din substanțele astfel izolate sînt cristalizate și destul de stabile pentru a putea fi exact caracterizate.

Izomerii *cis* sînt de obicei nestabili și tind să treacă în izomerii *trans*. Izomerii *cis* au puncte de topire mai scăzute și solubilități mai mari decît izomerii *trans*. Culoarea lor este puțin mai deschisă și mai puțin intensă decît a izomerilor *trans*. Spectrele de absorbție ale izomerilor *cis* prezintă o bandă de intensitate mică și lungime de undă mare, care lipsește din spectrele izomerilor *trans*.

Avînd în vedere marcele număr de duble legături din catena aciclică a carotinoidelor C₄₀, numărul izomerilor posibili este enorm de mare. Prin cromatografierea unei soluții, obținute prin izomerizarea β-carotinei, s-au observat 10 zone distincte, atribuite fiecare unui izomer al β-carotinei. Acești izomeri se caracterizează prin mici deosebiri în spectrul de absorbție. Unul dintre ei a putut fi obținut cristalizat, *neo-β-carotina U*. Acesta conține probabil o singură dublă legătură *cis*, se topește la 122–123° și prezintă două maxime la 5125 și 4785 Å în CS₂ (față de 5200 și 4850 Å la β-carotina *trans*-total).

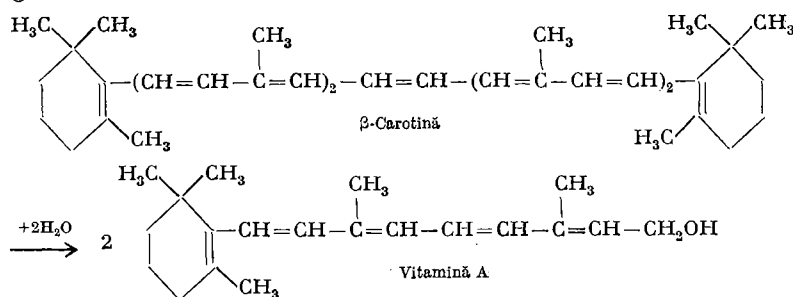
Izomeri *cis-trans* similari au fost obținuți și la alte carotinoide.

Vitamina A. Se știe de mult că lipsa vitaminei A, din hrană, produce tulburări ale vederii (în special la întinerie) și, într-un stadiu mai înaintat, leziuni ale corneei (xerofthalmie). Avitaminaza A se mai manifestă prin scăderea rezistenței la infecții microbiene și încetarea creșterii (nespecifică) la animalele tinere. Încă de mult aceste simptome se combat cu uleiul gras extras din ficatul anumitor pești marini (care conține și vitamina D, pag. 890).

Carotinoidele ca provitamine A. Simptomele avitaminazei A dispar dacă se introduce, în hrană, carotină (*H. von Euler*, 1928). S-a dovedit însă curînd că vitamina A, slab gălbuie, și carotina, puternic colorată, nu sînt identice. Dacă se supun șobolani unei diete lipsită de vitamina A, pînă ce ficatul lor nu mai conține această vitamină, și se introduce apoi

carotină în hrana lor, se constată din nou un conținut de vitamină A, în ficat (Th. Moore, 1930). Transformarea carotinei în vitamină A se produce probabil în mucoasa intestinului, sub acțiunea unei enzime, *carotinaza*.

Încercări ulterioare (P. Karrer, 1931), întreprinse după stabilirea structurii vitaminei A și a carotinelor, au arătat că adevărata *provitamină A* este β -carotina. α -Carotina este de asemenea o provitamină A, dar, pentru a obține același efect fiziologic, trebuie utilizată o cantitate dublă din acest compus. Rezultă de aici că dintr-o moleculă de β -carotină se formează două molecule de vitamină A, în timp ce α -carotina dă naștere unei singure molecule de vitamină.



Reacția aceasta biochimică este formal o hidroliză, dar mecanismul ei real (probabil o oxidare) nu este cunoscut încă.

Activitatea fiziologică a vitaminei A este determinată specific de prezența inelului β -iononic. Dintre celelalte carotinoide prezintă activitate de vitamină A numai acelea care conțin un inel, β -iononic, ca de ex., în afară de α -carotină, γ -carotina, criptoxantina și alte câteva.

Vitamina A (*axeroftol*, *retinol*), $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}$, a fost izolată sub forma unui ulei gălbui, optic inactiv, foarte autoxidabil, din porțiunea nesaponificabilă a uleiului gras din ficatul unui pește trăind în Oceanul Atlantic nordic (*Hippoglossus vulgaris*) (P. Karrer, 1931). Obținerea în formă cristalină a reușit mult mai târziu (Baxter și Robeson, 1941); p. t. $63-64^\circ$. Vitamina A se caracterizează printr-o bandă de absorbție în ultravioletul apropiat, cu maxim la 3280 \AA și prin colorația albastră intensă pe care o dă cu clorura de antimoniu (maxim la 6200 \AA). Un bun procedeu pentru izolarea și purificarea vitaminei A este așa-numita distilare moleculară.

Vitamina A conține cinci duble legături conjugate și o grupă de alcool primar. Structura ei (Karrer, 1931), sugerată de înrudirea ei cu β -carotina și sprijinită pe obținerea acidului geronic la ozonizare (v. pag. 833), a fost confirmată prin sinteza perhidro-vitaminei A și, mai târziu, a însăși vitaminei A.

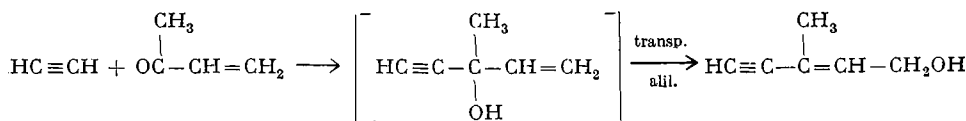
Vitamina A cristalizată este, cu mare probabilitate, izomerul *trans*-total. Produsul uleios, izolat din untura de pește, conține în proporție de 35% un izomer *cis* (probabil 5-mono-*cis*), *neovitamina A*, care a fost de asemenea obținut cristalizat (p. t. $58-60^\circ$) și al cărui spectru diferă puțin de al vitaminei A.

Vitamina A₂. În uleiul izolat din ficatul unor pești de apă dulce s-a identificat spectral o substanță cu acțiune de vitamină A, având spectrul deplasat sensibil spre lungimi de undă

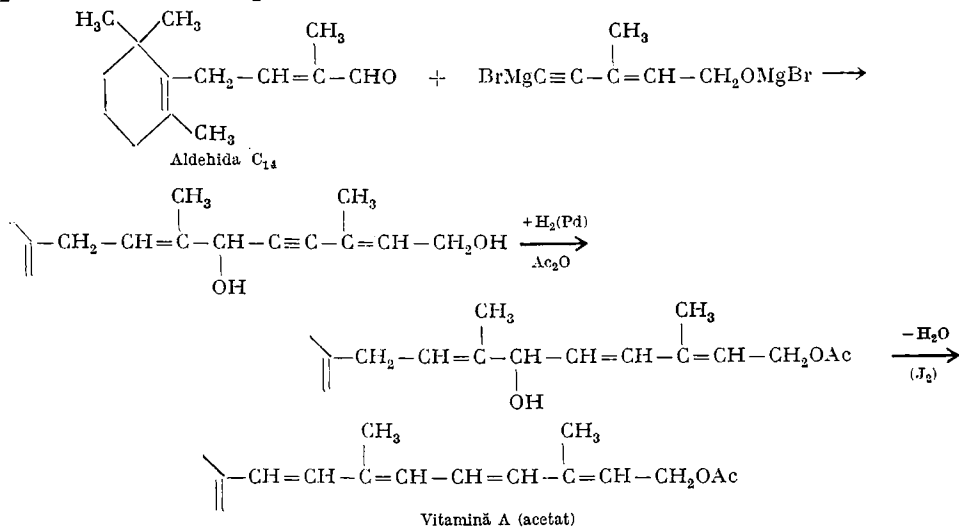
mai mari (λ_{\max} 3500 Å; combinația cu SbCl_3 , λ_{\max} 6930 Å) (E. Lederer și V. A. Rozanova, 1937) decît spectrul vitaminei A obișnu te, numită vitamina A_1 . Acest spectru indică prezența în moleculă a șase duble legături conjugate, una mai mult decît în vitamina A_1 . După lungi controverse s-a stabilit că vitamina A_2 este o dehidro-vitamină A, $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$ (Karrer, 1950). Vitamina A_2 a fost obținută din acidul carboxilic corespunzînd vitaminei A, prin bromurare cu brom-succinimidă (I, pag. 213) și eliminare de HBr cu o bază; reducerea cu LiAlH_4 duce apoi la un compus identic cu vitamina A_2 . Dubla legătură suplimentară este situată în inelul β -ionic, în pozițiile 3,4 (E. R. H. Jones, 1951).

Sinteze totale. Sintezele vitaminei A prezintă interes nu numai pentru stabilirea definitivă a structurii, ci și pentru obținerea industrială a acestui produs natural greu accesibil, mult utilizat în medicină.

Una din sintezele vitaminei A (O. Isler, 1947), pornește de la un alcool acetilenic preparat prin reacție Favorski din metil-vinil-cetonă și acetilenă :



Compusul magnezian, obținut din acest alcool și bromură de etil-magneziu, se condensează cu aldehida C_{14} (v. prepararea pag. 864) și se prelucrează mai departe conform schemei :



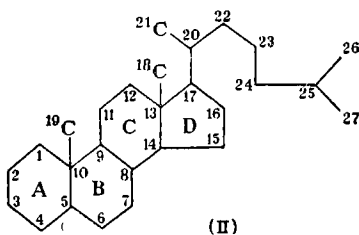
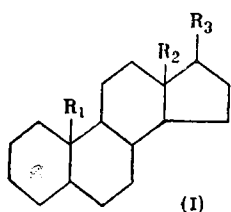
Alte sinteze¹⁾ ale vitaminei A au mai fost realizate de O. Isler (1946), I. Heilbron (1946), F. Arens și van Dorp (1946), și P. Karrer (1946).

Purpura vizuală. Organele microscopice din retină, sensibile la lumină, se numesc, după forma lor, conuri și bastonașe. Din bastonașe s-a izolat o substanță intens roșie, numită *purpură vizuală* sau *rodopsină*. Substanța aceasta, sensibilă la lumină, este combinația aldehidei corespunzînd vitaminei A, *retinina*, cu o proteină. Prin absorbția unei cuante de lumină, rodopsina, sau mai exact retinina, trece într-un compus cu caracter de radical-ion, așa-numitul „portocaliu-trecător”, din care după scurtă vreme se regenerează rodopsina.

¹⁾ p. amănunte v. E. Ciorănescu, Medicamente de sinteză, pag. 307—313.

III. STEROIDE

Steroidele formează o vastă clasă de substanțe mult răspindite în natură, posedând toate scheletul de carbon tetraciclic al 1,2-ciclopenteno-perhidro-fenantrenului (I). Diferitele clase de steroide se deosebesc între ele prin natura substituenților și gradul de nesaturare al nucleului tetraciclic, precum și prin natura catenelor laterale R_1 și R_3 ; R_2 este în toate cazurile o grupă metil (cu excepția aldosteronei, v. acolo). Pozițiile substituenților în moleculele steroidelor se notează conform formulei (II), care reprezintă scheletul colesterolului (cu 27 atomi de carbon în moleculă).



În tabela pag. 876 sînt redatē principalele clase de steroide naturale, orînduite după numărul total de atomi de carbon. Micosterolii, cu 28 de atomi de carbon în moleculă, posedă o grupă metil legată la C^{24} , iar fitosterolii, cu 29 atomi de carbon, poartă o grupă etil la același atom de carbon. Despre zoosterolii- C^{30} v. pag. 893.

Prin convenție se notează (după L. F. Fieser) cu β substituenții centrelor de asimetrie moleculară, situați *deasupra* planului general al nucleului, și cu α cei situați *în dosul* planului nucleului. De asemenea, prin convenție se admite că grupa metil C^{19} , legată de C^{10} , este situată deasupra planului inelului și are deci configurația β . Experimental s-a dovedit că grupa metil C^{18} , legată de C^{13} , este situată de aceeași parte a planului nucleului ca C^{19} și are prin urmare configurația β . Legăturile nucleului cu substituenții cu configurație β se notează în formule cu linii pline, iar ale substituenților cu configurație α , cu linii punctate.

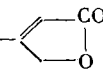
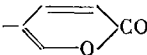
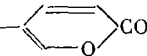
Nucleul tetraciclic al steroidelor, așa cum a fost definit mai sus (I), posedă 7 centre de asimetrie la C^5 , C^8 , C^9 , C^{10} , C^{13} , C^{14} și C^{17} . Sînt deci posibili 128 stereozomeri. Majoritatea steroidelor naturale posedă o grupă HO în poziția 3 (cîteva au o grupă cetonică în această poziție). Prin prezența unei grupe HO la C^3 , acest atom de carbon devine asimetric, așa că numărul stereozomerilor se dublează. Fiecare steroidă din natură posedă o anumită configurație, bine definită, dintre cele multe posibile.

Este dovedit experimental că grupa HO de la C^3 din colestanol are configurația β . Prin lucrări bazate pe teoria sintezei asimetrice (pag. 137), s-a demonstrat că grupa 3- β -OH din colestanol are aceeași configurație ca a D-glicerin-aldehidei (V. Prelog, 1953). În consecință, configurațiile convenționale, definite mai sus, corespund configurațiilor absolute ale moleculelor respective (v. pag. 152) și coincid deci cu acelea folosite în clasa zaharurilor și a amino-acizilor.

În legătură cu nomenclatura steroidelor mai este de adăugat : prefixul *alo* se utilizează numai pentru a desemna configurația α a atomului de hidrogen la C⁵ (v. pag. 878). Prefixul *epi* se utilizează pentru a desemna o substanță care diferă de o steroidă naturală sau tipică prin orientarea inversă a unei grupe HO (v. de ex. pag. 879). Prefixul *izo* se utilizează pentru a desemna o substanță care diferă de o steroidă naturală sau tipică prin orientarea inversă a unei legături C—C sau C—H, la un centru de asimetrie altul decât C⁵.

T a b e l a 38

Clasificarea steroidelor

N-rul atomilor C	Tipul	R ₁	R ₃	Exemple
18	Oestrogeni	fără	fără	Oestradiol, oestronă, equilină
19	Androgeni	CH ₃	fără	Testosteronă, androsteronă
21	Gestogeni	CH ₃	—COCH ₃	Progesteronă
21	Hormoni adrenocorticali	CH ₃	—CO·CH ₂ OH	Desoxicorticosteronă, corticosteronă, cortisonă
23	Aglicone cardiotonice	$\left\{ \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CHO} \end{array} \right.$		Digitoxigenină, ouabagenină, strofantidină
24	Aglicone cardiotonice	$\left\{ \begin{array}{l} \text{CH}_3 \\ \text{CHO} \end{array} \right.$		Scilaren A, helebrină
24	Otrăvuri de broască rîioasă	CH ₃		Bufalină, bufotalină
27	Sapogenine	CH ₃	Sistemul spirocetalic cu 8 C	Sarsasapogenină, tigogenină, diosgenină
27	Zoosteroli	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	Colesterol, coprostanol
28	Micosteroli Steroli marini Fitosteroli	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ -\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	Ergosterol, calinasterol, brasicasterol, campesterol
29	Fitosteroli Steroli marini	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \quad \\ -\text{CH}(\text{CH}_2)_2-\text{CH}-\text{CH} \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Stigmasterol, clionasterol
30	Zoosteroli	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \quad \text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ -\text{CH}-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$	Lanosterol, agnosterol

Cercetarea structurii colesterolului, începută de A. Windaus în 1901, și aceea a acizilor biliari, întreprinsă paralel de H. Wieland în 1912, a condus, în 1928, la stabilirea unei formule a inelului sterolic ce oglindea corect multe fapte experimentale, dar era inexactă în aceea că prevedea prezența a două inele ciclohexanice și două ciclopentanice, cu un atom de carbon comun în trei inele. Această formulă a fost modificată pe baza unor măsurători cristalografice cu raze X (J. D. Bernal, 1932) și a rezultatelor reacțiilor de dehidrogenare cu seleniu (O. Diels, 1927; v. pag. 882), propunându-se întâi o formulă cu nucleu crisenic (O. Rosenheim, 1932), spre a se ajunge curînd la actuala formulă cu nucleu ciclopenteno-fenantrenic (H. Wieland, 1932). Structura aceasta a fost confirmată prin reacții sistematice de degradare întreprinse încă de la începutul cercetării, pe scară largă, de școlile lui Wieland și Windaus și continuate apoi de un număr mare de alți cercetători. S-a ajuns astfel, după scurtă vreme, la cunoașterea completă a structurilor, configurațiilor și transformărilor complicate ale tuturor acestor compuși. Descoperirea altor clase de steroide, în perioada după 1932, a completat cadrul excepțional de bogat al acestei clase de compuși naturali. Cercetările au culminat, în sfîrșit, în sintezele totale ale tuturor steroidelor naturale tipice (pag. 886 și 898).

I. STEROLI ȘI ACIZI BILIARI

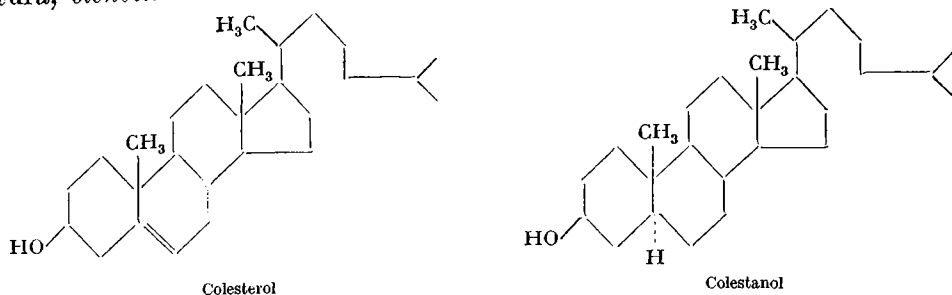
Sterolii sînt alcooli cristalizați (*stereos*, solid), care se găsesc atît liberi cît și esterificați cu acizi alifatici superiori, în lipidele tuturor animalelor și plantelor și se izolează din porțiunea nesaponificabilă a acestora. Sterolii se pot clasifica, după proveniență, în zoosteroli (din animale), fitosteroli (din plante), micosteroli (din drojdii și fungi) și steroli marini (din bureți de mare). Izolarea în stare pură a sterolilor în special a celor de origine vegetală, nu este totdeauna ușoară, din cauza tendinței de a forma compuși moleculari de adiție și soluții solide cu alți steroli.

Interesantă din punct de vedere teoretic și practic este formarea de produși de adiție greu solubili între steroli și *digitonină*. Acești produși sîrvesc la izolarea și determinarea analitică a sterolilor, de ex. a colesterolului. Formează aducți cu digitonina toți sterolii cu configurație β -OH la C³ (colestanolul, coprostanolul, ergosterolul, stigmasterolul etc.), dar nu dau aducți cu digitonină sterolii cu configurație C³- α (epicolestanolul, epicoprostanolul etc.).]

Colesterolul, C₂₇H₄₆O, p.t. 149°, [α]_D²⁰ -39°, cunoscut încă din secolul al XVIII-lea ca principala componentă a pietrelor din vezicula biliară umană, se găsește în toate țesuturile organismului animal, mai ales în creier și nervi, în glanda suprarenală și în gălbenușul de ou. Creierul conține 17% colesterol, în cea mai mare parte neesterificat, iar sîngele uman 0,15—0,25 g colesterol total, la 100 cm³.

Stereoizomeria sterolilor. Toți sterolii posedă o grupă de alcool secundar la C³ și o dublă legătură Δ^5 . Termenii din grupa stero-

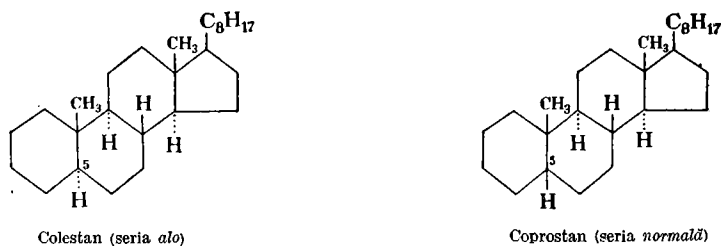
lilor complet saturați se numesc *stanoli*, cei care conțin o dublă legătură, *stenoli*.



Hidroxilul C³ din colesterol are orientare β ; aceeași orientare o are și catena laterală legată de C¹⁷, precum și cele două grupe metil angulare. Aceeași orientare o au acești substituenți în *colestanol*, compusul saturat obținut din colesterol prin hidrogenare catalitică.

Aceeași configurație la C³ (precum și la catena laterală și la metilii angulari) o are și *coprostanolul* (numit înainte coprosterol), un stereozomer al colestanolului izolat din fecale. Colestanolul și coprostanolul se deosebesc prin configurația atomului C⁵ și aceeași deosebire se menține și între cele două hidrocarburi saturate de bază ale acestor compuși, *colestanul* și *coprostanul*.

Aceste două hidrocarburi se deosebesc prin modul cum sînt legate cele două inele A și B: în colestan aceste inele sînt unite între ele ca în *trans*-decalină, iar în coprostan ca în *cis*-decalină. În consecință, C⁵ are configurația α în colestan și β în coprostan:



Se obișnuiește să se împartă steroidele în două serii: *seria normală*, cu configurația inelelor A și B ca în coprostan și *seria alo*, cu configurația inelelor A și B ca în colestan¹⁾. În toate steroidele, inelele B și C și C și D sînt unite între ele prin legături *trans*.

După cum s-a arătat în alt loc (I, pag. 200), inelele ciclohexanice au conformația „scaun” atît în *trans*- cît și în *cis*-decalină. În consecință,

¹⁾ Potrivit unei propuneri recente, colestanul se va numi pe viitor *5 α -colestan*, iar coprostanul *5 β -colestan*. Colanul, hidrocarbura saturată de bază a acizilor biliari, urmează să poarte numele de *5 β -colan*.

conformațiile reprezentanților celor două serii, *alo* și *normală* sînt cele reprezentate în formulele din fig. 49.

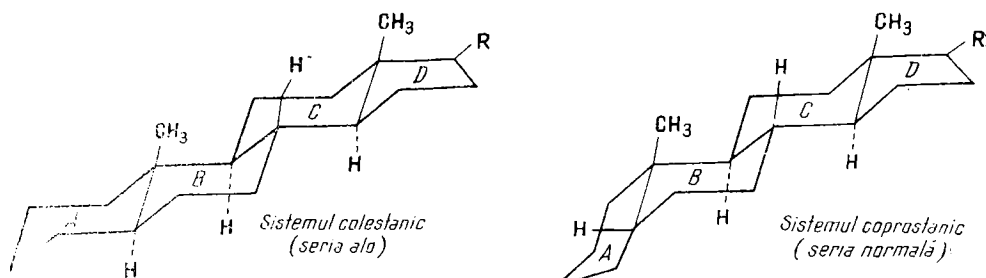
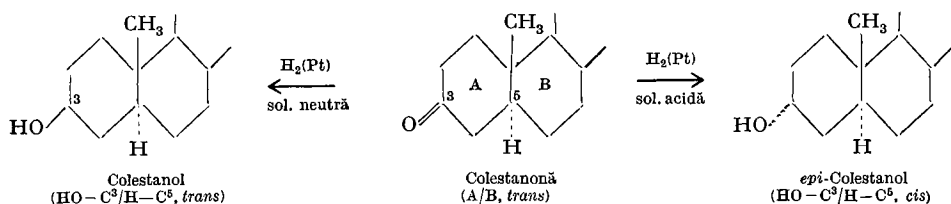


Fig. 49. Formule conformaționale ale sistemului ciclic în seria colestanolului și coprostanului

Se va observa că unii dintre substituenți, respectiv dintre atomii de hidrogen, sînt legați de nucleu prin *legături axiale*, iar alții prin *legături ecuatoriale* (I, pag. 198). Structurile cu substituenți legați ecuatorial sînt termodinamic mai stabile decît structurile conținînd același substituent legat axial; eliminările ionice de la doi carboni vecini se produc cel mai ușor cînd cei doi substituenți ce se elimină sînt legați *trans* și axial, fiindcă în acest caz cele patru centre ale reacției se află în același plan (D.H.R. Barton, C.W. Shoppee).

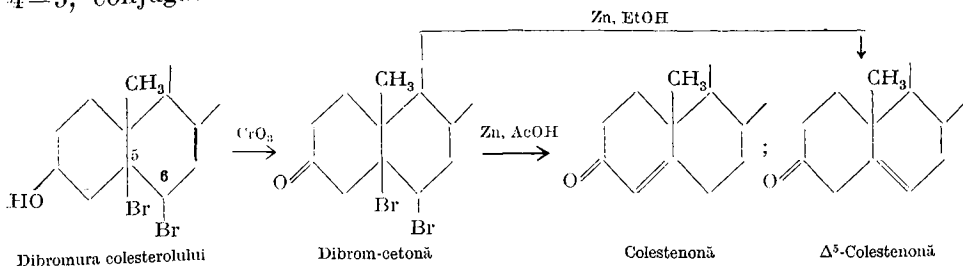
Un al doilea tip de stereozomerie, curent întîlnit la steroide, este cel determinat de configurația atomului C³. După cum s-a arătat și mai sus, grupa OH legată de C³ are în colesterol și colestanol orientarea β ; stereozomerii cu configurația α se desemnează prin prefixul *epi*.



Colestanolul se prepară din colesterol prin hidrogenare cu platină și hidrogen. Prin oxidarea colestanolului cu acid cronic se obține cetona corespunzătoare, *colestanona*. Hidrogenarea catalitică a colestanonei cu platină și hidrogen în mediu neutru regenerează colestanolul; dacă se adaugă puțin HCl se formează însă aproape numai *epi-colestanol* (Vavon, 1933).

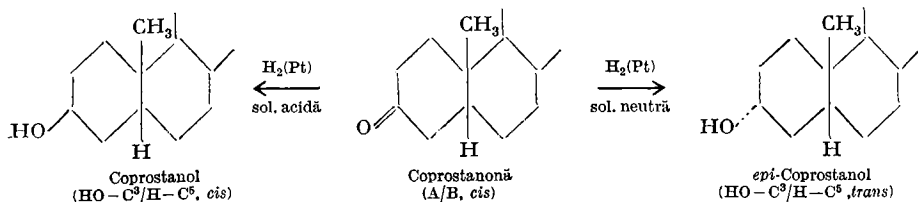
Este posibilă trecerea din seria colestanolului în seria coprostanului. Dacă se dehidogenează colesterolul prin încălzire cu oxid de cupru (Diels, 1904) sau prin metoda Oppenauer (I, pag. 566) se formează *colestanona*. Același compus se obține dacă se transformă colesterolul, prin adădire de brom, în dibromură, se oxidează cu CrO₃ și se elimină bromul, din dibromcetona obținută, cu zinc și acid acetic (Windaus, 1905). În toate aceste

reacții se produce și o deplasare a dublei legături din poziția 5-6 în poziția 4-5, conjugată cu C=O.

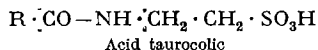
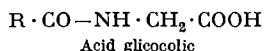


Cetona corespunzând colesterolului, Δ^5 -*colestonona*, se obține efectuând debromurarea dibrom-cetonei cu zinc și etanol (Butenandt, 1936).

Prin hidrogenarea colestononei (Δ^4) cu platină și hidrogen se formează *coprostanona*. Prin hidrogenarea acestei cetone cu același catalizator, în soluție acidă (AcOH), se formează *coprostanolul* (Grasshof, 1934), în timp ce în soluție eterică se formează *epi-coprostanolul* (Ruzicka, 1934):

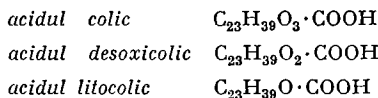


Acizi biliari. Fierea, secretată de ficat, conține mai mulți acizi cu structură steroidă, combinați ca amide, cu glicocol și cu taurină (v. pag. 405) și denumiți de aceea *acizi biliari conjugați*. Combinația celui mai important dintre acizii biliari, *acidul colic*, cu glicocolul, poartă și numele de *acid glicocolic*, iar combinația corespunzătoare cu taurina se numește *acid taurocolic*:



Acizii aceștia conjugați se găsesc în fiere sub forma sărurilor lor de sodiu. Prin hidroliză ei se desfac în acizii biliari propriu-ziși și în glicocol, respectiv taurină.

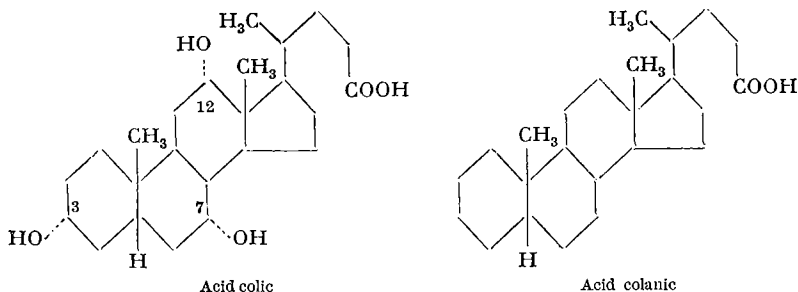
Principalii acizi biliari, din fierea de om și de bou, sînt:



Din fierea altor animale s-au izolat și alți acizi biliari, cum sînt de ex. cei doi izomeri ai acidului desoxicolic, *acidul hio-desoxicolic*, din fierea de porc, și *acidul cheno-desoxicolic*, din fierea de gîscă. Cel din urmă se găsește și în fierea de om.

Acizii biliari sînt hidroxi-acizi monocarboxilici. Prin încălzire în vid ei pierd apă și trec în acizi nesaturați. Astfel acidul colic, care este un trihidroxi-acid, dă prin deshidratare un amestec de *acizi colatrienici*; acidul desoxicolic și acidul cheno-desoxicolic dau *acizi coladienici*, iar acidul litocolic dă un *acid colenic*. Prin hidrogenarea tuturor acestor acizi se obține un acid saturat, *acidul colanic*, $C_{23}H_{39}COOH$ (Wieland, 1912).

Poziția și orientarea grupelor hidroxil în acizii biliari a fost stabilită prin degradări oxidative sistematice datorite îndeosebi lui Wieland. S-a dovedit astfel că acidul colic este *acidul 3,7,12-trihidroxi-colanic*, acidul desoxicolic este *acidul 3,12-dihidroxi-colanic*, acidul cheno-desoxicolic este *acidul 3,7-dihidroxi-colanic*, iar acidul litocolic este *acidul 3-hidroxi-colanic*. Grupele HO au toate orientarea α (în consecință acizii biliari nu precipită cu digitonină; v. pag. 877).



În timp ce *rolul fiziologic* al colesterolului nu a fost încă exact stabilit, acela al acizilor biliari apare clar. Acizii biliari conjugați sub forma sărurilor de sodiu, așa cum se află în fiere, au proprietatea de a solubiliza numeroase substanțe insolubile în apă și a face astfel posibilă trecerea lor prin mucoasa intestinală. Printre substanțele astfel solubilizate în mod normal se numără acizii grași proveniți din grăsimi prin hidroliză (și glicolide nehidrolizate), β -carotina din hrană și vitamina K produsă de bacteriile intestinale. Persoanele bolnave de icter obstructiv, la care nu are loc scurgerea normală a fierii în intestin, suferă de hemoragii, datorite lipsei vitaminei antihemoragice K din sînge. Este probabil că acizii biliari solubilizează în mod similar și multe substanțe medicamentoase insolubile, de ex. chinina, facilitînd astfel resorbția lor.

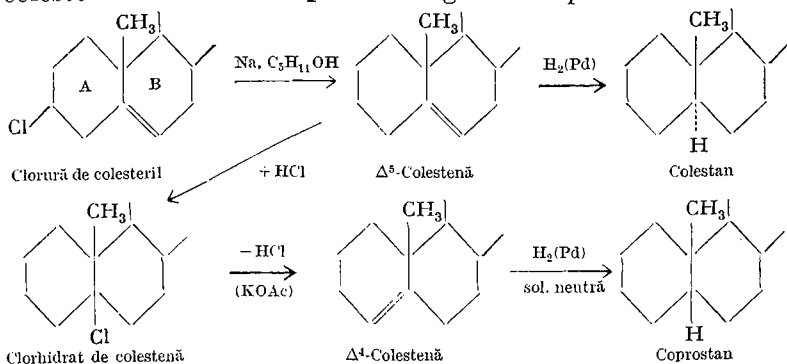
Acidul coleic. Acidul desoxicolic are proprietatea de a forma cu acidul stearic și cu alți acizi superiori combinații moleculare stabile (acid coleic), solubile în apă, în proporție de opt molecule acid desoxicolic la o moleculă acid superior (Wieland, 1916). Acidul desoxicolic formează compuși similari, remarcabil de stabili, cu hidrocarburi superioare (carotină, naftalină) și cu alți compuși (camfor, chinină, alcoolii, fenoli, esteri etc.). S-a presupus la început că acești compuși sînt responsabili pentru marea putere de solubilizare a fierii, despre care s-a vorbit mai sus. Ipoteza aceasta nu s-a verificat, acidul desoxicolic apărînd în fiere în proporție mică și numai conjugat cu glicocol și taurină. Puterea mare de solubilizare sau emulsionare a fierii este datorită tuturor acizilor biliari conjugați.

Structura colesterolului și a acizilor biliari. Problema stabilirii structurii steroidelor prezintă dificultăți neobișnuite. Metoda curentă bazată pe verificarea formulelor presupuse, prin comparare cu substanțe sintetice, a devenit aplicabilă abia în timpul din urmă, după ce au fost sintetizate steroidele. Reacțiile de degradare ale moleculelor decurg cu randament mic și sînt însoțite de reacții secundare; separarea produșilor de reacție, din amestecurile complexe obținute, prezintă uneori dificultăți

maři. Compușii din această clasă cristalizează încet, cristalele rețin dizolvanți sau substanțe străine, iar acestea adesea împiedică cristalizarea.

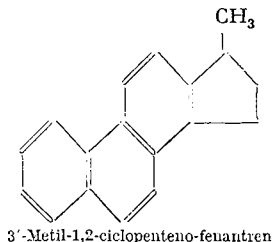
În cele ce urmează se pot reda numai puține aspecte ale lucrărilor foarte numeroase care au furnizat dovezile pe care se sprijină (cu toată certitudinea) structurile astăzi admise.

1. *Structura scheletului de carbon.* Colesterolul tratat cu pentaclorură de fosfor (Mauthner, 1894) sau cu clorură de tionil (Diels, 1904) trece în *clorură de colesteryl* (3- β -clor-colestenă- Δ^5). Aceasta dă prin reducere Δ^5 -colestenă, care hidrogenată catalitic trece în *colestan*. Pe de altă parte, prin aditie și apoi eliminare de HCl, Δ^5 -colestena poate fi izomerizată la Δ^4 -colestenă. Aceasta dă prin hidrogenare *coprostan*.



Cele două hidrocarburi saturate izomere, colestanul și coprostanul, au formula $C_{27}H_{48}$. Parafina corespunzătoare avînd formula $C_{27}H_{56}$, se deduce că moleculele colestanului și coprostanului conțin patru cicluri. Obținerea colestanului și coprostanului, din aceeași substanță, pe calea arătată mai sus, este o indicație clară că aceste hidrocarburi sînt *stereo*-izomere.

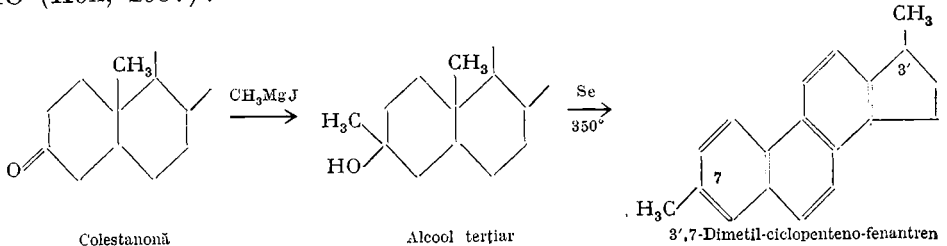
Identitatea scheletului celor două serii, precum și al sterolilor cu acizii biliari, a fost confirmată prin dehidrogenarea cu seleniu, la 360° , a colesterolului și a clorurii de colesteryl (Diels, 1927), a ergosterolului (Diels, 1930), precum și a acizilor colic și colatrienic (Ruzicka, 1933). Din toți acești compuși se obține 3'-metil-1,2-ciclopenteno-fenantrenul (alături de alți compuși aromatici policiclici, ce apar ca produși secundari, atunci cînd temperatura de reacție este prea ridicată).



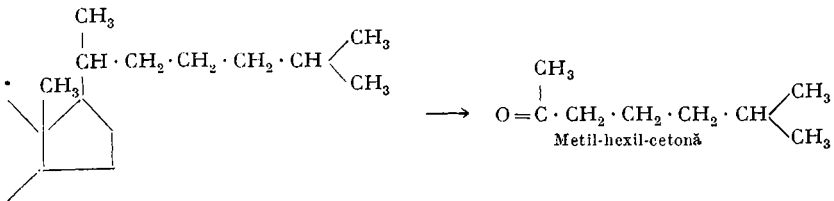
Sînt indicații experimentale că grupa metil, din acest compus, este metilul angular C^{18} , care migrează în cursul reacției de dehidrogenare

de la C¹³ la C¹⁷, în timp ce catena laterală de la C¹⁷ se elimină sub forma unei hidrocarburi C₈, iar metilul angular C¹⁹ se elimină probabil ca metan. Structura metil-ciclopenteno-fenantrenului a fost stabilită prin sinteză (E. Bergmann, 1933 și alții).

Prin metoda dehidrogenării a fost confirmată și poziția 3 a grupei HO în colesterol. Prin reacția colestanonei (obținută din colesterol, v. pag. 878) cu iodură de metil-magneziu se obține un alcool terțiar care, dehidrogenat cu seleniu, dă un *dimetil-ciclopenteno-fenantren*, în care una din grupele metil indică poziția ocupată, în substanța inițială, de grupa HO (Kon, 1937):

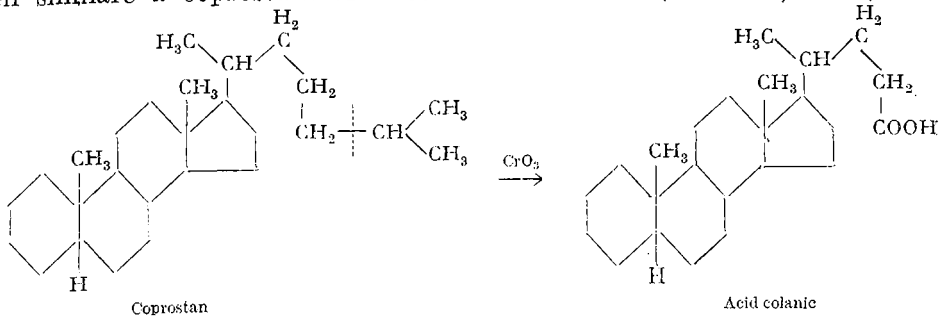


2. *Catena laterală.* Prin oxidarea acetatului de colesteril, Windaus (1913) a obținut *metil-hexil-cetonă* fără a stabili, la acea dată, soarta restului moleculei :



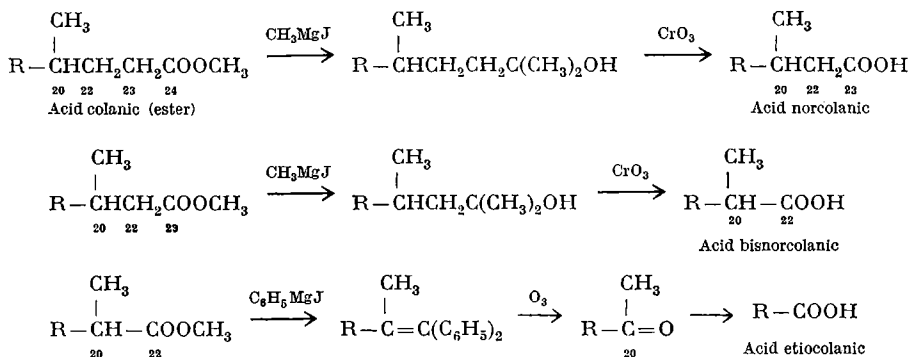
Încă de mult (Windaus, 1908), s-a bănuie o înrudire între derivații colesterolului și acizii biliari. Prin oxidarea celor dintâi se formează în cantitate mică acetonă, nu însă prin oxidarea celor din urmă; aceasta a condus la presupunerea că diferența între derivații colesterolului (C₂₇) și acizii colici (C₂₄) ar putea fi o grupă izopropil.

Prin oxidarea colestanului (pag. 878) s-a obținut un acid izomer și mult asemănător cu acidul colanic, acidul alocolanic; oxidarea în condiții similare a coprostanului duce la acid colanic (Windaus, 1919):

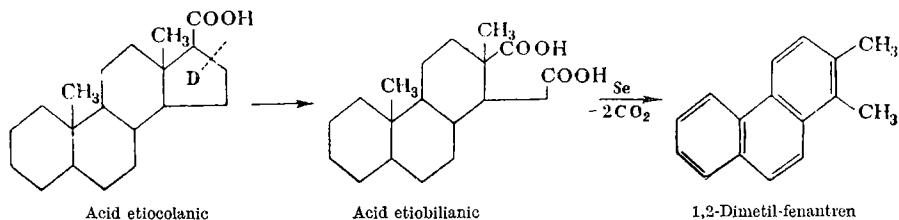


Prin sinteza parțială a coprostanului, din esterul acidului colanic și bromură de izopropil-magneziu, s-a confirmat mai târziu (Wieland, 1926) că scheletul acidului colanic coincide cu o mare parte din scheletul colesterolului. În modul acesta, cercetarea structurii celor două clase de compuși, s-a confundat, rezultatele obținute în una din clase fiind valabile în cealaltă.

Structura catenei laterale a acidului colanic a fost stabilită prin degrădări succesive, cu ajutorul metodei Barbier-Wieland (v. I, pag. 611):



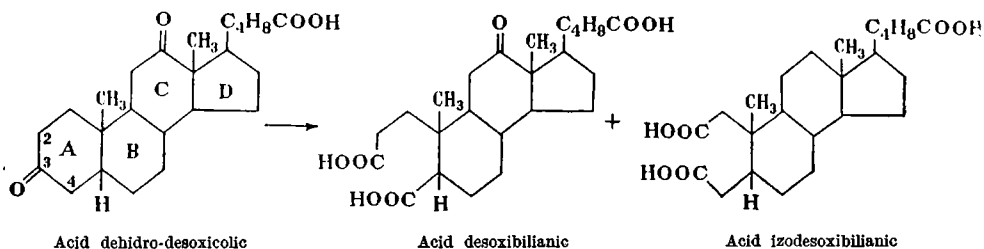
Oxidarea cetonei C₂₀ la *acidul etiocolanic* poate fi efectuată prin diferite metode. Acidul etiocolanic reprezintă punctul final al reacțiilor de scurtare a catenei laterale (*actio* = fundamental), căci prin continuarea oxidării se ajunge la un acid dicarboxilic, care nu poate proveni decât din deschiderea unui inel:



Acidul etiobilianic astfel obținut conține cei doi carboxili în poziția 1,5, unul față de altul, căci prin încălzire cu anhidridă acetică se obține o anhidridă ciclică, fără degajare de CO₂ (reacția Blanc; v. I, pag. 621). Rezultă de aici că inelul de care este legată catena laterală, inelul D, este un inel ciclopentanic (Wieland, 1926). Dehidrogenarea cu seleniu a acidului etiobilianic duce la 1,2-dimetil-fenantren (Butenandt, 1933), ceea ce dovedește că unul din carboxili este terțiar și legat de același atom al inelului β(C¹³) care poartă și metilul angular.

3. *Structura inelului A.* Acizii hidroxi-colanici (pag. 881) trec, prin oxidare blândă, în acizii cetonei corespunzători. Astfel, din acidul desoxicolic se formează *acidul dehidro-desoxicolic*. Oxidarea mai energică a

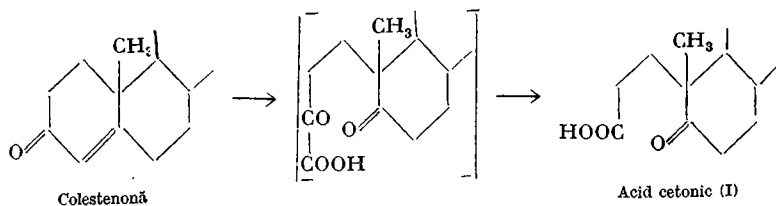
acestui acid, cu acid azotic sau permanganat, produce deschiderea inelului lângă grupa cetonică cea mai reactivă (C³) (Wieland, 1920) :



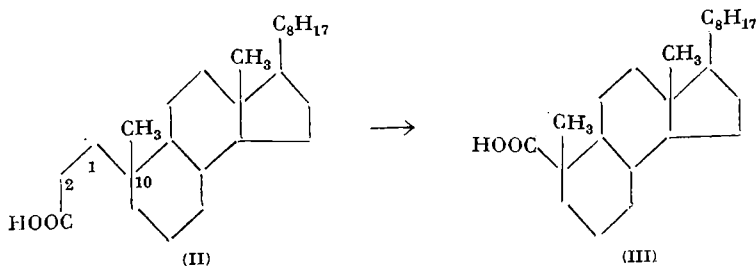
Faptul că se obțin doi acizi desoxibiliarici izomeri dovedește că grupa CO este situată între două grupe CH₂ (—CH₂—CO—CH₂—).

Prin încălzire cu anhidridă acetică, acizii desoxibiliarici elimină CO₂ și dau naștere unei cetonice în inel ciclohexanic. Cei doi carboxili se află deci în poziția 1,6, iar inelul A, care s-a deschis, era un inel ciclohexanic (regula lui Blanc ; I, pag. 621 ; această regulă nu se mai aplică însă atunci când cei doi carboxili sînt legați de inele diferite).

4. *Pozițiile metililor angulari.* După cum s-a constatat din studiul spectrului de absorbție, colestenoana obținută prin oxidarea colesterolului (pag: 879) conține dubla legătură în poziție conjugată cu grupa CO. Prin oxidarea colestenoanei, cu ozon sau cu hipobromit, se obține un acid cetonic (I) (Windaus, 1906) :

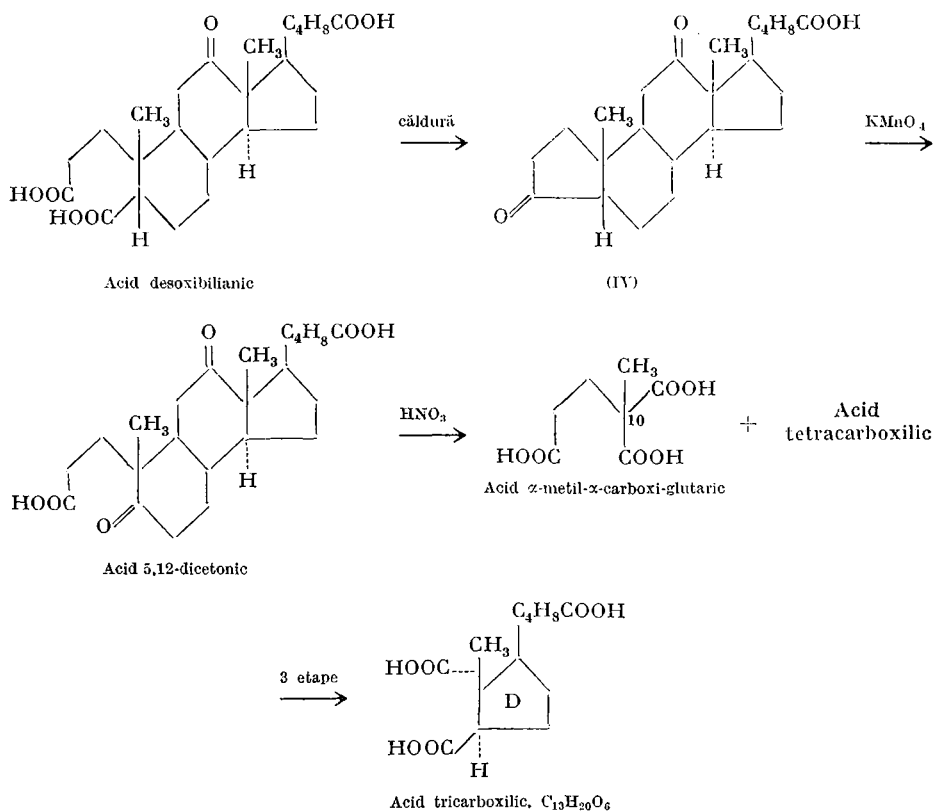


Prin reducerea grupei CO a acidului cetonic (I), după metoda Clemmensen (I, pag. 192), se obține un acid (II) ; degradarea succesivă în două etape a catenei laterale, după Barbier-Wieland (v. pag. 884), duce la un bis-nor-acid (III) (Tschesche, 1932) :



Din aceste reacții de degradare rezultă că grupa metil nu este legată de C², nici de C¹. Pe de altă parte, după cum s-a arătat mai sus, pozițiile C² și C⁴ sînt grupe CH₂. Grupa metil trebuie deci să fie legată de C¹⁰. În concordanță cu această deducție, grupa COOH, în (III), este terțiară, căci ea nu poate fi esterificată decît cu mare greutate (v. pag. 157).

Poziția grupei metil, la C¹⁰, mai reiese și din faptul că oxidarea acidului cetonc (IV), obținut din acidul desoxibilianic (v. mai sus), duce la acidul α-metil-α-carboxi-glutaric (Wieland, 1920):



Alături de acidul α-metil-α-carboxi-glutaric se formează un acid tetracarboxilic care, degradat pirolitic și oxidativ, duce la un acid tricarboxilic C₁₃H₂₀O₆, în care se păstrează intact inelul D și în care se recunoaște poziția metilului angular legat de C¹⁰.

Prin metode de degradare similare au fost stabilite structurile inelelor B și C, în timp ce configurațiile diferiților substituenți au fost în general determinate prin reacții de ciclizare a unor derivați adecvați.

Sinteze totale. După lucrări pregătitoare ce au durat mulți ani, au fost realizate sinteze totale de steroide naturale, simultan de două

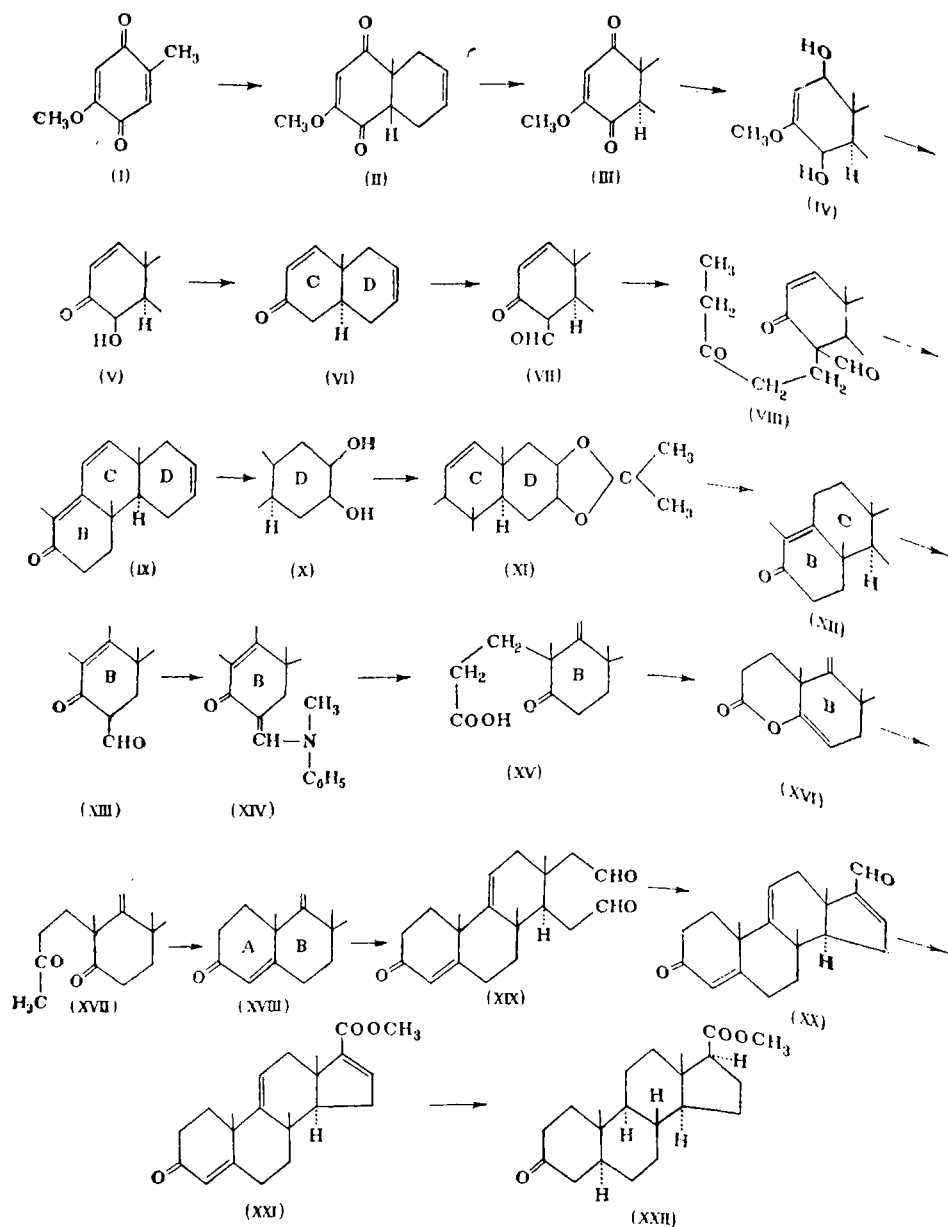
grupe independente de cercetători. Prima grupă, condusă de J. W. Cornforth și R. Robinson (1953), pornește de la 1,5-dihidroxi-naftalina, care constituie inelele B și C ale produsului final. Cealaltă grupă, în frunte cu R. B. Woodward (1952), pornește de la metoxi-toluchinonă, care constituie inelul C al produsului final. Ambele sinteze, excepțional de elegante și ingenioase, conduc la esterul metilic al acidului 3-ceto-etio-alocolanic (XXII).

În schema de la pag. 888 sînt redate principalele faze ale sintezei lui Woodward. 4-Metoxi-2,5-toluchinona (I) este transformată, prin sinteză dien cu butadienă, în *cis*- α -hexahidro-naftalona (II), care trece prin izomerizare în izomerul *trans* (III). Prin reducere cu hidrură de litiu-aluminiu se obține diolul (IV), care în cursul hidrolizei grupei metoxil, cu un acid mineral, pierde și o moleculă de apă, dînd hidroxi-cetona-nesaturată (V). Grupa HO a acesteia se elimină prin reducere cu zinc și anhidridă acetică, obținîndu-se cetona nesaturată (VI). În aceasta se introduce o grupă formil prin condensare cu ester formic (pag. 56), iar aldo-cetona (VII) astfel obținută se condensează cu etil-vinil-cetonă, în prezența *tert*-butoxidului de potasiu. În cursul condensării crotonice intramoleculare, catalizată de alcalii, în care se încheie inelul B, se elimină și grupa formil (scindare acidă, pag. 70) obținîndu-se cetona triciclică (IX), în care ambele suduri de inele sînt *trans*.

În continuare, dubla legătură din inelul D este hidroxilată cu tetroxid de osmiu (I, pag. 208), iar cei doi *cis*-dioli izomeri (X) obținuți sînt protejați prin cetalizare cu acetonă (pag. 228). Unul dintre acești cetali (XI), hidrogenat cu Pd, trece în cetona nesaturată (XII), în care se ocupă poziția CH_2 vecină cu CO, prin formilare (ca mai sus) și condensare cu N-metil-anilină (XIV). Prin condensare cu acrilonitril (însotită de deplasarea dublei legături) se obțin, după hidroliză (însotită de eliminarea grupei $=\text{CHN}(\text{CH}_3)\text{C}_6\text{H}_5$), doi acizi cetonic stereoisomeri (XV). Unul dintre aceștia este transformat în δ -lactona nesaturată (XVI), care trece, cu bromură de metil-magneziu, în dicetona (XVII) și aceasta, prin condensare crotonică intramoleculară, în compusul tetraciclic (XVIII). Din acesta se elimină grupa izopropiliden de la inelul D și se deschide inelul D prin oxidarea diolului obținut cu acid periodic (v. pag. 226), obținîndu-se dialdehida (XIX), care trece prin condensare crotonică intramoleculară în aldehida nesaturată (XX). Prin oxidarea grupei aldehydice și esterificare se obține (XXI), sub forma unui racemic. Reducerea acestuia cu borohidruură de sodiu duce la un amestec de esteri metilici ai acizilor (\pm)-3- α -hidroxi- și (\pm)-3- β -hidroxi- $\Delta^{4,9(11),16}$ -etio-colatrienici.

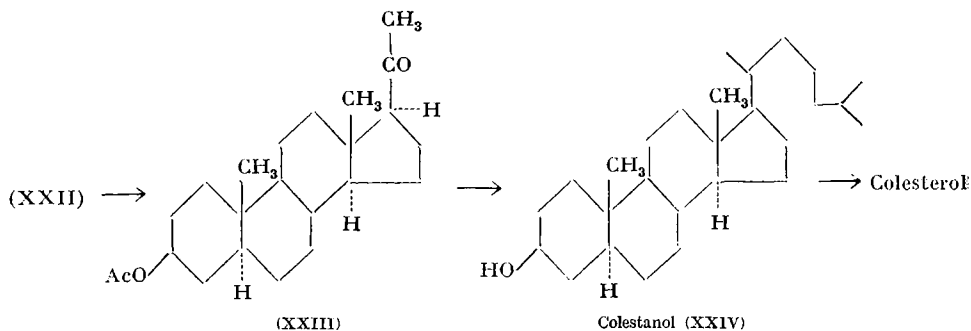
Din acest amestec, numai (+)-3- β -hidroxi-derivatul precipită cu digitonină (v. pag. 877). Oxidarea acestuia după Oppenauer (I, pag. 556), dă (+)-3-ceto-esterul (XXI), identificat (prin spectru de raze X și infraroșii) cu un preparat autentic obținut din substanța M (v. pag. 906). Hidrogenarea dublelor legături ale acestui compus duce la un amestec de cinci izomeri, din care a fost izolat esterul acidului 3-ceto-etio-alocolanic (XXII). Acest compus a fost de asemenea identificat cu un preparat autentic.

Sinteza totală a steroidelor după Woodward



Esterul (XXII) a fost transformat în 3- β -acetoxi-alopregnanonă-(20), (XXIII), iar aceasta, prin condensare cu bromură de izohexil-magneziu,

eliminare de apă și hidrogenare, în colestanol (XXIV). Transformarea colestanolului în colesterol a fost apoi efectuată prin metode cunoscute.



În sfârșit, esterul (XXII) a fost transformat, pe căi cunoscute, în androsteronă (pag. 900), testosteronă (pag. 902), desoxicorticosteronă (pag. 907) și cortisonă (pag. 908), așa că sintezele de mai sus sînt totodată sinteze totale ale tuturor acestor steroide.

Fitosteroli, micosteroli, steroli marini. Din porțiunea nesaponificabilă a grăsimilor vegetale au fost izolați numeroși steroli ca de ex. *brassicasterolul* (C_{28}) din uleiul de rapiță (*Brassica rapa*), *campesterolul* (C_{28}) din *Brassica campestris*, *spinasterolul* din spanac și din alte plante, *sitosterolul* (de la *sito*, granule), unul dintre steroli cei mai răspîndiți (un amestec de trei izomeri (C_{28}), α -, β -, γ - și un dihidro- β -sitosterol) etc. *Stigmasterolul* (C_{29}), izolat întii din fasolea de Calabar (*Physostigma venenosum*), se obține mai ușor din uleiul de soia și este cel mai mult studiat printre fitosteroli (v. pag. 904).

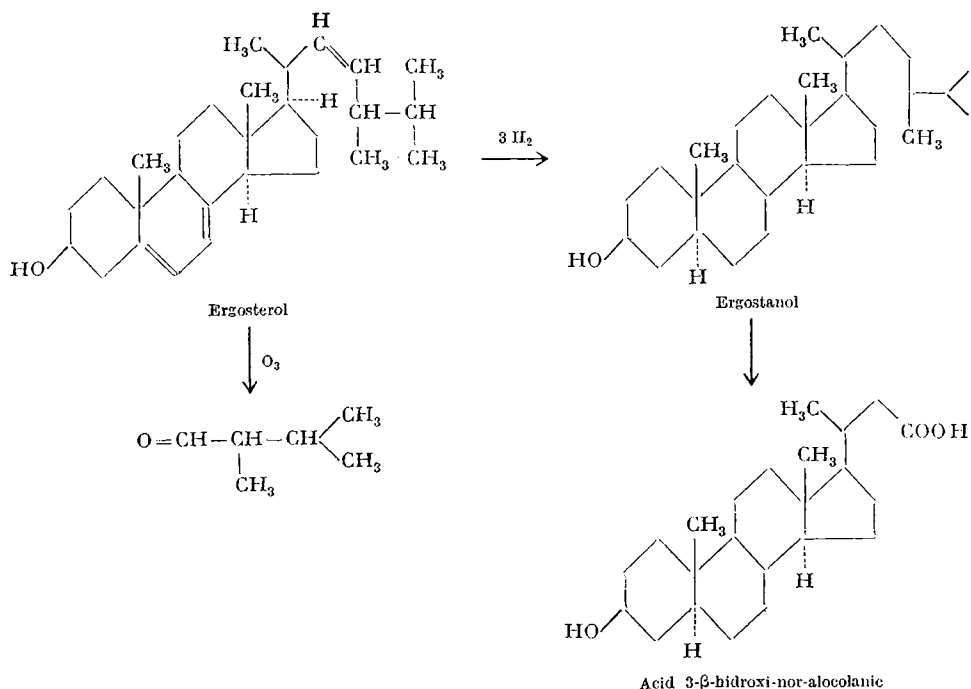
Dintre micosteroli (v. și schema pag. 876), cel mai important este *ergosterolul*, care se găsește în drojdie, alături de *zimosterol* (C_{27}), trei izomeri C_{28} (*ascosterolul*, *fecosterolul* și *episterolul*) și alți steroli. *Fungi-sterolul* a fost găsit alături de ergosterol în ergot.

Din nevertebrate marine au fost izolați: *ostreasterolul*, C_{28} , din stridii; *calinasterolul*, C_{28} , din bureți de mare; *stelasterolul* și *stelastenolul*, C_{28} , din *Asterias forbesi*; *clionasterolul*, C_{29} , din bureți etc.

Ergosterolul, $C_{28}H_{44}O$, cel mai obișnuit dintre micosteroli, prezintă un interes deosebit de cînd s-a descoperit ușoara sa transformare în vitamina D_2 ; el se izolează pentru acest scop, pe scară mare, din drojdie (în care a fost descoperit de C. Tanret, 1908; formula brută determinată de Windaus, 1932).

Ergosterolul, p.t. 174° , $[\alpha]_D -20^\circ$, posedă un atom de carbon mai mult decît colestanolul; acest atom este legat, sub forma unei grupe metil, de C^{24} , ceea ce s-a stabilit prin ozonizare, care duce la *metil-izopropil-acetaldehidă*. Prin aceasta se dovedește și poziția $C^{22}-C^{23}$, a uneia din cele trei duble legături.

Prin hidrogenare catalitică, ergosterolul trece în *ergostanol*. Acetatul acestuia (la HO—C³) oxidat cu acid cromic și apoi hidrolizat, dă acidul



3-β-hidroxi-nor-alecolanic. Grupa HO are deci aceeași orientare ca în colesterol. Spectrul de absorbție arată că două duble legături sînt conjugate. Conjugarea acestor legături mai rezultă și din formarea unui aduct cu anhidridă maleică. Poziția acestor duble legături, în nucleul B, a fost stabilită prin oxidare (Windaus ; Heilbron, 1934).

Vitamina D. Lipsa vitaminei D, din hrană, produce la animalele tinere o maladie, *rahitismul*, caracterizată printr-o insuficiență depunere a fosfatului de calciu în oase. Se știe încă de mult că rahitismul se previne și se vindecă prin „untura de pește”, grăsimea obținută din ficatul unor pești marini (*Hippoglossus vulgaris*, *Gadus morrhua* și *Thynnus thynnus*). Vitamina D mai este conținută, în cantități mult mai mici și variabile, în lapte, în gălbenușul de ou și foarte puțin în vegetale. Izolarea vitaminei D naturale, din untură de pește, nu a reușit decît în timpul din urmă (v. mai jos), în urma unui lung ocol.

S-a putut dovedi (Huldschinsky, 1919) că rahitismul se vindecă prin expunerea bolnavilor la lumina soarelui sau, mai bine, la lumină ultravioletă. Animalele supuse unei diete fără vitamină D, nu devin rahitice dacă sînt expuse luminii. Untura de pește și lumina produc deci același efect.

Între aceste două acțiuni curative, în aparență cu totul independente, există totuși o legătură strînsă : după cum s-a constatat mai tîrziu (Steenbock, Hess, 1924), nu este necesar

să se expună luminii bolnavul, ci este suficient să se ilumineze hrana sa. Rezultă de aici că, în alimente și în piele, există o substanță, o provitamină, care se transformă în vitamina D sub acțiunea luminii ultraviolete.

În urma acestei descoperiri s-au supus diverse materii alimentare acțiunii luminii ultraviolete, constatându-se că grăsimile vegetale, și anume părțile nesaponificabile din aceste grăsimi, devin deosebit de active când sint astfel iradiate. Părțile nesaponificabile din grăsimile vegetale sint compuse însă, în cea mai mare parte, din fitosteroli.

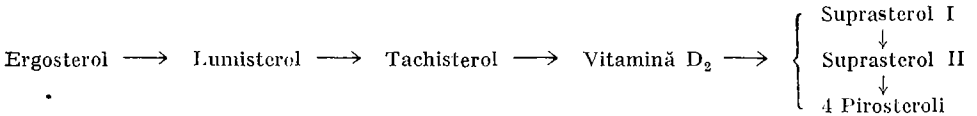
Continuând, pe calea acestor inducțiuni, s-a dovedit că fitosterolii expuși luminii ultraviolete capătă însușiri antirahitice puternice. Colesterolul se comportă la fel. S-a crezut deci că sterolii sint provitamina D căutată.

O cercetare mai atentă a dovedit, mai târziu, că numai un colesterol relativ impur dobîndește însușiri antirahitice prin expunere la lumină ultravioletă; colesterolul pur, cristalizat de mai multe ori, nu devine activ prin iradiere. Provitamina nu este deci colesterolul însuși, ci o impuritate a acestuia. Această impuritate are un maxim de absorbție bine pronunțat la 2800 Å, în timp ce colesterolul pur nu absoarbe decît la lungimi de undă mult mai mici.

Examinîndu-se spectrele de absorbție ale tuturor sterolilor cunoscuți s-a găsit că numai *ergosterolul* (v. pag. 889) are un maxim de absorbție la 2800 Å (A. Windaus, 1926). Acest maxim este datorit celor două legături conjugate (v. și pag. 560).

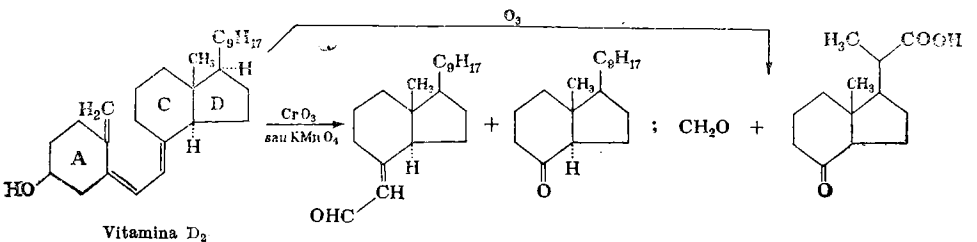
Prin expunerea ergosterolului la lumină ultravioletă, el se transformă într-un ulei viscos, cu o acțiune foarte puternică de vitamină D. S-a dedus de aici că ergosterolul este provitamina D.

Produsul uleios, obținut prin iradierea ergosterolului, este un amestec de cinci izomeri (ai ergosterolului); alți patru se formează prin tratament termic ulterior, cu sau fără iradiere :



Printre acești compuși, unul singur are acțiune fiziologică de vitamină D. Separarea izomerilor a prezentat dificultăți considerabile. După izolarea unui produs cristalizat activ, dar încă impur (vitamină D₁, 1931), două grupe independente de cercetători au reușit să izoleze vitamina pură; aceasta a fost numită *vitamină D₂* (Windaus, 1932), respectiv *calciferol* (T. A. Webster, 1932). De asemenea a reușit izolarea izomerilor inactivi și stabilirea structurii celor mai mulți dintre ei.

Vitamina D₂ posedă patru duble legături, decelabile prin hidrogenare catalitică (R. Kuhn, 1934). Pozițiile celor trei duble legături, ce iau naștere prin deschiderea inelului B, au fost stabilite prin reacții blinde de oxidare, care decurg conform schemei alăturate (a patra dublă legătură se află în catena laterală, la fel ca în ergosterol; v. mai sus) (Windaus, 1936; K. Dimroth, 1941) :



Lumisterolul posedă același sistem de duble legături conjugate ca ergosterolul, și diferă de acesta prin orientarea grupei metil de la C¹⁰, care este α . În *tachisterol* inelul B este deschis și dublele legături ocupă pozițiile 10—5, 6—7 și 8—9. În *suprasteroli* se încheie din nou inelul mijlociu, probabil sub forma unui inel ciclopentanic.

Vitamine D₃ și D₄. S-a stabilit prin studii biochimice că vitamina D naturală, din uleiul de pește, are o acțiune fiziologică puțin diferită de aceea a vitaminei D₂, obținută din ergosterol, și prin urmare trebuie să fie o substanță diferită de aceasta.

Pornindu-se apoi de la 7-dehidro-colesterol, un produs artificial preparat din colesterol, care are în inelul B, ca și ergosterolul, două legături duble conjugate, s-a obținut, prin iradiere, o substanță cu însușiri antirahitice de aceeași intensitate ca ale vitaminei D₂. Noul produs a fost numit vitamina D₃ sau *cole-calciferol* și se deosebește de vitamina D₂ (*ergo-calciferol*) numai prin catena laterală care este saturată și conține un metil mai puțin. La formarea fotochimică a vitaminei D₃, din dehidro-colesterol, apar produși supra-iradiați asemănători cu cei care se formează din ergosterol.

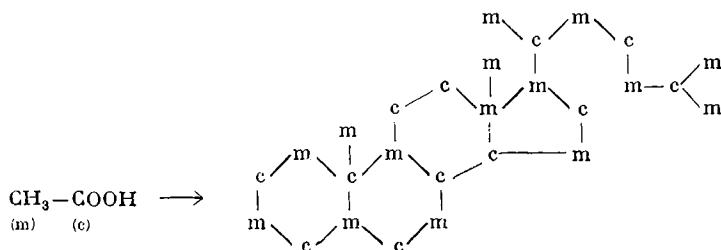
În sfârșit, s-a reușit să se obțină în stare pură cristalizată și vitamina D naturală din untura de pește. Aceasta s-a dovedit a fi identică vitaminei D₃ (H. Brockmann, 1938).

Provitamina D obișnuită este deci 7-dehidro-colesterolul. Acest compus a fost identificat în pielea de porc (7% față de colesterolul total) și într-o anumită varietate de melc (27%), în timp ce vitamina D din gălbenușul de ou de găină, din uleiurile vegetale și dintr-o altă varietate de melc provine din ergosterol.

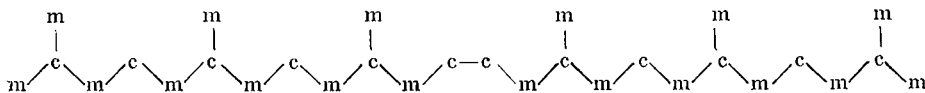
Vitamina D₄ este un produs sintetic obținut dintr-un dihidro-ergosterol, cu dubla legătură din catena laterală hidrogenată. Acesta se obține din aductul ce se formează din ergosterol cu anhidridă maleică; după hidrogenarea catalitică a dublei legături, se descompune aductul în componente, prin încălzire la 250°, și se izolează 22,23-dihidro-ergosterolul, care este supus iradierii.

Biosinteza sterolilor. O clarificare a acestei probleme mult dezbătute a devenit posibilă abia după introducerea tehnicii atomilor marcați. S-a putut dovedi că singura materie primă folosită de organismul animal pentru a clădi molecula colesterolului este acidul acetic.

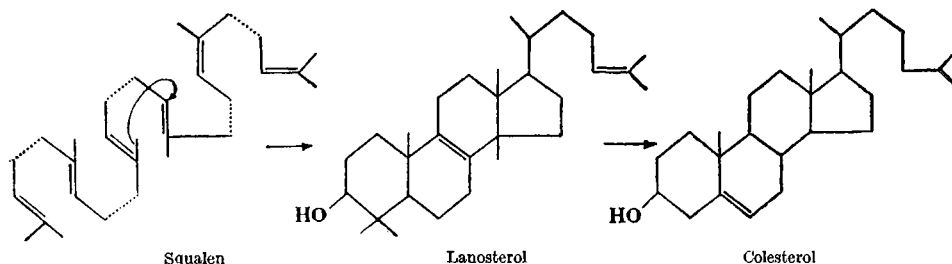
Tratându-se ¹⁴CH₃COONa și CH₃¹⁴COONa cu felii de ficat de șobolan și supunându-se colesterolul sintetizat în aceste condiții unei degradări sistematice, s-a stabilit că 15 din cei 27 atomi de carbon ai colesterolului provin din grupe metil, iar ceilalți 12 din grupa carboxil a acidului acetic (K. Bloch; J. W. Cornforth, 1952—56).



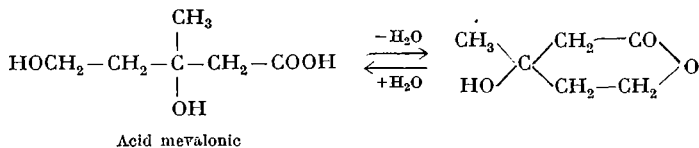
Unul din intermediarii între acidul acetic și colesterol, în sinteza biochimică a acestuia, este *squalenul* (pag. 857) (R.B. Woodward și K. Bloch, 1953) sau un compus de aproape înrudit cu acesta. Prin aceeași tehnică a atomilor marcați s-a putut dovedi că atomii de carbon ai catenei squalenului provin alternativ din grupele metil și carboxil ale acidului acetic, cu inversarea principiului de construcție izopentanică la mijlocul moleculei (Cornforth, 1954).



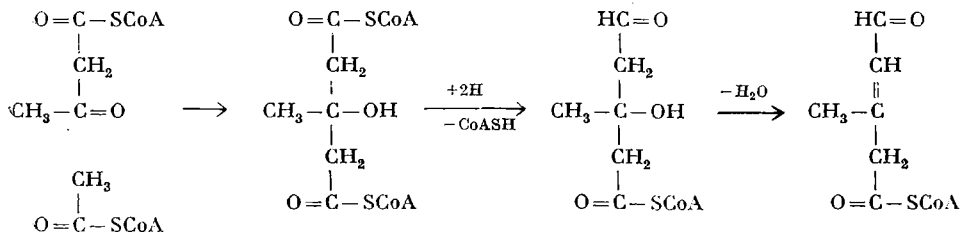
La ciclizarea squalenului se produce migrarea unei grupe metil, așa cum se arată mai jos, și se formează *lanosterolul*, un compus cu 30 atomi de carbon în moleculă, ce se clasifică formal printre triterpenoide (pag. 858) (dar se încadrează mai corect într-o clasă nouă a trimetilsteroidelor). S-a putut dovedi că în ficatul de șobolan se formează lanosterol, din acid acetic marcat, și că acest lanosterol este transformat apoi în colesterol (Bloch, 1956). Eliminarea celor trei grupe metil din lanosterol a putut fi efectuată și pe cale chimică.



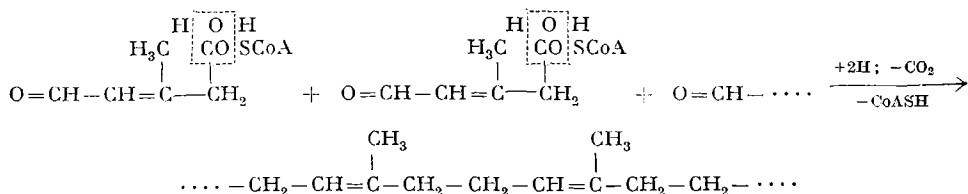
Cercetări noi (în amănuntul cărora nu putem intra) au condus la izolarea unui intermediar important al biosintezei steroidelor, acidului β, δ -dihidroxi- β -metil-valerianic, numit și *acid mevalonic*, respectiv lactona sa (K. Folkers, 1956):



Acest compus a fost întâi identificat ca factor de creștere al bacteriei *Lactobacillus acidophilus* și izolat din drojdie. Acidul mevalonic marcat, tratat cu extract de ficat de șobolan, este transformat cantitativ în colesterol, cu o viteză mai mare decât acidul acetic radioactiv. După F. Lynen (1957) intermediarul în sinteza politerpenoidelor nu este chiar acidul mevalonic, ci aldehida sa, sub forma combinației sale cu coenzima A (pag. 771). Aceasta se formează din acetil-coenzima A și aceto-acetil-coenzima A (I, pag. 671):



Prin autocondensarea enzimatică a acestui compus ia naștere catena poliisoprenică :



În modul acesta, vechiul „principiu al construcției isoprenice“ reînviat, este legat de procesele biochimice fundamentale, ciclul acidului citric și metabolismul grăsimilor.

2. HORMONI SEXUALI

Spre deosebire de steroli, cunoscuți din cele mai vechi timpuri ale chimiei organice, primul hormon sexual a fost descoperit abia în 1929 (v. pag. 895). Datorită importanțelor lor aplicații în medicină, hormonii sexuali au fost cercetați deosebit de intens, așa că, în 1936, toți hormonii sexuali erau izolați și structura lor cunoscută. Lucrările acestea au fost mult facilitate de cunoașterea definitivă a structurii sterolilor (1932) și de recunoașterea înrudirii dintre aceștia și hormonii sexuali. Spre deosebire de steroli, care sînt uneori ușor accesibili, hormonii sexuali apar, în organism, în concentrații extrem de mici.

Hormonii sexuali au fost descoperiți în urma experiențelor făcute asupra unor animale castrate, respectiv asupra unor animale în care castrarea era urmată de implantarea de glande luate de la animale de același sex sau de sex opus. S-a constatat mai tîrziu că extractele de gonade (testicule sau ovare) produc același efect ca implantarea de glande sexuale.

Sînt două tipuri de hormoni feminini : *oestrogeni* și *gestogeni* (reprezențați prin oestradiol, oestronă și oestriol, pe de o parte, și prin progesteronă, pe de altă parte), dar există un singur tip de hormon masculin sau *androgen* (testosterona, androsterona, dehidro-*epi*-androsterona). Oestradiolul (pag. 896) și testosterona (pag. 902) sînt hormonii primari produși de gonade ; ceilalți compuși menționați mai sus au activitate fiziologică mai redusă și sînt produși de transformare metabolică ai celor dintîi. Se cunoaște un singur gestogen, progesterona.

Producția hormonilor sexuali este stimulată de hormonii *gonadotropici*, cu structură proteică, produși de lobul anterior al hipofizei (pag. 449). Resecția totală sau parțială a lobului anterior oprește sau inhibă activitatea sexuală ; aceasta poate fi restabilită prin implantarea de țesut hipofizar sau prin injectarea de extracte hipofizare.

Se știe încă de mult că testiculele sînt glande cu secreție internă. La animalele infantile castrate, organele sexuale nu se dezvoltă ; după castrarea animalelor adulte, organele sexuale se atrofiază. Totodată dispar și caracterele sexuale secundare, cum sînt creșta și bărbia cocoșului, sau colorația frumoasă a pielii („haina de nuntă”) a anumitor pești. Dacă se injectează extract de testiculele unui animal castrat, organele sexuale se dezvoltă normal și apar caracterele

sexuale secundare. S-a tras de aici concluzia că testiculele produc un hormon care determină apariția caracterelor sexuale.

Creșterea crestei cocoșului a fost utilizată ca metodă cantitativă pentru dozarea concentrației hormonului masculin în diverse lichide biologice, sau pentru a compara între ele eficacitățile diversilor hormoni masculini. Pentru aceasta se injectează substanțele respective, în cantități exact controlate, unor claponi, și se determină, prin fotografiere și planimetrare, creșterea suprafeței crestei („testul crestei de cocoș”).

Hormonul produs de testicule se revarsă în sînge și apoi se elimină, modificat în parte, prin urină.

Prin ablația ovarelor și tratarea animalelor castrate cu extracte ovariene, s-a putut dovedi, mai demult, că ovarul produce hormoni.

Funcțiunea de secreție internă a ovarului se exercită în două faze consecutive, care se repetă la intervale regulate, în cicluri periodice. În prima fază a ciclului sexual, foliculul, organul generator al oului, produce un hormon care provoacă o dezvoltare și o înmulțire a celulelor de la suprafața mucoasei uterului, făcînd-o aptă pentru primirea oului. Totodată se produc și alte modificări cunoscute sub numele de oestrum. Hormonul folicular oestrogen este capabil să producă oestrum, cînd este injectat unui șoarece femelă infantil, căruia i s-au îndepărtat ovarele. Această reacție biologică servește pentru recunoșterea hormonului folicular în diferite extracte organice sau pentru stabilirea acțiunii oestrogene a substanțelor sintetice (testul lui Allen și Doisy).

După ce foliculul ajunge la maturitate și expulzează oul, el se transformă în corpul galben (corpus luteum), astfel numit din cauza marelui său conținut în carotină. Corpul galben produce un alt hormon (gestogen), sub a cărui influență mucoasa uterului continuă să se dezvolte, devenind aptă pentru adăpostirea oului fecundat. Funcțiunea hormonului corpului galben rezidă deci în pregătirea și conservarea sarcinii. Producția acestui hormon (progesterona) continuă în primele patru luni ale sarcinii. În lipsa lui sarcina încetează. Dacă nu are loc o fecundare a oului, producția hormonului corpului galben se oprește după aprox. 14 zile și o mare parte din mucoasa uterină este expulzată, în scurgerea menstruală. Apoi începe un nou ciclu sexual, prin dezvoltarea unui nou folicul.

Hormonul folicular guvernează, de asemenea, dezvoltarea normală a organelor genitale și apariția caracterelor sexuale secundare: forma corpului, creșterea părului, vocea, dezvoltarea glandelor mamare, starea psihică etc. Dacă lipsește hormonul folicular la vîrstă tînă, organele sexuale rămîn într-un stadiu infantil.

Dacă se injectează hormonul folicular unui animal castrat, se provoacă oestrum, după cum s-a spus mai sus. Dacă se injectează apoi, acestui animal, hormonul din corpus luteum, se realizează artificial un ciclu sexual complet.

Ca și în cazul hormonilor masculini, calea normală de excreție a hormonilor feminini este urina. În timpul sarcinii, producția de hormoni este mult mărită. Urina de iapă însărcinată este un material deosebit de bogat în hormoni foliculari (pînă la 10 mg la un litru) și servește la izolarea acestora.

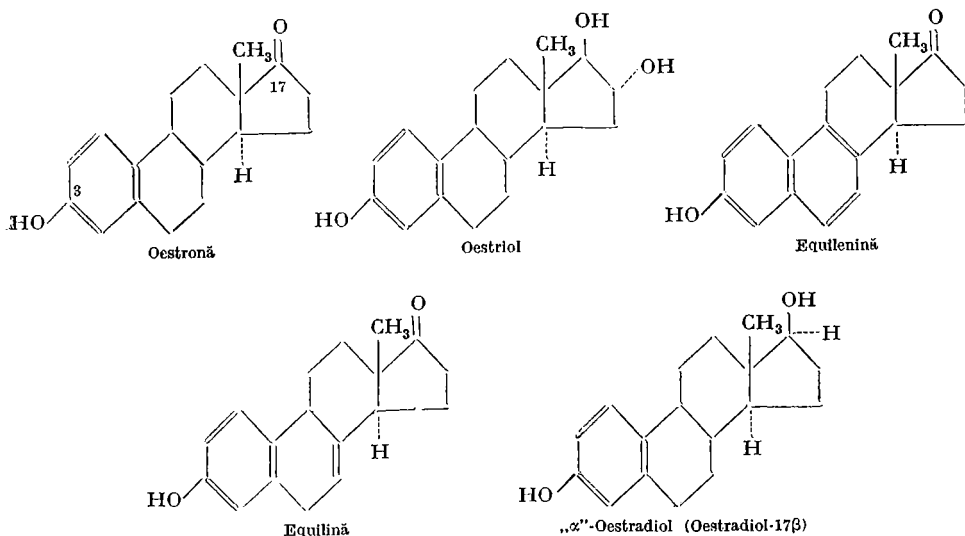
Deosebit de interesant este faptul că s-au izolat hormoni foliculari cristalizați și din materiale vegetale, anume: oestronă din uleiul de simbare de palmier (Butenandt) și oestriol din florile feminine ale salciei (Skarzynski). Se întîlnesc apoi substanțe cu efect oestrogen în cele mai variate materiale animale și vegetale, în bacterii și chiar în petrol. Identitatea lor cu hormonii naturali nu este însă dovedită și nu este întotdeauna probabilă.

S-a constatat că multe substanțe sintetice, cum sînt de ex. unii derivați ai stilbenului, au efect oestrogen. Efectul hormonului folicular nu este deci strict specific, cum este acela al hormonului din corpul galben.

Oestrogeni

În urma constatării că urina de femeie gravidă conține în concentrație mică, un oestrogen (A. Aschheim și B. Zondek, 1927), s-a izolat, din acest material, *oestrona* pură, cristalizată (de către A. Butenandt și simultan de către E. A. Doisy, 1929). Un al doilea hormon, cu efect

similar, dar mai slab, *oestriolul*, a fost identificat puțin timp mai târziu, tot în urina umană (de către C. F. Marrian, 1930). Din urina de iapă însărcinată au fost apoi izolați, cu ajutorul reactivului Girard T (I, pag. 563), în afară de oestronă, alți doi hormoni oestrogeni, mai săraci în hidrogen și mai puțin activi, *equilenina* și *equilina* (A. Girard, 1932). Toate aceste substanțe se caracterizează prin puncte de topire nete și sînt optic active (oestrona : p.t. 259°; $[\alpha]_D +170^\circ$):



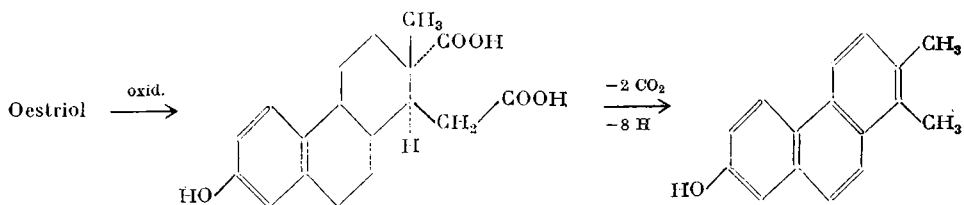
Oestrona se găsește în urină, în cea mai mare parte esterificată cu acid sulfuric; oestriolul se găsește cuplat cu acid glucuronic. Acidul oestriol-glucuronic este complet inactiv; acidul oestron-sulfuric are numai o activitate fiziologică redusă. S-ar părea că organismul se folosește de esterificarea acestor hormoni, ca de un mijloc de apărare împotriva acțiunii marilor cantități de hormoni produși în timpul sarcinii. În cursul operațiilor de izolare, esterii aceștia sînt înții supuși unei hidrolize acide, cu scopul liberării hormonilor.

Hormonii oestrogeni menționați mai sus, izolați din urină, sînt produși de degradare metabolică. Hormonul primar, mult mai activ decît oestrona, a fost izolat din ovare de scroafă (12 mg din 4 tone de ovare) și numit „α”-*oestradiol* (Doisy, 1936). Înainte de a fi fost izolat din ovare, oestradiolul a fost preparat din oestronă, prin hidrogenare catalitică (v. pag. 898). Mai târziu a fost identificat și în urină. (Oestradiolul-17β natural se topește la 178°; $[\alpha]_D +81^\circ$). Monobenzoatul oestradiolului (la grupa fenolică) se utilizează în terapie (Proginon B).

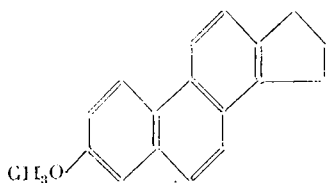
Structura hormonilor oestrogeni a fost stabilită, prin cercetări remarcabile, de către Butenandt (1932). Din formula moleculară a oestronei, $C_{18}H_{22}O_2$, și din faptul că această combinație conține trei legături duble (ceea ce s-a stabilit prin hidrogenare și prin determinarea refracției moleculare), rezultă că în molecula oestronei sînt conținute patru cicluri. S-a bănuț, de aceea, de la început, înrudirea ei cu steroidele.

Unul dintre atomii de oxigen ai oestronei aparține unei grupe cetonice celălalt unei grupe OH fenolice.

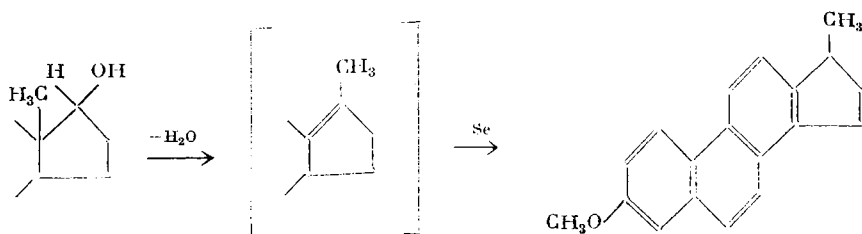
Oestriolul a fost transformat, prin eliminare de apă cu bisulfat de potasiu, în oestronă. De aici urmează că cele două combinații au un schelet identic. Prin topire cu KOH oestriolul dă un acid dicarboxilic, *acidul (+)-trans-marrianolic*, care, dehidrogenat cu seleniu, trece în hidroxi-dimetil-fenantren (totodată are loc și decarboxilare):



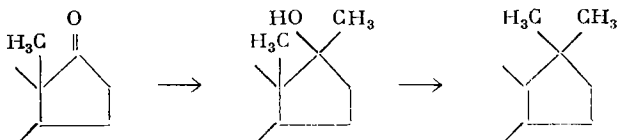
Prin metilarea grupei fenolice din oestronă și reducerea grupei CO până la CH_2 , după Kijner-Wolff, se obține desoxi-oestrona (ca eter metilic). Prin supunerea acestui produs unei dehidrogenări cu seleniu, se formează 3-metoxi-ciclopenteno-fenantrenul, cu formula de mai jos. De aici urmează, pe de o parte, că molecula conține patru cicluri, pe de altă parte, că grupa OH se află în poziția 3, la fel ca în celelalte steroide.



După cum se vede, în cursul dehidrogenării de mai sus, cu seleniu, grupa CH_3 din poziția 13 se elimină. La dehidrogenarea dihidro-oestronei (oestradiolul), această grupă metil migrează însă în poziția 17, printr-o transpoziție Wagner-Meerwein, obținându-se un derivat al 3-metoxi-ciclopenteno-fenantrenului, metilat în nucleul ciclopentanic:



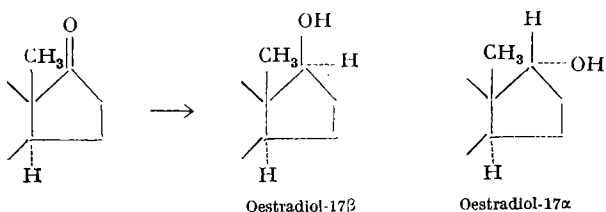
Dacă se tratează eterul metilic al oestronei (și la fel al equilinei sau al equileninei) întâi cu iodură de metil-magneziu și se dehidrogenează apoi alcoolul terțiar obținut, cu seleniu, se obține dimetil-derivatul 3-metoxi-ciclopenteno-fenantrenului (J. W. Cook):



După cum se vede, în reacțiile de dehidrogenare cu seleniu, grupa metil angulară, legată de C¹³, se mută la C¹⁷, în locul ocupat înainte de grupa cetonică. Caracterul fenolic al hormonilor oestrogeni dovedește că inelul A este aromatic (iar în cazul equileninei, că inelele A și B sînt naftalinice). În consecință, metilul angular de la C¹⁰, prezent în toate celelalte steroide, lipsește în oestrogeni; la fel lipsește și catena laterală legată de C¹⁷.

Inelele C/D sînt legate *trans*, căci prin deschiderea inelului D se formează acidul (+)-*trans*-marrianolic (pag. 897); așadar, metilul de la C¹³ are orientare β, iar hidrogenul de la C¹⁴ are orientare α, ca în steroide.

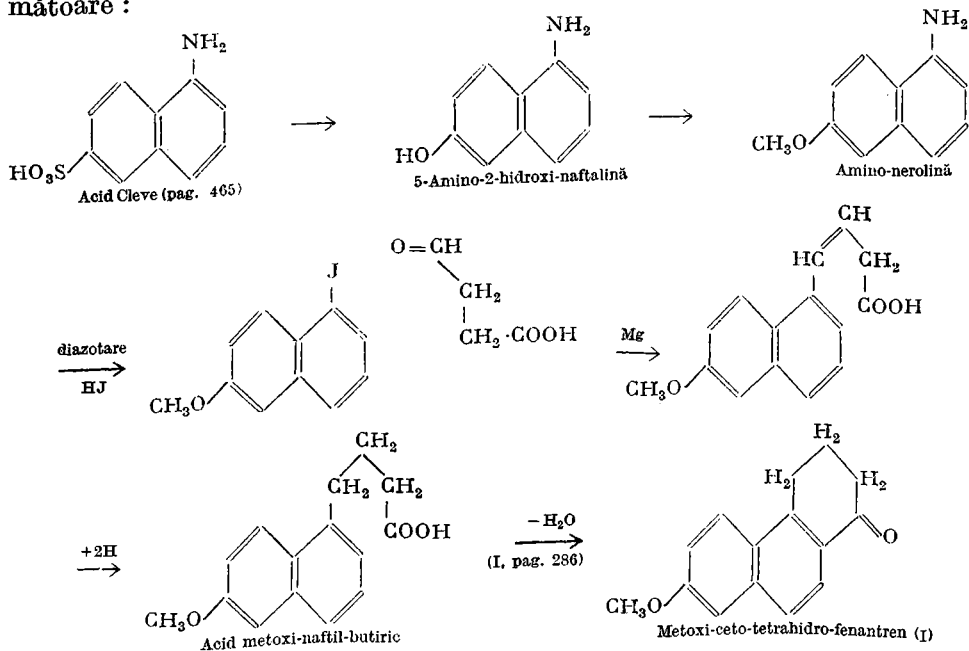
Prin hidrogenarea grupei cetonice a oestronei se obțin cei doi oestradioli epimeri 17α și 17β (numiți înainte de stabilirea nomenclaturii generale din clasa steroidelor, „β”-oestradiol, respectiv „α”-oestradiol; v. nomenclatura pag. 875):



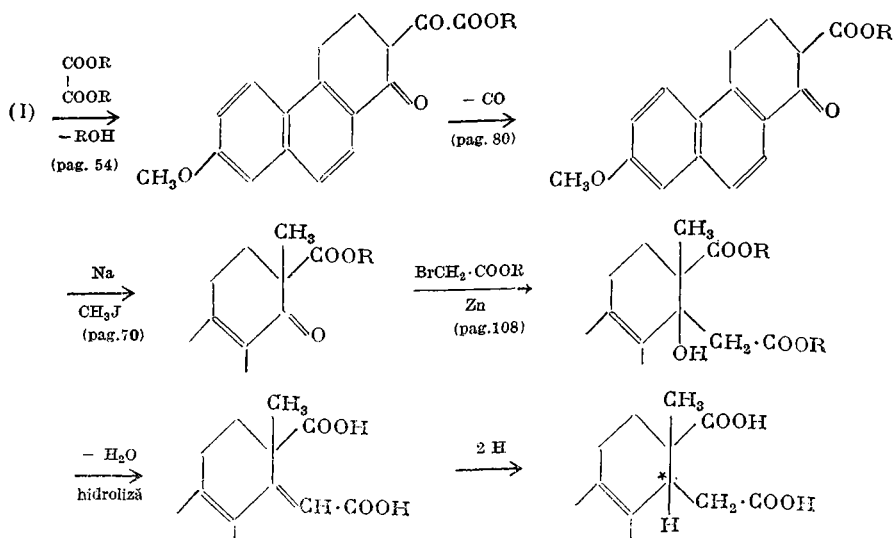
Dacă se efectuează hidrogenarea în mediu bazic, sau cu hidrură de litiu-aluminiu, se formează aproape numai oestradiolul-17β, identic cu hormonul oestrogen natural din ovare. Activitatea oestrogenă a oestradiolului-17α este de 40 de ori mai mică decât a epimerului său.

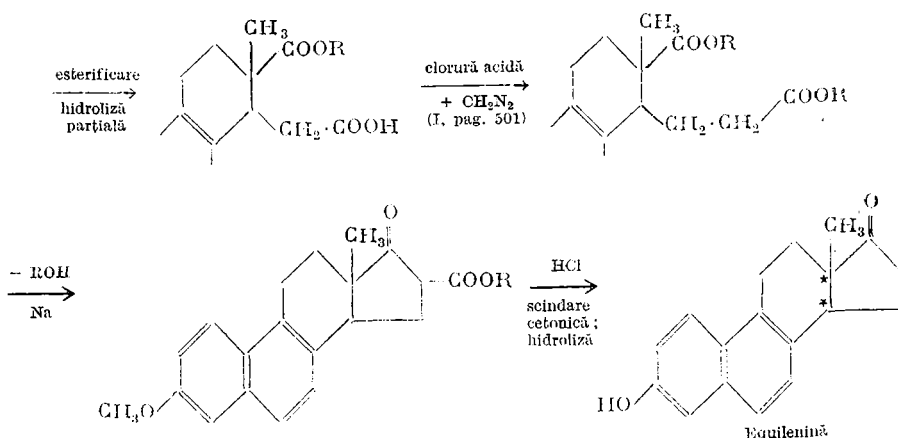
Sinteze totale. Equilenina este primul produs natural din clasa steroidelor, care a fost obținut prin sinteză totală. Această sinteză, realizată de W. E. Bachmann (1939), pornește de la o metoxi-cetonă a tetrahidro-

fenantrenului (I), sintetizată mai de mult de Butenandt, pe calea următoare :



Sinteza lui Bachmann pornește de la această cetonă (I) cu schelet fenantrenic; ea se condensează întâi, în prezența sodiului, cu esterul acidului oxalic și se transformă apoi în modul următor ($R = \text{CH}_3$):





Equilenina conține doi atomi de carbon asimetrici; există deci patru antipozii optici ai acestei combinații formind doi racemici. Pentru obținerea acestora, acidul dicarboxilic saturat (însemnat cu o steluță) a fost separat în doi izomeri *cis* și *trans*. Fiecare dintre ei a fost apoi prelucrat separat. Din izomerul cu configurația *trans*, s-a obținut (\pm)-equilenina; din izomerul *cis*, s-a obținut (\pm)-izoequilenina. Fiecare dintre acești racemici a fost scindat, prin esterificare cu acidul (-)-mentoxiacetic, în antipozii optici, care au fost obținuți astfel în stare pură. Unul dintre ei (+)-equilenina, este identic cu produsul natural.

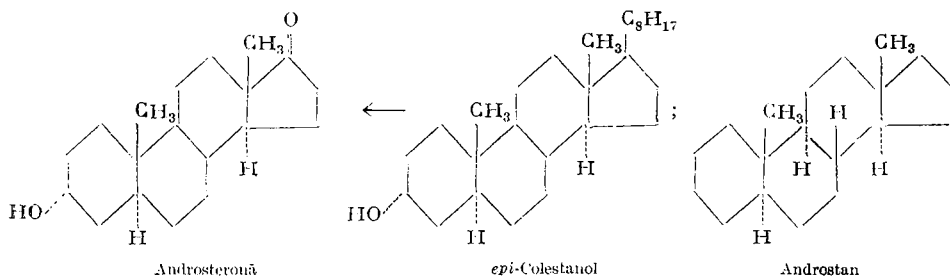
Equilenina a mai fost sintetizată de W. S. Johnson (1945—1950), iar (\pm)-izoequilenina, printr-o metodă ingenioasă dar neaplicabilă la produsul natural, de R. Robinson (1938—1945). Un izomer al oestronei, numit *oestronă a*, a fost sintetizat de Bachmann (1942); în sfârșit sinteza totală a oestronei naturale a fost realizată de Anner și K. Miescher (1948).

Androgeni

Androsterona, C₁₉H₃₀O₂, p.t. 183°, [α]_D +94°, a fost izolată prima oară din urină (15 mg androsteronă cristalizată, din 15 000 l urină) de Butenandt (1931). Comportarea substanței este aceea a unei hidroxi-cetone, iar formula moleculară indică prezența a patru cicluri. Pe baza acestor date (obținute în momentul când nu fuseseră izolate încă decât 25 mg de substanță) și a înrudirii bănuite cu hormonii oestrogeni, Butenandt (1932) a sugerat formula de structură exactă a androsteronei (fără detalii stereochemice).

Formula aceasta a fost confirmată prin sinteza parțială a androsteronei, realizată prin oxidarea, cu acid cromic, a *epi*-colestanolului (pag. 879), protejat prin acetilare la grupa hidroxil de la C³; se obține

(cu randament foarte mic) acetatul androsteronei și din el, prin saponificare, androsterona (Ruzicka, 1934) :

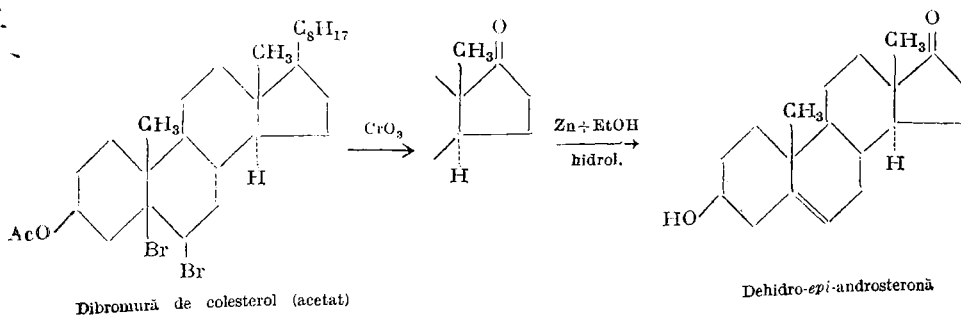


Din această sinteză rezultă că hidrocarbura de bază a androsteronei, *androstanul*, are configurația colestanolului (pag. 878) și face deci parte din seria *alo* (inele A/B *trans*, B/C *trans*, C/D *trans*); grupa HO de la C³ are orientarea α , opusă aceleia din colesterol (pag. 878), dar aceeași ca în acidul colic (pag. 881).

Prin aplicarea oxidării cu acid cronic la acetatul colestanolului se obține în mod similar *epi-androsterona* (C³- β). Aceasta are o activitate androgenă de cca. șapte ori mai mică decât androsterona. Oxidați cu acid cronic, acetatii coprostanolului și *epi*-coprostanolului (pag. 880) dau ceilalți doi stereoisomeri ai androsteronei, cu scheletul coprostanolului (pag. 878), ambii fără activitate androgenă în testul crestei de cocoș.

Dehidro-epi-androsterona, C₁₉H₂₈O₂, un alt hormon androgen, a fost de asemenea izolat din urină (Butenandt, 1934). Compusul acesta diferă de androsteronă prin prezența unei duble legături C⁵-C⁶ și configurația β a grupei HO de la C³. Activitatea androgenă este de două ori mai mică decât a androsteronei.

Formula dehidro-*epi*-androsteronei rezultă din faptul că acest compus se formează la oxidarea cu acid cronic a dibromurii de colesterol acetilată la grupa OH (pag. 880) și eliminarea bromului cu zinc și etanol (Butenandt; Ruzicka, 1935) :

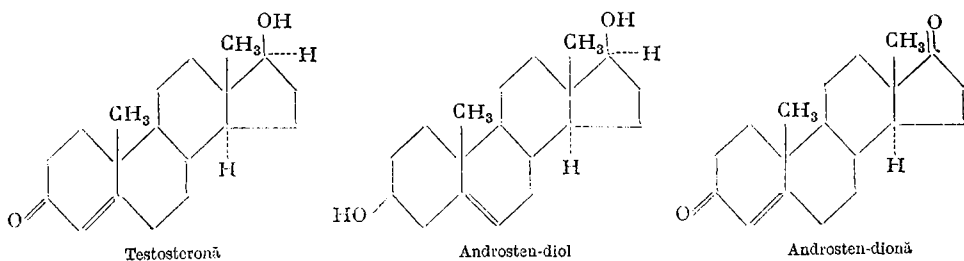


Cu tot randamentul mic al acestei reacții (cca. 6%), ea este totuși calea cea mai avantajoasă pentru obținerea dehidro-*epi*-androsteronei, care servește ca materie primă în mai multe sinteze (v. pag. 904).

Testosterona, $C_{19}H_{28}O_2$, p.t. 155° , $[\alpha]_D +109^\circ$. Prin încercări biologice comparative s-a stabilit că extractele de testicule conțin o substanță cu activitate androgenă mai puternică decât androsterona. Pe de altă parte, s-a observat că extractul testicular își pierde complet activitatea androgenă când este încălzit cu alcalii, în timp ce hormonii androgeni, izolați din urină, nu sînt modificați de alcalii. S-a dedus de aici că hormonul conținut în țesutul testicular este diferit de hormonul izolat din urină, care, întocmai ca și în cazul oestrogenilor este un produs de transformare metabolică al hormonului primar.

Hormonul din testicule a fost izolat în stare pură cristalizat, de E. Laqueur (1935) (10 mg hormon din 100 kg țesut testicular) și numit *testosteronă*. Testosterona este de 7 — 10 ori mai activă decât androsterona.

Structura testosteronei a fost stabilită pe baza relațiilor ei cu dehidro-*epi*-androsterona. Sînt mai multe căi prin care acest compus poate fi transformat în testosteronă. O primă cale (Butenandt; Ruzicka, 1935) constă în hidrogenarea 3-acetatului de dehidro-*epi*-androsteronă la 3-acetatul de androsten-diol-(3β - 17β - Δ^5), benzoilarea grupei 17β -OH, hidroliza grupei acetil de la 3β -OH, oxidarea acestei grupe cu CrO_3 (însotită de deplasarea dublei legături la Δ^4 ; comparați cu pag. 880) și îndepărtarea grupei benzoil.



O altă metodă pornește de la *androsten-dionă*, un compus care se obține ușor din dehidro-*epi*-androsteronă, prin oxidare după Oppenauer (I, pag. 566). Androsten-diona se reduce selectiv la HO—C¹⁷, prin metoda Meerwein-Ponndorf-Verley (cu terț-butoxid de aluminiu și alcool butilic secundar) dînd testosteronă (Miescher, 1939). Cea mai simplă cale pentru a transforma dehidro-*epi*-androsterona, în testosteronă, este cea biochimică: oxidare la androsten-dionă, prin agitare cu drojdie și oxigen și reducerea acestei dicetone la testosteronă, cu drojdie în condiții de fermentație. Cele două operații pot fi efectuate și într-o singură fază (rand. 81%) (Mamoli, 1938). Despre sinteza totală a testosteronei, v. pag. 889.

Testosterona poate fi transformată în numeroși derivați, între alții în hormonii oestrogeni : oestradiol, (+)-oestronă și (+)-equilenină. Din urină și din extractul testicular au fost izolați și alți câțiva compuși cu activitate androgenă slabă, ce nu prezintă un interes deosebit. Testosterona se utilizează în medicină, sub forma propionatului—C¹⁷.

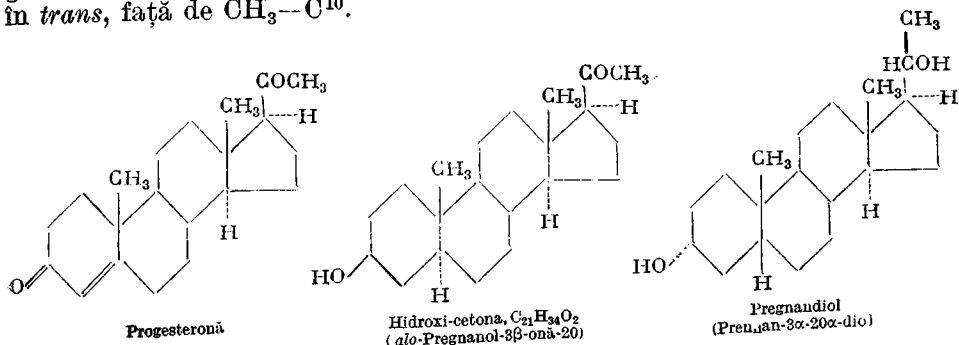
Gestogeni

În urma unor cercetări biologice (Corner și Allen, 1928) care au dovedit prezența unui hormon gestogen în corpus luteum (v. pag. 895), s-a procedat la izolarea acestui hormon. Această izolare, deosebit de grea, a fost realizată aproape simultan de către patru grupe de cercetători (A. Butenandt ; W. M. Allen ; H. K. Slotta și A. Wettstein, 1934). Una din aceste grupe a prelucrat extractul obținut din ovarele a 50 000 scroafe, din care s-au obținut 20 mg progesteronă cristalizată.

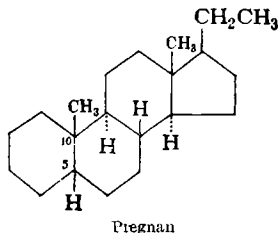
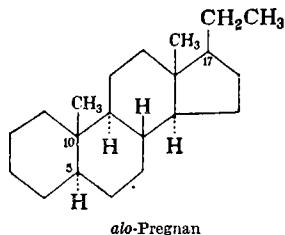
Progesterona, C₂₁H₃₀O₂, cristalizează în două forme polimorfe, p.t. 128° și 122°, [α]_D +192°, ambele la fel de active. Progesterona are însușirile unei dicetone mononesaturate. Din spectrul de absorbție (λ_{max} la 2500 Å) rezultă că dubla legătură este conjugată cu una din grupele CO, iar cercetarea cristalelor cu raze X indică o structură steroidă. Formula progesteronei (propusă de Slotta, 1934) a fost dovedită (Butenandt, 1934) prin sinteză parțială.

Împreună cu progesterona a fost izolată, din ovare, o *hidroxi-cetonă saturată*, C₂₁H₃₄O₂, fără activitate fiziologică (*alo-pregnanol-3 β -onă-20*). Această cetonă a fost izolată și din urină. Tot din urină de femeie gravidă a mai fost izolat un diol saturat inactiv, *pregnandiolum*, C₂₁H₃₆O₂ (Marrian, 1929 ; Butenandt, 1930). Pregnandiolum este un produs de transformare metabolică a progesteronei, căci el dispăre din urină în momentul când producția de progesteronă din ovare încetează.

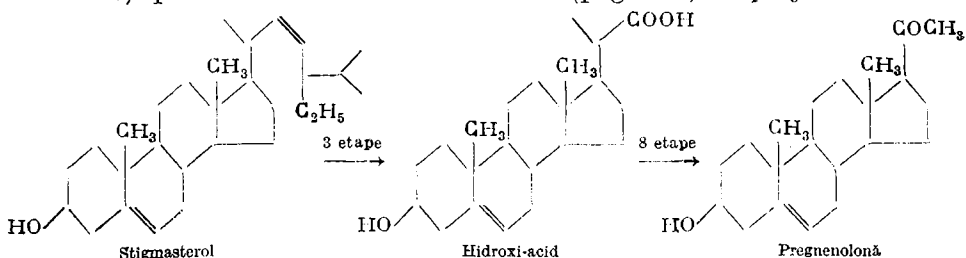
Hidroxi-cetona saturată și pregnandiolum, menționați mai sus, dau prin oxidare două dicetone izomere. Acestea se deosebesc prin configurația atomului C⁵. S-a dedus de aici că hidroxi-cetona C₂₁H₃₄O₂ și pregnandiolum provin ambii din progesteronă, prin hidrogenare biologică, adăugarea hidrogenului putîndu-se face astfel încît H—C⁵ să apară odată în *cis*, altă dată în *trans*, față de CH₃—C¹⁰.



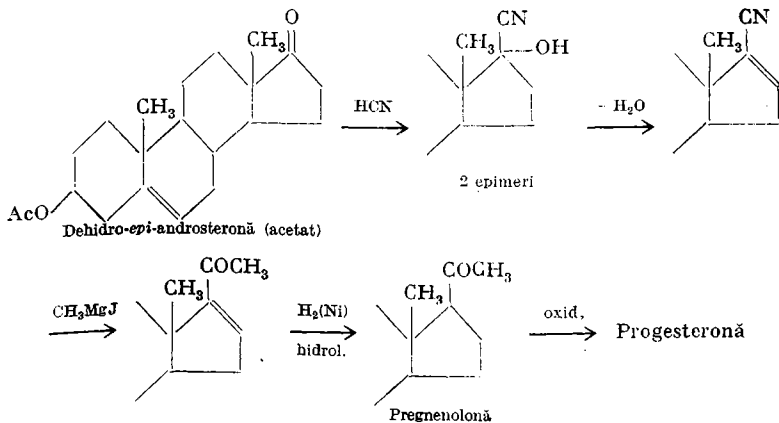
Cele două hidrocarburi de bază ale acestor compuși sînt deci *alo-pregnanul* și *pregnanul*, corespunzînd colestanolului și coprostanului (pag. 878).



Sinteze parțiale. O primă sinteză a progesteronei a fost efectuată pornindu-se de la *stigmaterol* (pag. 889). Acesta adăunează brom la dubla legătură din nucleul B; prin ozonizarea dibromurii obținute (acetalată la HO—C³), eliminarea bromului (cu zinc și etanol) și a grupei acetil (prin hidroliză) se obține un hidroxi-acid nesaturat (acidul 3β-hidroxi-Δ⁵-bisanor-colenic). Acesta a fost transformat (după protejarea grupelor oxidabile) prin metoda Barbier-Wieland (pag. 884) în *pregnenolonă* :



Pregnenolona a fost apoi oxidată prin diferite metode (cu deplasarea dublei legături, v. pag. 880) dînd progesteronă (Butenandt, 1934; E. Fernholz, 1934; L. V. Oppenauer, 1937). Un interes deosebit prezintă o sinteză pornind de la dehidro-*epi*-androsteronă, fiindcă acest compus se poate obține din colesterolul ușor accesibil (pag. 901) (Butenandt, 1938) :



Progesterona își exercită activitatea gestogenă numai în doze mult mai mari decât ceilalți hormoni sexuali. O altă deosebire constă în specificitatea ei mult mai pronunțată; nici unul din compuși cu structură asemănătoare cu a progesteronei, izolați din ovare sau urină, nu posedă activitate gestogenă. În schimb unii derivați sintetici înrudiți sint dotați cu o astfel de activitate, de ex. Δ^{11} -progesterona (de trei ori mai activă), 17α -etinil-testosterona (obținută din dehidro-*epi*-androsteronă și acetilenă, v. pag. 806) (mult mai activă, pe cale bucală, decât progesterona) și 19-nor-progesterona (fără metil la C¹⁰) (la fel de activă ca progesterona).

Progesterona este sintetizată, de organism, din colesterol. După ingestie de colesterol marcat cu deuteriu, s-a găsit, în urina unei femei gravide, pregnandiol deuterat. Pregnandiolul este conținut în urină sub forma compusului cuplat cu acid glucuronic (pag. 223).

3. HORMONI ADRENOCORTICALI

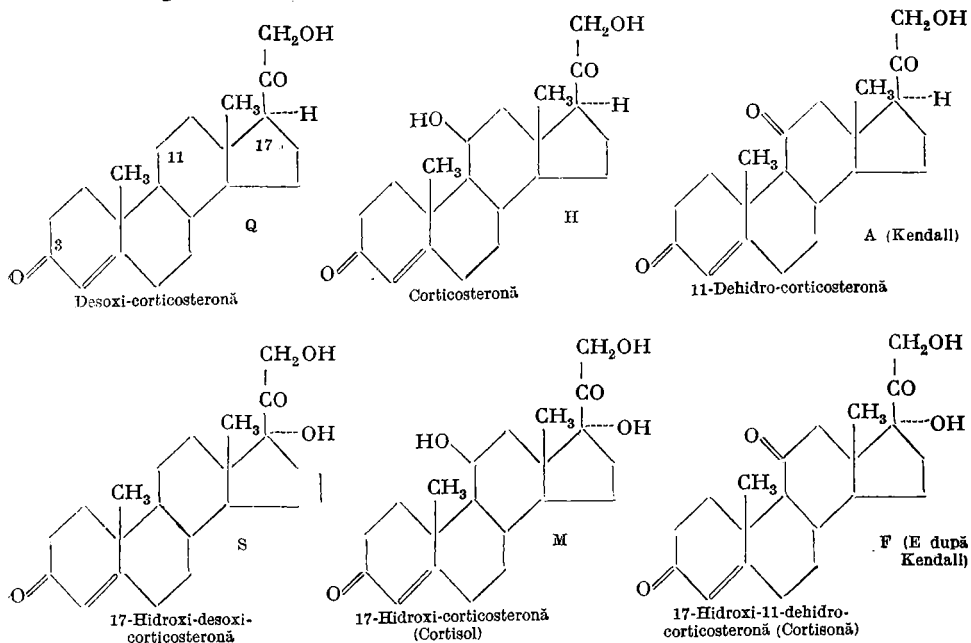
Glandele cu secreție internă, numite capsule suprarenale (glande adrenale), posedă două regiuni cu funcție distinctă: măduva, care secretă adrenalina (pag. 360) și scoarța sau cortexul, care secretă un amestec de hormoni indispensabili vieții. Îndepărtarea glandelor suprarenale, la șobolan, ciine, cobai etc. este urmată de moartea animalului, după puține zile. Maladia lui Addison, datorită unei producții insuficiente de hormoni adrenocorticali, de obicei în urma unei infecții tuberculoase, se manifestă, între altele, prin modificări în metabolismul hidraților de carbon și al proteinelor, tulburări în bilanțul electroliților și al apei în întreg organismul (scăderea conținutului în sodiu și creșterea conținutului în potasiu), creșterea ureei în sânge, slăbiciune musculară și pigmentarea pielii în părțile expuse luminii. Prin injectarea periodică de extracte adrenocorticale, animalele lipsite de capsule suprarenale pot fi menținute în viață un timp indefinit. Acesta este unul din „testurile” utilizate pentru determinarea activității adrenocorticale a unei substanțe sau a unui extract.

Producția de hormoni adrenocorticali este stimulată de hormonul adrenocorticotropic (ACTH), secretat de lobul anterior al hipofizei (pag. 449).

S-a crezut la început că extractele de cortex suprarenal conțin un singur hormon, *cortina*. Prin folosirea unor metode eficiente de separare a fost posibil să se izoleze pînă acum, din aceste extracte, 30 substanțe cristalizate cu structură steroidă și câteva substanțe din alte clase. Metodele folosite, care trebuie să țină seamă de sensibilitatea acestor compuși față de agenții chimici, cuprind separarea cetonelor de compuși necetonici cu reactivul Girard-Săndulescu T și cromatografierea acetatilor. Porțiunea amorfă, rămasă după izolarea compusilor cristalizați, mai posedă activitate fiziologică puternică, datorită unor compuși încă neidentificați.

Cercetarea extractelor adrenocorticale a fost începută, în 1935, simultan de trei grupe de cercetători, conduse de T. Reichstein, A. C. Kendall și O. Wintersteiner cu J. Pfiffner. Fiecare din aceste grupe a desemnat substanțele izolate prin litere. Indicațiile folosite în cele ce urmează sînt cele introduse de Reichstein (afară de câteva excepții). Mai tîrziu s-au dat nume onora dintre compuși mai importanți. Astfel compusul E al lui Kendall, identic cu compusul F al lui Reichstein, a fost numit cortisonă.

Compuși cu activitate adrenocorticală. Din cei 30 compuși izolați din extractul adrenocortical, numai 7 au proprietatea de a menține în viață animale cu glandele suprarenale extirpate.



Cel de al șaptelea hormon, izolat recent (1954) din glanda suprarenală, *aldosterona* are o structură analogă cu a corticosteronei, de care se deosebește prin aceea că metilul angular, legat de C¹³, este înlocuit printr-o grupă aldehydică, CHO.

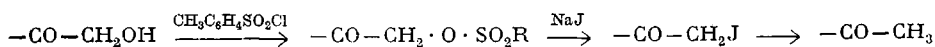
Toți acești compuși posedă o grupă cetonică la C³ și o dublă legătură C⁴—C⁵, la fel ca testosterona și progesterona. Toți compușii posedă o grupă cetolică, —CO—CH₂OH, în poziția 17β. Compușii din rîndul de formule scris întii diferă între ei prin gradul de oxidare la C¹¹; la fel și cei din rîndul de jos. Aceștia conțin, în poziția 17α, o grupă HO care lipsește primilor.

Grupa HO de la C¹¹ are, în steroidele naturale care posedă această grupă, orientarea β. Avînd aceeași orientare ca metilul angular vecin, ea este puternic împiedicată steric. De aceea, această grupă nu poate fi acetilată, în timp ce epimerii (sintetici) cu HO—C¹¹-α se acetilează ușor. Pe de altă parte, steroidele cu HO—C¹¹-β elimină ușor apă sub acțiunea acizilor (eliminare *trans*, cu formarea unei duble legături C⁹—C¹¹), în timp ce epimerii α se deshidratează numai în condiții forțate. Grupa CO de la C¹¹ nu reacționează cu hidroxilamina, nici cu hidrazina.

Cei patru hormoni corticali cu oxigen la C¹¹ acționează asupra metabolismului hidraților de carbon (hormoni gluco-corticoizi), mărind concentrația glucozei în sînge (efect antagonist insulinei). Cea mai eficace, în această

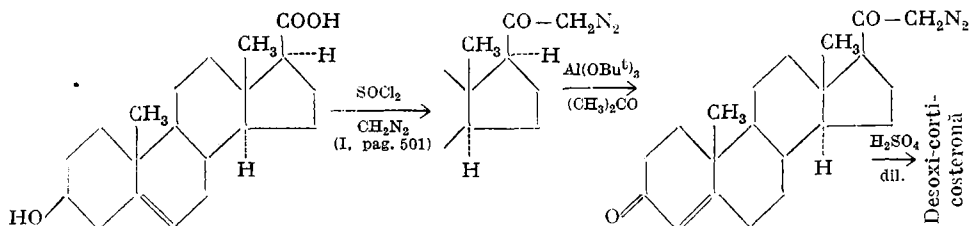
direcție, este cortisona, care în afară de aceasta mai este utilizată în combaterea artritei reumatice acute și a altor afecțiuni. Hormonii fără oxigen la C¹¹ reglează bilanțul substanțelor minerale și al apei în organism (hormoni mineralo-corticoizi). Aceeași acțiune, deosebit de intensă, o are și aldosterona.

Desoxi-corticosterona (substanța Q), p.t. 142°, $[\alpha]_D +178^\circ$, a fost transformată în progesteronă (pag. 903) prin următoarea succesiune de reacții (Reichstein, 1940) :



Invers, desoxi-corticosterona se formează cu randament mic, din progesteronă, prin oxidare cu tetraacetat de plumb. Prin aceste reacții, structura desoxi-corticosteronei este exact determinată.

Desoxi-corticosterona a fost sintetizată (încă înainte de a fi fost găsită în extractul adreno-cortical; Reichstein, 1937), pornindu-se de la acidul 3β-hidroxi-Δ⁵-etiocolenic (acetilat la HO—C³) :

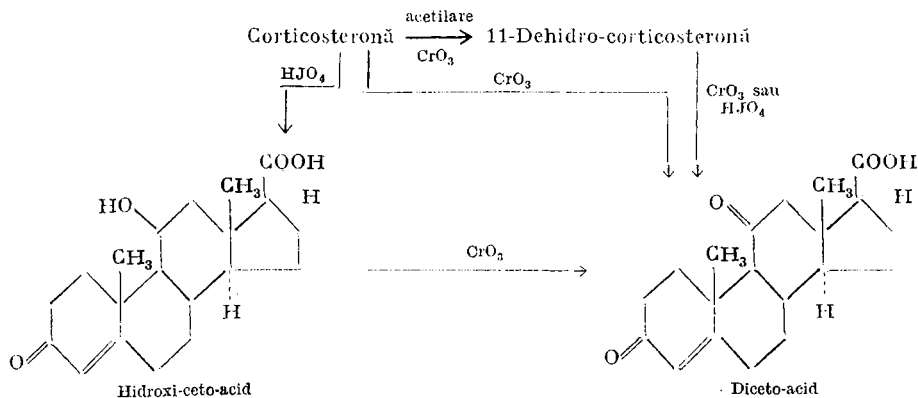


Metoda aceasta pentru sinteza catenei laterale cetolice are aplicații generale. Desoxi-corticosterona reduce soluția alcalică de argint la rece (reacție caracteristică pentru grupa cetolică). Ca și ceilalți compuși din această clasă, desoxi-corticosterona este descompusă de alcalii.

Desoxi-corticosterona este utilizată ca medicament, sub forma acetatului la HO—C²¹ (DOCA).

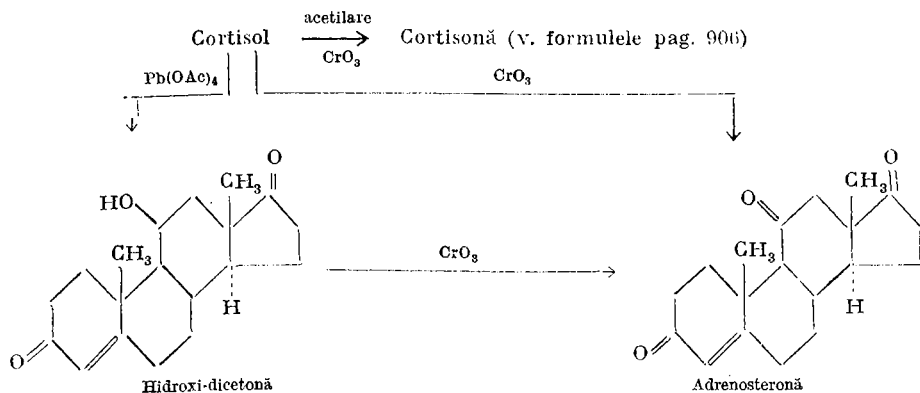
Corticosterona (substanța H) p.t. 182°, $[\alpha]_D +223^\circ$, prima substanță cu activitate biologică izolată din extractul adrenocortical (Reichstein; Kendall, 1937), posedă trei grupe HO, dintre care însă numai una (HO—C²¹) este acetilabilă. Acetil-derivatul obținut, oxidat în condiții blinde, cu CrO₃, dă acetatul 11-dehidro-corticosteronei (substanța A, Kendall, v. formula mai sus). Corticosterona și 11-dehidro-corticosterona reduc soluția alcalică de argint. Grupa cetolică în corticosteronă a fost pusă în evidență și prin oxidare cu acid periodic (pag. 226), care rupe catena cu formare de formaldehidă și un hidroxi-ceto-acid; acest acid trece, prin

oxidare cu CrO_3 , într-un diceto-acid, care se obține și direct din corticosteronă (precum și din 11-dehidro-corticosteronă) sub acțiunea aceluiași agent oxidant :



Prin hidrogenare, corticosterona trece în derivați cu scheletul *alo-pregnanului*; aceștia au fost transformați în *alo-pregnan*.

Cortisona (substanța F a lui Reichstein ; substanța E a lui Kendall), p.t. 215° , $[\alpha]_D +209^\circ$, dă prin oxidare o tricetonă, *adrenosterona*, același compus care se obține și din *cortisol* (substanța M) prin următoarele reacții :



Datorită importanței terapeutice excepționale a cortisonului, sintezele parțiale ale acestei substanțe greu accesibile au fost studiate deosebit de intens. Cele două mari dificultăți întimpinate sînt : introducerea oxigenului la C^{11} și a hidroxilului- α la C^{17} . Aceste probleme au fost rezolvate

prin metode ingenioase și uneori complicate¹⁾. Ca materii prime servesc steroide nesaturate $\Delta^{11(12)}$ sau $\Delta^{11(9)}$, obținute din acizii biliari sau din ergosterol. De asemenea au fost realizate sinteze parțiale ale cortisonei, pornind de la steroide naturale cu OH la C¹¹, cum este *sarmentogenina*, sau cu o grupă CO la C¹², cum este *hecogenina*. Interesantă este, în sfârșit, o metodă pentru introducerea oxigenului la C¹¹, în diferite steroide, prin oxidare biochimică. Aceasta se realizează fie prin perfuzia glandelor adrenale izolate, cu materialul supus oxidării, fie prin incubarea sa cu homogenate de glande adrenale (G. Pineus, 1949) sau cu diferite tulpini de *Streptomyces* și de *Aspergillus*.

Printre cei 23 compuși *inactivi*, izolați din extracte adrenocorticale, se numără colesterolul, (+)-oestrone și trei compuși C₁₉ (fără catenă laterală la C¹⁷), printre care și adrenosterona. Ceilalți 18 compuși (dintre care face parte și progesterona) sînt steroide C₂₁ (și au deci același schelet ca substanțele active); majoritatea acestora au un schelet de *alo-pregnan*. Compușii de acest tip sînt produși de reducere, iar compușii din grupa C₁₉ sînt produși de oxidare ai hormonilor cu activitate adrenocorticală.

Androsterona, dehidro-*epi*-androsterona și alți compuși din grupa C₁₉, izolați din urină (pag. 900), provin, la femei, din compuși adrenocorticali, la bărbați în parte din compuși adrenocorticali, în parte din testosteronă, prin oxidare.

4. GLICOZIDE CARDIOTONICE, VENINUL BROAȘTEI RÎIOASE, SAPONINE

Glicozide cardiotonice. Sub acest nume se cuprind vreo 50 de compuși de origine vegetală, caracterizați printr-o puternică acțiune asupra mușchilor inimii. Plantele producătoare de glicozide cardiotonice fac parte din familiile *apocinaceelor*, *liliaceelor*, *ranunculaceelor* și *scrofulariaceelor*, crescînd în diverse regiuni ale globului. Compușii cu cea mai mare valoare terapeutică se extrag din plante aparținînd diferitelor genuri de *Digitalis*, cum sînt *Digitalis lanata* și degețelul roșu (*Digitalis purpurea*) crescînd în țara noastră. Mărgăritărele (*Convallaria majalis*) conține de asemenea o glicozidă cardi tonică.

Administrare în doze mici, în cazuri de insuficiență cardiacă, glicozidele cardiotonice produc o descreștere a frecvenței și o creștere a intensității bătăilor inimii; în doze mai mari produc oprirea inimii în sistolă. Unele glicozide cardiotonice, sau mai exact extracte conținînd aceste substanțe, au fost utilizate de indigenii din Africa și Malaezia ca otrăvuri pentru săgeți și de diferite popoare primitive ca otrăvuri în „judecata lui Dumnezeu”.

Glicozidele cardiotonice dau prin hidroliză acidă sau enzimatică zaharuri și agliconi cu structură steroidică; cei din urmă sînt numiți *genine*. Acțiunea cardi tonică este determinată în primul rînd de natura agliconilor, și anume de catenă laterală lactonică a acestora, dar ea nu este independentă de natura componentei zaharice; agliconii liberi sînt otrăvuri puternice, fără valoare terapeutică.

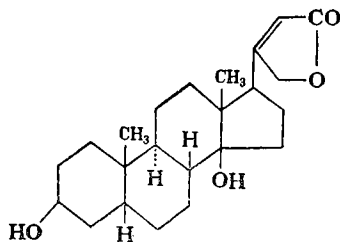
¹⁾ Pentru amănunte v. E. Giorănescu, Medicamente de sinteză, pag. 423.

După izolarea primei glicozide cristalizate (digitalina) în stare relativ pură (Nativelle, 1869), structura glicozidelor cardiotonice a fost cercetată între alții de A. Windaus, W. A. Jacobs, A. Stoll, R. Tschesche, T. Reichstein și R. E. Marker. Glicozidele se extrag din plante cu metanol sau etanol de 70%. Aceeași plantă conține de obicei mai multe glicozide înrudite. Din cauza mării lor sensibilități față de acizi, baze și enzime, multe dintre glicozidele izolate la începutul studiului acestor compuși erau, în realitate, produși de hidroliză parțială sau de deshidratare a glicozidei originale.

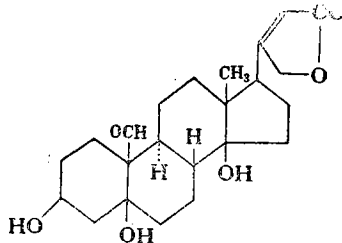
Cu excepția D-glucozei și L-ramnozei, de răspîndire universală, monozaharidele izolate din glicozidele cardiotonice sînt 6-desoxi- sau 2,6-didesoxi-hexoze (v. pag. 248), nemaiîntîlnite în natură. În numeroase cazuri, aceste zaharuri sînt legate între ele ca di- sau trizaharide. Aceeași genină poate apărea în mai multe glicozide naturale.

Din *Digitalis lanata* au fost izolate trei glicozide, numite *digilanide A, B și C*. Genina celei dintîi este *digitoxigenina*, a celei de-a doua *gitoxigenina*, a celei de-a treia *digoxigenina*. (Cele trei glicozide obținute înainte din această plantă, *digitoxina*, *gitoxina* și *digoxina* s-au dovedit a fi produși de degradare parțială, rezultați din cele trei digilanide prin pierderea hidrolitică a cîte unei molecule de acid acetic și de glucoză; M. Stoll, 1933). Cele trei glicozide din *Strophanthus kombé*, *k-strofantozida*, *k-strofantina-β* și *cimarina* dau toate, prin hidroliză, aceeași genină, *strofantidina*, alături de o trizaharidă compusă din α-D-glucoză, β-D-glucoză și D-cimaroză (o 2,6-didesoxi-hexoză metilată la HO—C³). Din *ouabaină* se obține *ouabagenina*, alături de ramnoză etc.

Geninele tipice din această grupă corespund, în cea mai mare parte, formulei C₂₃H₃₄O₄₋₈ și diferă deci între ele prin numărul grupelor HO alcoolice. Se cunosc structurile mai multor genine. Cea mai simplă dintre ele este *digitoxigenina*. Aceasta posedă același schelet de carbon ca un acid biliar (pag. 877), dar conține un atom de carbon mai puțin în catena laterală. Inelele A/B sînt legate *cis*, iar inelele B/C *trans*, ca în coprostanol (pag. 878). Spre deosebire de steroli, inelele C/D sînt legate *cis*, așa încît grupa OH caracteristică, din poziția 14, are orientare β. Aceeași orientare o au: grupa HO—C³, metilii angulari și catena laterală.



Digitoxigenină



Strofantidină

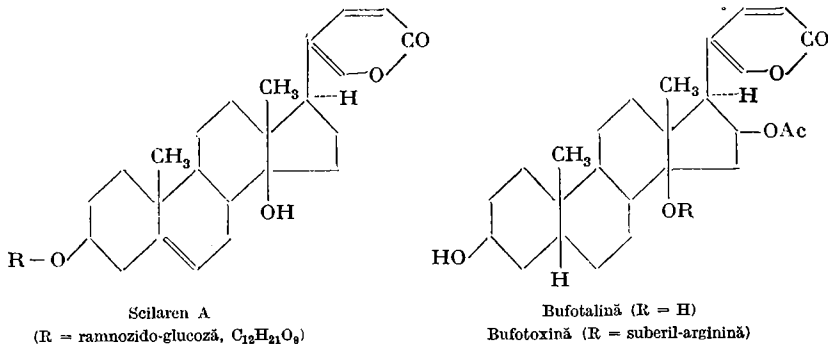
Strofantidina se deosebește de digitoxigenină printr-o grupă HO suplimentară la C⁵ și o grupă aldehydică, în locul metilului angular de la C¹⁰.

Ouabagenina conține o grupă de alcool primar, CH_2OH , în această poziție, în afară de alte cinci grupe HO , în pozițiile 1, 3, 5, 14 și 11 sau 12.

Caracteristică pentru toate geninele, din această clasă, este catena laterală modificată sub forma unui inel γ -lactonic α, β -nesaturat (α -angelica-lactonă, v. pag. 103). Toate geninele care posedă o asemenea grupă dau o colorație roșie închisă, atunci când soluțiile lor în piridină sînt tratate cu nitroprusiat de sodiu și apoi cu puțin hidroxid alcalin (proba Legal).

Glicozidele din ceapa de mare (*Scilla maritima*) se deosebesc în mai multe puncte de acelea din grupa strofantus-digitalis. Geninele respective posedă 24 atomi de carbon, atomul de carbon suplimentar fiind conținut în catena laterală care are structura unei δ -lactone dublu nesaturate. Scilarenul A a fost degradat pînă la acidul β -hidroxi-alocolanic, ceea ce constituie o dovadă a structurii scheletului (A. Stoll, 1933).

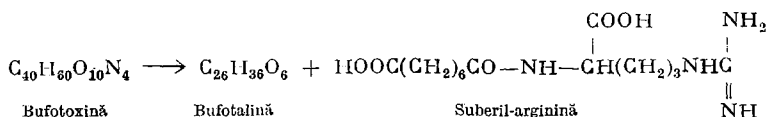
Glicozida din varietatea albă a cepei de mare se numește *scilaren A*, aceea din varietatea roșie, *scilirosidă*. Ambele au acțiune cardiotonică, iar ultima este o otravă specifică pentru șobolani.



Veninul broaștei rîioase. Încă de multe secole chinezii au utilizat pielea de broască rîioasă (*Bufo gargarizans*) uscată și pulverizată, ca medicament sub numele de șan-su (senso în limba japoneză). Veninul broaștei rîioase este secretat de glandele pielii și, în cantitate mai mare, de glanda parotidă. Asupra inimii, veninul broaștei rîioase are o acțiune asemănătoare cu a glicozidelor de digitală; el este foarte toxic pentru mamifere și broaște, cu excepția broaștelor rîioase.

Veninul broaștei rîioase europene (*Bufo vulgaris*), studiat de H. Wieland și de alții, este un amestec de numeroase substanțe, unele banale (adrenalină, colesterol, ergosterol), altele specifice. Ultimele se pot clasifica în două grupe: a. compuși azotați derivînd de la triptamină (printre care cel mai important este bufotenina; v. pag. 638); b. compuși înrudiți cu geninele, aparînd liberi sau cuplați cu suberil-arginină. Aceștia din urmă sînt numiți *bufotoxine*, iar steroidele (geninele) respective *bufogenine*

(uneori și bufagine sau bufotaline). Ambele au activitate fiziologică; ultimele provin din primele, prin hidroliză, probabil enzimatică :



Bufogeninele posedă inelul δ -lactonic nesaturat înțiluit și în glicozidele cepei de mare, după cum se vede din formula de mai sus a bufotalinei.

Saponine steroidice. Se numesc *saponine*, o grupă de glicozide vegetale care au proprietatea de a forma, cu apa, o spumă abundentă și persistentă. Glicozidele cardiotonice au și ele putere de spumegare, dar se clasifică separat datorită însușirilor lor fiziologice specifice și a structurii diferite.

Saponinele sînt extrem de toxice cînd sînt introduse în sîngele unui animal, dar relativ inofensive luate pe cale bucală. Chiar în concentrație mică ele produc hemoliză, adică distrug celulele roșii ale singelui, liberînd hemoglobina. Această proprietate a saponinelor este probabil datorită însușirii lor foarte pronunțate de a se fixa pe suprafețele despărțitoare dintre faze și de a micșora tensiunea superficială a apei. Saponinele sînt foarte toxice pentru pești. Ele au unele utilizări în medicină și în stingătoare cu spumă.

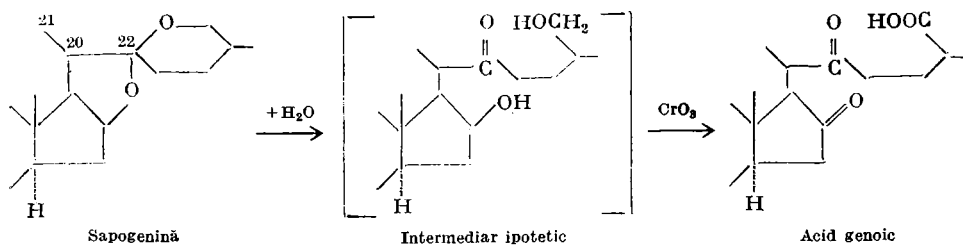
Agliconii saponinelor se numesc *sapogenine*. Saponinele (necardiotonice) se divid în două grupe, pe baza reacțiilor de dehidrogenare ale sapogeninelor respective: unele dau prin dehidrogenare naftalină și picen și posedă deci un schelet triterpenic (pag. 858); celelalte dau prin dehidrogenare metil-ciclopenteno-fenantren (hidrocarbura lui Diels, pag. 882) și au deci un schelet steroidic. Ne ocupăm aici numai de acestea din urmă.

Extractul de digitală (din *D. purpurea*) conține, alături de glicozidele cardiotonice, saponine (Schmiedeberg, 1875). Principala saponină din acest extract a fost numită *digitonină*; în cantitate mai mică extractul mai conține și *gitonină* (Windaus, 1913). Componenta zaharică a digitoninei conține 5 resturi de monozaharidă (două de glucoză, două de galactoză și unul de xiloză); gitonina conține patru resturi de monozaharide. Saponina din *D. lanata*, se numește *tigonină* (Tschesche, 1936). Din rădăcina de sarsaparila (mexicană) s-a izolat *sarsasaponina*, din *Trillium erectum*, *trilarina* și *trilina*.

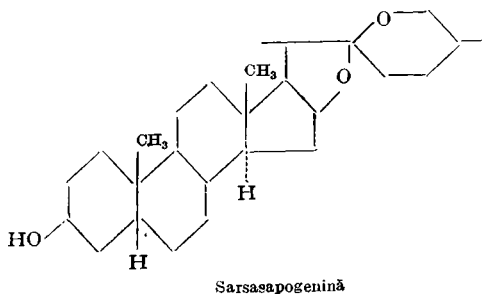
Saponinele formează compuși moleculari de adăuție insolubili cu sterolii naturali. Această proprietate este deosebit de pronunțată la digitonină (v. pag. 877) și este mult utilizată în chimia steroidelor.

Sapogeninele se obțin din saponine prin hidroliză acidă (*digitogenina* din digitonină, *sarsasapogenina* din sarsasaponină, *diosgenina* din trilarină, trilină și dioscină, *gitogenina* din gitonină, *tigogenina* din tigonină etc).

Sapogeninele au toate un schelet compus din 27 atomi de carbon (Jacobs ; Tschesche, 1935), dar se divid în mai multe forme stereoizomere. Caracteristică este catena laterală spirocetalică (Marker, 1939), în care atomii de carbon au aceeași așezare ca în colesterol, ceea ce s-a dovedit prin oxidare și prin transformarea diosgeninei în colesterol :



În sarsasapogenină, inelele A/B sînt legate *cis*, iar grupa HO—C³ are orientare β :



Prin acetilare (cu deschiderea inelului ciclocetalic extern), oxidare cu CrO₃, urmată de hidrogenare cu Pd și hidroliză, sarsasapogenina trece în progesteronă (pag. 903). În mod similar diosgenina a fost transformată în pregnenolonă, care a fost apoi trecută în progesteronă. Dintr-o altă sapogenină, *hecogenina*, conținând o grupă HO—C³β și o grupă CO la C¹², se prepară cortisona (pag.908).

IV. POLITERPENOIDE

Cauciucul se găsește, sub forma unei dispersii coloide, în sucii lăptos numit latex, al multor plante (peste 500 de specii), mai ales tropicale, aparținând familiilor moraceelor (de ex. unele liane din Africa de Sud), compozițiilor (de ex. „guayula”, *Parthenium argentatum* din Mexic și din sudul Statelor Unite) și euforbiaceelor. Din această ultimă familie face parte cea mai importantă dintre plantele producătoare de cauciuc, *Hevea brasiliensis*, originară din regiunea de la sudul fluviului Amazon și cultivată, pe scară mare, în Malaesia și în insulele Oceaniei. Și unele plante din regiunile temperate au un conținut de cauciuc suficient de mare pentru a permite

o exploatare industrială. În U.R.S.S. se cultivă, în acest scop, unele specii de păpădie: *Taraxacum kok-saghi* și *T. megalorhizon* (krim-saghiz). În aceste plante, cauciucul se depune, în cantități mai mari, în rădăcină, și se izolează prin desagregarea acesteia cu hidroxid de sodiu.

Gutaperca se izolează din coaja și, în timpul din urmă, din frunzele unor plante din familia sapotaceelor (*Palaquium* și *Payena*) crescând în arhipelagul malaez. *Balata* provine dintr-o plantă din aceeași familie, originară din America centrală și sudică. *Balata* este cu totul identică cu *gutaperca*; numirea se păstrează numai pentru a indica proveniența botanică.

Latexul, obținut prin creșterea scoarței arborilor de cauciuc, este o dispersie coloidală de un tip special. El poate fi socotit fie ca o suspensie, fie ca o emulsie, după cum se consideră cauciucul ca un corp solid sau un lichid. Particulele de cauciuc din latex au diametre variind între 5 μ și dimensiuni submicroscopice; majoritatea particulelor au diametre de ordinul 0,5 μ , și sînt deci mult mai mari decît acelea ale unei dispersii coloide obișnuite.

Se socotește că o particulă mijlocie din latex este alcătuită din 10^6 pînă la 10^8 macromolecule de cauciuc, unite între ele prin forțe slabe, ca într-un coloid de asociație.

Cu toate că dimensiunile particulelor sînt atît de mari, dispersia este stabilă, fiindcă particulele sînt învăluite într-un strat de molecule de proteină, care au rolul unui coloid protector. Datorită acestora, particulele au o sarcină electrică negativă și se depun, în timpul electroforezei, la anodă. Forma particulelor este apropiată de aceea sferică; aceasta explică viscozitatea mică a latexului și faptul că ea ascultă aproximativ de legea lui Einstein (1, pag. 227). *pH*-ul latexului este 6,4–6,8; prin adăugare de acid, se atinge punctul izoelectric al proteinei (*pH* = 4,5–4,8) și cauciucul se precipită ireversibil.

Varietăți tehnice de cauciuc. Latexul conține aprox. 30–40%, în medie 35% cauciuc, 60% apă și mici cantități de rășini, ceruri, proteine (1–2%) și substanțe minerale.

Procedeele originale, întrebuintate de indigenii din America de Sud pentru obținerea cauciucului din latex, consta în evaporarea lui. Pentru aceasta se înmuia o lopată de lemn, în latex, și se usca deasupra unui foc. Operația se repeta pînă ce se aduna o cantitate mai mare de cauciuc. Produsul fabricat pe această cale, se numește *para-cauciuc*, după portul brazilian *Para*, prin care se exportau cantități mai mari din acest produs.

În plantațiile moderne cauciucul se obține prin precipitarea latexului, cu acid acetic sau formic. Coagulatul obținut astfel, după ce este separat de ser, este supus unui tratament mecanic între doi cilindri, prin care este omogenizat și tras în foi. Acestea se spală apoi cu apă și se întind spre uscare. Uscarea se face fie în prezența fumului de lemn, fie numai la aer. În primul caz, cauciucul capătă o culoare galbenă-brună și un miros de fum („smoked sheet”), în cel de-al doilea, este gălbui, aproape alb („pale crepe”). Compoziția chimică a celor două produse este, firește, aceeași.

Pentru multe scopuri tehnice (obiecte goale sau turnate în forme, jucării, pinze cauciucate), se utilizează direct latexul, economisindu-se astfel energia considerabilă cheltuită cu malaxarea cauciucului. Pentru a putea fi conservat și transportat, latexul se stabilizează prin mici adaosuri de amoniac. Se utilizează și latex concentrat, pentru a evita transportul apei. Numele de *revertex* („latex reversibil”) se dă unui produs obținut prin concentrarea în vid a latexului, stabilizat cu hidroxid de potasiu. De asemenea se obține latex concentrat, prin smintinire în centrifuge („Uterex”, „Jatex”). Aceste produse se pot dilua cu apă, pînă la concentrația voită, în momentul întrebuintării.

Structura cauciucului 1. Formula brută a cauciucului, C_5H_8 , (Faraday, 1826; Dumas, 1838) este aceeași ca a isoprenului (v. pag. 799) Însușirile cauciucului, de ex. tensiunea de vapori aproape egală cu zero și caracterul coloid al soluțiilor sale indică, însă structură macromoleculară.

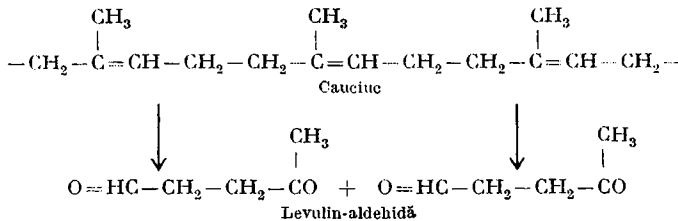
2. Încălzit, cauciucul nu distilă; la temperaturi mai înalte de 300° el se descompune, dînd *isopren* (G. Williams, 1860). În condiții favorabile

cauciucul se transformă, cu un randament de 58%, în isopren. Cauciucul este deci un produs de polimerizare al isoprenului (G. Bouchardat, 1879), un *poliisopren* sau *polipren*, cu formula $(C_5H_8)_n$.

Formula de structură a isoprenului propusă de W. A. Tilden (1882), a fost confirmată de V. N. Ipatieff (1896); sinteza a fost realizată de W. Euler (1897), din β -metil-pirolidină (printr-o metodă analogă celei expuse la pag.614).

3. Fiecare rest C_5H_8 , din macromolecula cauciucului, conține o dublă legătură, care se manifestă prin reacții de adiție: cu brom se obține un produs alb, insolubil, $(C_5H_8Br_2)_n$. Ia fel reacționează și clor-iodul (clorul singur dă și reacții de substituție). Cu N_2O_3 , cauciucul dă o nitrozită (I, pag. 207). În sfârșit, prin hidrogenare catalitică, se formează un *hidro-cauciuc* sau *polipran*, $(C_5H_{10})_n$, cu caracterul unei parafine macromoleculare, complet saturate.

4. Deosebit de semnificativă este reacția cauciucului cu ozonul: *ozonida* $(C_5H_8O_3)_n$, care se formează, dă prin hidroliză un singur produs (cu un randament de cca. 90%), și anume un compus dicarbonilic, *levulin-aldehida* (C. Harries, 1901). Din toate aceste fapte s-a dedus că macromoleculile cauciucului conțin catene lungi de felul următor (H. Staudinger, 1922):



După cum se vede, asemenea macromolecule filiforme pot lua naștere prin polimerizarea normală a isoprenului, în pozițiile 1,4 (v. I, pag. 242). Grupele terminale ale acestor lanțuri nu se cunosc.

5. Greutatea moleculară a cauciucului a fost determinată prin metodele aplicate și altor combinații macromoleculare (v. pag. 297).

Cauciucul de Hevea este, după cum au arătat determinări recente (Bloomfield, 1951), un material polidispers, cu greutatea moleculară cuprinsă între 50 000 și 3 000 000, dar din care mai mult de 60% întrec 1 300 000.

Prin masticare pe valțul rece, greutatea moleculară se uniformizează într-o mare măsură.

6. Gutaperca este identică, în ce privește compoziția și comportarea chimică, cu cauciucul. Ca și aceasta, ea dă, prin ozonizare, numai levulin-aldehidă. Înșușirile fizice sînt însă mult deosebite. Greutatea moleculară, determinată pe cale osmotică și viscozimetrică, este 40 000—50 000; gradul de polimerizare este deci cca. 600—700.

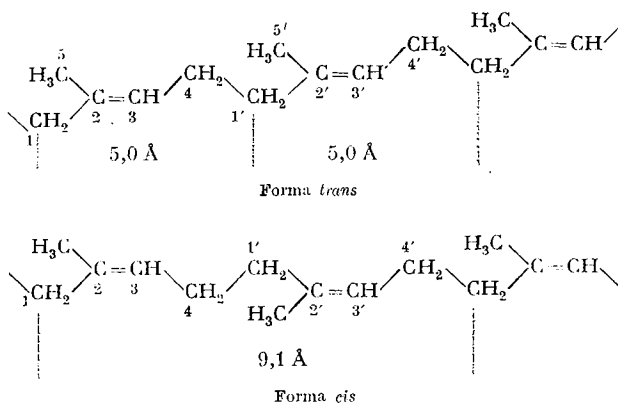
7. *Configurația catenei macromoleculare.* Spectrul de raze X al cauciucului în stare neîntinsă prezintă un simplu inel, caracteristic pentru

corpilor amorfi. La întindere peste o anumită limită, apar petele de interferență ale spectrului de fibră (J. R. Katz, 1925). Intensitatea acestor pete de interferență crește cu întinderea, în timp ce intensitatea inelului datorit porțiunii amorfe a cauciucului se atenuază. La destinderea cauciucului, spectrul de fibră dispăre.

Observațiile acestea dovedesc în mod evident că, în cauciucul neîntins, macromoleculele nu au o orientare definită, iar în cauciucul întins ele sînt orientate paralel. Dacă se răcește cauciucul în stare întinsă, el „îngheață” (v. mai jos) și rămîne în această stare și după încetarea tensiunii. Un asemenea cauciuc înghețat întins revine de la sine la forma inițială, cînd este încălzit peste o anumită temperatură; totodată dispăre spectrul de raze X.

Toate varietățile de cauciuc natural dau spectre de raze X identice, atît în stare întinsă cît și în stare înghețată sau vulcanizată. Spectrul gutapercii este diferit de al cauciucului. (Gutaperca poate exista în două forme, α și β , cu spectre puțin diferite).

Catena macromoleculară a cauciucului conține cîte o dublă legătură la fiecare rest izopentanic și poate prin urmare exista în două forme izomere *cis-trans*. Dacă admitem că toți atomii de carbon ai catenei sînt situați în același plan, în forma *trans* legăturile 1,2 și 3,4 vor fi situate de o parte și de alta a dublei legături, iar în forma *cis* vor fi situate de aceeași parte. În consecință, în forma *trans*, perioada de identitate cuprinde un singur rest de izopentan și are o lungime de 5,0 Å, iar forma *cis*, cuprinde două resturi de izopentan, cu o lungime de 9,1 Å.



Determinările experimentale (C. W. Bunn, 1942) au arătat la cauciuc o perioadă de identitate, în direcția fibrei, de 8,1 Å, iar la gutapercă (β) de 4,7 Å. Este deci foarte probabil că macromoleculele cauciucului au configurație *cis* (v. fig. 50), iar ale gutapercii configurație *trans*. Micile devieri de la valorile calculate se datorează probabil faptului că atomii de carbon ai catenei nu sînt situați riguros în același plan. Dacă macromolecula ar fi plană, grupa CH_3 din poziția 5' și grupa CH_2 din poziția 4

s-ar afla la o distanță mai mică decât distanța normală a două grupe din molecule vecine, între care nu există decât forțe de atracție van der Waals (v. I, pag. 28). Sînt posibile numeroase conformații neplane atît ale formei *cis*, cît și ale formei *trans*; determinările de spectre de raze X făcute

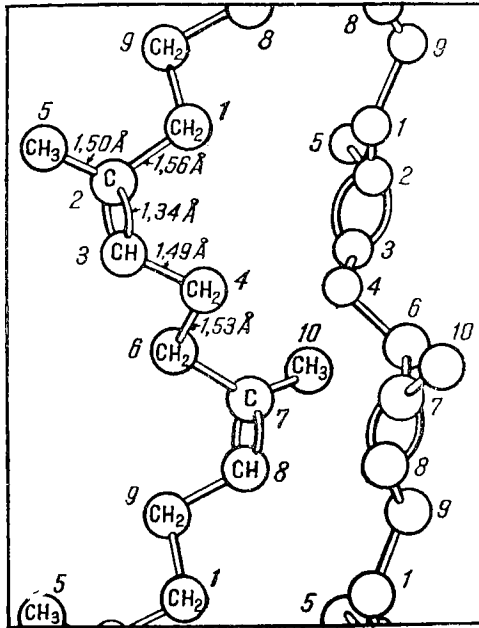


Fig. 50. Configurația macromoleculii de cauciuc determinată cu raze X (după Bunn) (din două puncte de vedere diferite).

pînă astăzi sînt încă prea puțin exacte pentru a se putea stabili conformația exactă a catenelor macromoleculare ale cauciucului.

Însușirile cauciucului. 1. Cauciucul poate exista în patru stări de agregare: starea cristalizată, starea amorfă solidă, starea elastică și starea plastică. Primele două sînt stări solide rigide, caracterizate printr-o imobilitate a macromoleculilor, comparabilă cu aceea din cristalele obișnuite și din sticle. Starea plastică este aceea a unui lichid cu viscozitate foarte mare. Starea elastică, deosebit de interesantă din punct de vedere practic, este o stare intermediară între starea amorfă și starea plastică, posibilă datorită flexibilității mari a macromoleculilor. Vom descrie pe scurt aceste diferite stări.

2. *Cristalizarea cauciucului.* Cauciucul brut este, la temperatura camerei, o masă gălbuie sau brună, translucidă, elastică. Conservat la temperatură joasă (sub cca. $+10^\circ$), cauciucul devine albicios, opac și neelastic. În tehnică, fenomenul acesta se observă adesea la stocarea cauciucului în magazine reci și se numește „înghețarea cauciucului”. Proprie-

tatea cea mai caracteristică a cauciucului înghețat este aceea de a prezenta un spectru de raze X. Rezultă de aici că, în cauciucul înghețat, macromoleculele adoptă o orientare paralelă, cel puțin pe unele porțiuni ale lor. Este deci vorba de o cristalizare adevărată.

Prin încălzire (sau prin masticare pe valț) cauciucul înghețat revine la starea amorfă, elastică, normală, iar spectrul de raze X dispare. Temperatura la care se produce dispariția spectrului a fost numită „punct de topire roentgenografic”. La cauciucul înghețat proaspăt, punctul de topire este de $6-16^{\circ}$; el crește la 32° după 4 ani și la 36° , după alți 12 ani. Cel mai înalt punct de topire roentgenografic, observat până acum, a fost 42° la un cauciuc conservat 22 ani. Puncte de topire mai ridicate indică probabil cristalizarea mai avansată, orientarea paralelă a unui număr mai mare de macromolecule. Variația punctului de topire cu timpul se datorește, fără îndoială, vitezei foarte reduse a macromoleculelor în mișcările lor tinzând spre orientare paralelă.

3. *Starea solidă amorfă.* Răcit repede, la temperatură joasă, cauciucul își pierde elasticitatea, transformându-se într-un solid amorf și dur. Dacă acest solid (ce nu prezintă spectru de raze X) este încălzit încet, se observă, la o anumită temperatură, o variație bruscă a proprietăților fizice. Astfel, dacă se trasează curbele variației cu temperatura ale unor proprietăți ca densitatea sau căldura specifică, se observă, la o anumită temperatură, o discontinuitate bruscă în alura curbei. Se vorbește de o „temperatură de tranziție de ordinul II”. Fenomenul se aseamănă mult cu topirea. Deasupra temperaturii de tranziție de ordinul II, entropia cauciucului este sensibil mai mare decât sub această temperatură, ca și cum s-ar absorbi o căldură latentă. Temperatura de tranziție de ordinul II marchează trecerea de la starea solidă amorfă, la starea elastică.

Temperatura de tranziție de ordinul II coincide aproximativ cu o altă constantă importantă a cauciucului, *punctul de sfărîmare* (brittle point). Sub această temperatură, cauciucul devine casant și se fărîmițează la aplicarea bruscă a unei forțe. Punctul de sfărîmare prezintă importanță practică, fiindcă indică temperatura cea mai joasă la care mai poate fi utilizat materialul respectiv.

4. *Elasticitatea cauciucului.* Cauciucul (la temperaturi superioare punctului de tranziție de ordinul II sau a punctului de topire) are proprietatea de a suferi alungiri mari (700—800%) sub acțiunea unor forțe relativ slabe, revenind la dimensiunile originale cînd încetează aplicarea forței. Această proprietate, împreună cu marea sa rezistență la rupere (pînă la 300 kg/cm^2 după vulcanizare) face din cauciuc un material unic, de neînlocuit în numeroasele sale aplicații tehnice.

Se știe de mult că elasticitatea cauciucului este diferită, prin natura fenomenului molecular respectiv, de elasticitatea altor materiale, de ex. a unui metal. Cauciucul se încălzește la alungire (R. Gough, 1805), transformînd în căldură lucrul mecanic consumat pentru alungire. De aici rezultă că revenirea cauciucului alungit, la forma originală, este un fenomen datorit agitației termice a moleculelor sale, comparabil cu tendința unui gaz comprimat de a se dilata (R. Joule, 1859).

O dată cunoscută structura macromoleculară filiformă a cauciucului, fenomenul se explică astfel (după K. H. Meyer; W. Kuhn, E. Wöhlisch; W. B. Wiegand). Macromoleculele cauciucului nu sînt rigide (ca de ex. ale celulozei), ci pot adopta, grație rotației libere în jurul

legăturilor simple C—C, toate formele posibile de la cea liniară, pînă la forme de spirale sau ghemuri (v. fig. 51). În stare elastică, nealungită, macromoleculile adoptă o conformație mult încolăcită, neregulată, după cum se constată din spectrul de raze X, indicînd conformație amorfă. Conformația aceasta încolăcită este conformația termodinamic cea mai stabilă. În starea aceasta, macromoleculile cauciucului sînt animate de mișcări termice de un tip special : fără a-și schimba

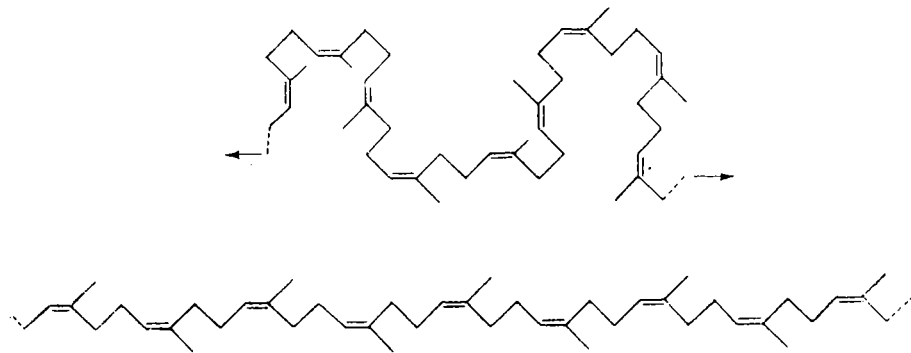


Fig. 51. Sus : cauciuc în stare obișnuită destinsă; jos : cauciuc în stare întinsă (formule schematizate).

locul unele în raport cu altele, anumite porțiuni sau „segmente” ale lor efectuează mișcări termice grație rotației libere în jurul anumitor legături C—C ale lor.

În starea elastică neîntinsă, macromoleculile adoptă acea conformație în care libertatea mișcărilor termice ale segmentelor este maximă. La alungire, conformația macromoleculilor se modifică, tinzînd mai mult sau mai puțin spre forma liniară (ceea ce determină apariția spectrului de raze X, la cauciucul alungit); prin aceasta, macromoleculile adoptă o stare mai ordonată, de probabilitate termodinamică mai mică. Modificarea aceasta este însoțită de o scădere a entropiei, fără ca energia internă a sistemului să varieze. Descreșterii entropiei îi corespunde o degajare de căldură (în condiții izoterme), așa cum se constată experimental. În cauciucul alungit, mișcările termice ale segmentelor sînt împiedicate, parțial sau total, mai mult într-o direcție decît în celelalte. De aceea se naște, în această direcție, o forță de revenire, corespunzînd tendinței macromoleculilor de a relua conformația termodinamic cea mai stabilă, cu cea mai mare libertate de mișcare termică a segmentelor. Întocmai ca presiunea unui gaz, forța elastică a cauciucului este proporțională cu temperatura absolută (în anumite limite de alungire).

Fenomenul elasticității unei spirale metalice, se prezintă cu totul altfel : travaliul consumat pentru alungire rămîne înmagazinat ca energie potențială, în atomii deplasăți de la pozițiile lor de echilibru din rețea ; se mărește deci energia internă a materialului, iar entropia nu variază ; nu se produce nici o degajare sau absorbție de căldură.

La temperaturi mai scăzute decît temperatura de tranziție, mișcarea segmentelor înce-tează ; cauciucul devine amorf solid. La temperaturi mai ridicate devine posibilă o alunecare a macromoleculilor, una în raport cu alta ; materialul devine plastic, adică se comportă ca un lichid cu viscozitate foarte mare. Între starea elastică și starea plastică nu există o limită riguroasă, comparabilă cu tranziția de ordinul II. Trecerea între cele două stări este continuă ; deformarea plastică depinde de forțele exterioare aplicate. Prin vulcanizare se creează legături rare între macromoleculile (v. mai departe) ; prin aceasta macromoleculile nu își mai pot schimba pozițiile reciproce (plasticitatea este suprimată), dar segmentele lor își păstrează întreaga lor mobilitate (elasticitatea nu este modificată).

5. *Alți elastomeri.* Elasticitate de tipul cauciucului a fost observată și la alte substanțe compuse din macromoleculile filiforme, de ex. la unele substanțe anorganice :

sulfur elastic : —S—S—S—S—S

seleniul elastic : —Se—Se—Se—Se—Se—

poli-clorura de fosfor-nitril : —PCl₂=N—PCl₂=N—PCl₂=N—

și la numeroase substanțe organice ca : poliizobutena, polistirenilul (1, pag. 231), policlorura de vinil (1, pag. 343), alcoolul polivinilic (1, pag. 367), tiocolul (1, pag. 420) și diferite fibre elastice animale, de ex. vîna de bou (tendonul de la ceafa bouului, compus din colagen) la temperatură

mai ridicată (pag. 452), lina îmbibată cu apă (pag. 437), fibrele de miosină din mușchi în stare destinsă (pag. 446) etc.

Cauciucul este un material unic prin intervalul larg de temperatură în care poate exista în starea elastică și prin aceea că acest interval de temperatură include temperatura ambiantă obișnuită și temperaturi joase (până la cca. -70°). Apoi tendința de cristalizare a cauciucului este relativ redusă, după cum s-a arătat mai sus. Gutaperca, spre exemplu, este cristalizată (solidă, opacă și dură) până la $+50^{\circ}$. Puțin peste această temperatură, gutaperca devine transparentă și elastică, dar totodată devine și plastică, așa că proprietățile elastice nu se manifestă decât într-un domeniu foarte îngust de temperatură și de aceea sînt greu de observat. Un fenomen similar a fost observat și la polietenă, care prezintă o temperatură de tranziție de ordinul II de 115° (la polietena ramificată, de presiune înaltă) sau de $126-133^{\circ}$ (la polietena liniară, de presiune joasă; I, pag. 230).

6. *Solubilitatea cauciucului.* Cauciucul este solubil în hidrocarburi (benzen, benzină, terebentină) și în compuși halogenați (clorofom), nu însă în dizolvanți polari (alcoool, acetonă). Alcooolul precipită cauciucul din soluțiile sale. Înainte de dizolvare, cauciucul se îmbibă mult. Soluțiile diluate de cauciuc au o viscozitate foarte mare, care este, precum s-a mai spus, aproximativ proporțională cu gradul de polimerizare.

Solubilitatea cauciucului depinde mult de tratamentul la care a fost supus anterior, așa că nu se poate vorbi de o solubilitate exact definită, ea la cristalozizi. Cauciucul natural din Hevea se dizolvă numai parțial în eter. Partea solubilă (65—75%) se numește *sol-cauciuc*, cea insolubilă *gel-cauciuc*. Insolubilitatea gel-cauciucului se atribuie de obicei gradului de polimerizare mai mare al acestei fracțiuni.

Această explicație nu este pe deplin mulțumitoare, ci este mai probabil că insolubilitatea cauciucului este datorită acțiunii oxigenului. Prin autoxidarea incipientă a cauciucului se produc grupe CHOH (v. mai jos : autoxidarea cauciucului). Numărul acestor grupe este prea mic spre a putea fi recunoscut pe cale analitică; două asemenea grupe, din macromolecule vecine, se pot uni însă între ele prin legături de hidrogen, dînd astfel naștere unor agregate uriașe, tridimensionale, insolubile. În sprijinul acestei ipoteze pledează faptul, cunoscut de mult în industrie, că gel-cauciucul, îmbibată cu benzen, devine solubil dacă se adaugă mici cantități de alcool butilic, de amoniac sau de amine alifatic. Toate aceste substanțe formează cu grupele OH , din macromoleculele cauciucului, legături de hidrogen și le solvatează, desfăcînd legăturile de hidrogen dintre macromolecule. Benzenul singur nu poate realiza o astfel de solvatare a grupelor OH .

Oxigenul poate produce și o legare covalentă a macromoleculelor cauciucului, asemănătoare vulcanizării. Un gel-cauciuc cu asemenea legături nu mai poate fi solubilizat, firește, prin simpla acțiune a dizolvanților.

Metoda obișnuită prin care se aduce cauciucul brut într-o formă ușor solubilă este prelucrarea între doi cilindri de oțel, uneori încălziți, care se rotesc în sens contrar (malaxare pe așa-numite valțuri de amestec). Se produce o micșorare considerabilă a gradului de polimerizare, ceea ce se recunoaște prin creșterea plasticității, a solubilității, și prin scăderea viscozității soluțiilor. Dacă malaxarea este înțepensă prea departe, cauciucul trece într-o formă lipicioasă hemicoloidă, complet solubilă în eter, avînd un grad de polimerizare mic, ce nu mai poate servi pentru scopuri tehnice. Scăderea gradului de polimerizare prin malaxare este, în parte, un efect mecanic (v. pag. 915), în mai mare parte însă, un efect chimic, datorit ruperii oxidative a macromoleculelor; în atmosferă de azot plastifierea, prin malaxare, se produce mult mai încet decât în prezența oxigenului.

7. *Autoxidarea (îmbătrînirea) cauciucului.* Expus mai multă vreme la aer, cauciucul se autoxidează, transformîndu-se într-o masă lipicioasă sau sfărîmicioasă, cu rezistență mecanică și elasticitate mică; după un timp mai lung se licheface cu totul. Totodată solubilitatea crește mult, chiar în dizolvanți polari (acetonă, alcoool). Cauciucul vulcanizat fără adaosuri

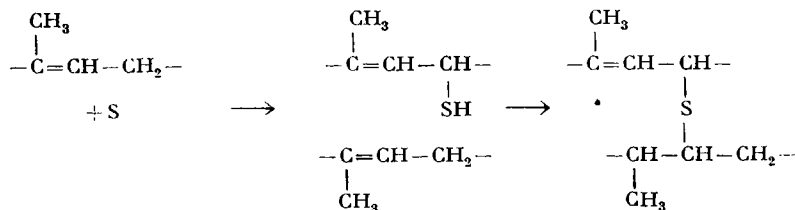
speciale suferă la conservare o degradare similară. Fenomenul este accelerat de căldură și mai ales de lumină, precum și de unii catalizatori (de ex. cuprul).

Autoxidarea aceasta decurge, fără îndoială, prin reacții înălțuite, întocmai ca și aceea a olefinelor simple (I, pag. 211). Se observă o perioadă de inducție, de obicei foarte lungă (mai mulți ani) la cauciucul brut natural, dar mult mai scurtă la cauciucul purificat prin tratare cu dizolvanți, care îndepărtează unii inhibitori naturali (despre antioxidanții folosiți în tehnică v. pag. 923). Produsul primar de reacție este un peroxid, care se poate recunoaște cu iodură de potasiu. Este probabil că se atacă grupele CH_2 , activate prin vecinătatea cu dubla legătură. Se formează întâi o grupă $>\text{CHOOH}$, care trece apoi în $>\text{CHOH}$, și $>\text{CO}$; totodată au loc ruperi considerabile ale macromoleculelor, ceea ce explică scăderea gradului de polimerizare și modificarea observată a însușirilor fizice.

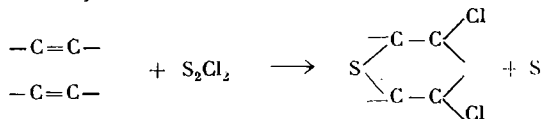
Vulcanizarea cauciucului. Dintre toate transformările chimice ale cauciucului, cea mai importantă, din punct de vedere tehnic, este reacția cu sulful numită *vulcanizare*. Reacția se realizează încălzind un amestec intim de cauciuc și sulf, la o temperatură superioară punctului de topire al sulfului ($115,5^\circ$), de obicei la $130-145^\circ$. Sulful se combină chimic, ireversibil.

Dublele legături din macromoleculele cauciucului sînt necesare pentru ca reacția de vulcanizare să aibă loc, căci alte substanțe macromoleculare saturate, cum sînt poliizobutena sau policlorura de vinil, nu se pot vulcaniza. Este probabil însă că dublele legături nu reacționează direct cu sulful, ci activează numai grupele CH_2 vecine, întocmai ca în reacția de autoxidare a olefinelor.

O formulare posibilă a reacției este următoarea :



În afară de acest procedeu obișnuit, de *vulcanizare la cald*, se folosește mai rar și un altul, *vulcanizarea la rece*, constînd în tratarea cauciucului cu vapori de protoclorură de sulf, sau cu o soluție a acestei substanțe în dizolvanți organici. Reacția constă, fără îndoială, într-o adădire la dubla legătură, analogă reacției similare a olefinelor simple (I, pag. 418) :



Oricare ar fi mecanismul reacției de vulcanizare, în această reacție se stabilesc legături sau punți compuse din atomi de sulf, între macromolecule vecine ale cauciucului. Sulful are, în aceste punți, funcțiunea chimică a unui tioeter, $\text{C}-\text{S}-\text{C}$, ceea ce se recunoaște prin reacția cu iodură de metil, care duce la săruri de sulfoniu (I, pag. 418) (K. H. Meyer).

Cauciucul vulcanizat moale, obișnuit, obținut cu cantități mici de sulf (v. pag. 923), se deosebește de cauciucul nevulcanizat, prin unele însușiri esențiale: plasticitatea este practic suprimată sau mult redusă și limitele de temperatură ale elasticității sînt lărgite. Cauciucul vulcanizat nu se înmoaie la cald, iar la rece își păstrează elasticitatea la temperaturi mai joase decît cauciucul brut. În sfîrșit, rezistența la rupere este mult mărită, solubilitatea este suprimată, iar capacitatea de imbibicție este micșorată.

Dacă se vulcanizează cauciucul cu cantități mari de sulf (25—40%), se obține un produs dur, cu mare rezistență mecanică și fără nici o alungire, *ebonita*.

Și gutaperca se poate vulcaniza. Cu cantități mici de sulf se obține un produs cristalizat la temperatura obișnuită, dur și asemănător cauciucului înghețat. Încălzită peste cca. 35°, gutaperca vulcanizată aproape nu poate fi deosebită de cauciucul vulcanizat; la rece cristalizează din nou, repede.

Modificarea însușirilor fizice ale cauciucului, produsă de vulcanizare, se datorește legăturilor prin atomi de sulf dintre macromolecule. Catelele filiforme ale cauciucului brut sînt acum unite între ele, din loc în loc, în mod neregulat, prin legături covalente și formează o rețea rară tridimensională, cu molecule uriase, care străbate toată bucata de cauciuc de la un capăt la altul. Din cauza aceasta, macromoleculele nu își mai pot schimba locul una față de alta; plasticitatea dispare deci și rezistența la rupere se mărește. Legăturile prin atomi de sulf sînt însă atît de rare (în cauciucul vulcanizat moale), încît mișcările termice parțiale ale macromoleculelor (v. pag. 919) și posibilitatea de a trece din forma încrețită în forma alungită, la întindere, nu sînt stînjenite. De aceea elasticitatea se păstrează. Scăderea puținței de imbibicție se explică în mod natural, prin rețeaua tridimensională (v. I, pag. 230).

Ebonita nu mai are elasticitate de tipul cauciucului, iar puțința ei de imbibicție cu dizolvanți este complet suprimată, fiindcă aici numărul mare de legături de sulf, dintre macromolecule, transformă substanța într-o construcție tridimensională, rigidă, comparabilă bachelitei, în care moleculele au pierdut orice mobilitate.

Ne putem face o imagine despre numărul legăturilor de sulf în cauciucul vulcanizat din următorul calcul simplu. Un cauciuc vulcanizat cu 32% S legat chimic ar corespunde formulei $(C_5H_8S)_n$. Această compoziție se întîlnește la ebonitele tehnice, care conțin cca. un atom de sulf la fiecare rest de isopren. Un cauciuc vulcanizat moale, cu 1% S legat chimic, conține deci o punte de sulf la cca. 30 de resturi de isopren.

Despre tehnologia cauciucului. Cauciucul a fost introdus în Europa în 1736, de Charles-Marie de la Condamine, care a împămîntenit și numele indigen sud-american (cahușu = arbore plîngător). Aplicațiile tehnice mai întinse ale cauciucului au devenit posibile abia după descoperii: ea vulcanizării (Goodyear, 1839, în America și, independent, Hancock, 1843, în Anglia). Astăzi cauciucul a devenit un material indispensabil pentru cele mai variate ramuri ale tehnicii și ale vieții de toate zilele, dar mai ales pentru industria automobilelor care consumă cea mai mare parte din producție (de cca. 2 milioane tone anual).

Se cer obiectelor fabricate din cauciuc însușiri foarte deosebite după scopurile cărora sînt destinate. Însușirile dorite se realizează prin adăugare de diverse substanțe înainte de vulcanizare. Acestea pot influența, într-o foarte mare măsură, calitățile produsului fabricat. Substanțele

adăugate se înglobează în cauciucul plastifiat împreună cu agenții de vulcanizare, iar masa obținută se supune vulcanizării. În cele ce urmează ne vom mărgini la expunerea acțiunii principalelor substanțe adăugate în amestecurile normale de cauciuc.

a. Plastifianți. După cum s-a arătat și mai sus, cauciucul brut este supus, în timpul fabricației, unei malaxări mecanice între doi cilindri rotindu-se în sens contrar, avînd scopul de a-l plastifia, de a-l face apt să înglobeze substanțe străine și de a lua forma dorită. Operația aceasta este mult favorizată de unele substanțe cum sînt : acizii grași superiori (acid stearic), unele ceruri (lanolină), hidrocarburi solide superioare (parafină, cerezină) și asfaltul.

b. Materiale de umplură. Termenul de materiale de umplură datează dintr-o epocă în care acțiunea acestor adaosuri nu era bine cunoscută și principalul lor scop era ieftinirea fabricatului. Astăzi se știe că materialele de umplură determină însușiri precise ale produsului vulcanizat. Se deosebesc trei grupe de materiale de umplură.

Materialele de umplură minerale, utilizate în număr mare, conferă produsului o oarecare duritate și micșorează alungirea. Principalele sînt : oxidul de zinc, oxidul de magneziu, carbonatul de calciu, sulfatul și carbonatul de bariu, oxidul, carbonatul și cromatul de plumb, sulfura de stibiu, oxizii ferului și ai cromului, diverși silicați (caolin, argilă, talc, asbest) etc.

Negrul de fum este principalul material de umplură la fabricarea pneurilor (30—60 părți la 100 de părți de cauciuc), deoarece îmbunătățește mult calitățile mecanice ale cauciucului. Negrul de fum necesar trebuie să aibă particule foarte mici și se obține prin arderea metanului, a acetilenei sau a gazelor de petrol, cu aer în cantitate insuficientă.

Se numește **factis** un produs obținut prin încălzirea uleiurilor vegetale (rapită, in), cu sulf (factis brun), sau prin tratarea acestor uleiuri, la rece, cu clorură de sulf (factis alb). Reacția care are loc se aseamănă cu vulcanizarea. Întrebuințarea factis-ului (în scop de ieftinire) a scăzut astăzi mult. În schimb se utilizează, pe scară mare, **cauciucul regenerat**, obținut din pneuri uzate, prin încălzire sub presiune cu o soluție de hidroxid de sodiu (pentru îndepărtarea pinzei) uneori și cu dizolvanți, iar apoi prin malaxare îndelungată pe valțuri. Prin acest tratament se rup catenele cauciucului vulcanizat, obținîndu-se un produs mai puțin sau mai puțin plastic, care se poate vulcaniza din nou, mai ales amestecat cu puțin cauciuc brut.

c. Coloranți. Cauciucul vulcanizat moale are o culoare galbenă pînă la brună; ebonita este neagră. Materialele de umplură minerale servesc adesea și la colorarea produsului vulcanizat. Culoarea albă se obține cu oxid de zinc, sulfat de bariu etc.; culoarea roșie, cu sulfură de stibiu și cu oxizii de fer; culoarea galbenă, cu cromat de plumb sau cu sulfură de cadmiu, iar cea albastră cu ultramarin. Se utilizează, în timpul din urmă, și coloranți organici.

d. Agentul de vulcanizare. Procedul obișnuit de vulcanizare, descris mai sus, constă în înglobarea intimă a sulfului și a celorlalte adaosuri, în cauciuc și încălzirea masei, în forme, sub presiune. Procedul vulcanizării la rece nu se poate aplica decît la plăci subțiri de cauciuc și dă produse de calitate mai puțin bună decît vulcanizarea la cald.

e. Acceleratori de vulcanizare. Una dintre cele mai importante descoperiri făcute în timpul din urmă, în industria cauciucului, este aceea a acceleratorilor de vulcanizare, substanțe adăugate în mici cantități (0,3—1%), în cauciucul supus vulcanizării, care micșorează considerabil durata operației. Acesta nu este însă singurul lor avantaj, căci acceleratorii permit să se coboare temperatura de vulcanizare și să se lucreze cu cantități de sulf mai mici decît în vechile procedee (1—3%, în loc de 5—8%). În prezența acceleratorilor de vulcanizare reacționează tot sulful adăugat și nu rămîne sulf necombinat care să poată da naștere la fenomene supărătoare de post-vulcanizare, cum se întîmplă în absența acceleratorilor. Prin noua metodă de vulcanizare se obține un produs vulcanizat de calitate mult superioară (rezistență la tracțiune 200—300 kg/cm², în loc de maximum 100 kg/cm² la cauciucul obținut prin vechiul procedeu). Produsul este și mai durabil.

Printre acceleratorii de vulcanizare, întrebuințați mai mult, vom menționa : **difenilguanidina**, **mercapto-benz-liazolul** (pag. 661) și **disulfura de tetrametil-tiuram** (I, pag. 710).

f. Inhibitori de îmbătrînire. Antioxidanți. După cum s-a arătat mai sus, cauciucul se autooxidează ușor, suferind o pierdere mare a elasticității și a rezistenței mecanice. Fenomenul acesta, cunoscut sub numele de îmbătrînire, poate fi în mare măsură eliminat prin adăugare de antioxidanți (I, pag. 210), în mici cantități. Se utilizează fenoli și amine, în special fenil-β-naftil-amina și aldol-α-naftil-amina.

Cauciuc sintetic

Istorie. Sinteza cauciucului natural a preocupat pe mulți chimiști eminenți în cursul secolului trecut. Pînă astăzi nu a reușit încă sinteza unui produs identic în toate proprietățile sale cauciucului natural (v. și pag. 917). Nevoile din ce în ce mai mari de cauciuc au stimulat, între cele două războaie mondiale, cercetări științifice și industriale, care au culminat în producția pe scară mare a unor compuși macromoleculari, cu proprietăți destul de asemănătoare cu ale cauciucului natural, spre a putea înlocui acest material în cele mai multe din utilizările sale, în special în fabricarea de anvelope de automobil.

Diferite observații accidentale au arătat încă de mult că isoprenul se polimerizează spontan (în prezența aerului), dînd o masă solidă ce se aseamănă într-o oarecare măsură cu cauciucul natural, dar prezintă o rezistență mecanică mult mai mică decît acesta (din cauza gradului de polimerizare prea mic) (Williams, 1860; Tilden, 1892). Studii sistematice au fost începute în 1909 de F. Hofmann, care a polimerizat isoprenul prin încălzire, în tuburi închise, la 200°, și de C. Harries, care în cursul lucrărilor sale despre structura cauciucului, a efectuat polimerizarea isoprenului cu ajutorul acidului acetic. Procedeu de polimerizare al isoprenului cu sodiu metalic, care s-a bucurat mai tîrziu de o întinsă aplicație tehnică, a fost descoperit simultan și independent de F. E. Matthews și H. E. Strange, în Anglia, și de C. Harries, în Germania (1910).

Lipsa unei sinteze simple a isoprenului a condus încă de timpuriu la încercări pentru polimerizarea altor diene. În 1900, J. Kondakov, în Rusia, a observat că 2,3-dimetil-butadiena, obținută din pinacol (I, pag. 239), se polimerizează spontan deosebit de ușor, dînd produsul cel mai asemănător cu cauciucul natural, cunoscut la acea vreme. Polimerizarea butadienei, ce avea să fie aplicată mai tîrziu pe scară largă, a fost efectuată prima oară de S. V. Lebedev în 1910.

Pentru prima oară a fost fabricat un cauciuc sintetic la scară industrială, în Germania, de către întreprinderea F. Bayer și Co. în cursul primului război mondial. Prin polimerizarea termică a 2,3-dimetil-butadienei, la 70°, timp de 3—6 luni, s-a obținut un cauciuc moale (cauciuc W), în timp ce polimerizarea aceleiași hidrocarburi la 30°, 6—10 săptămîni conducea la un cauciuc tare (cauciuc H), folosit pentru fabricarea ebonitei. Calitatea acestor produse lăsa mult de dorit.

În U.R.S.S., cercetările sistematice, relute de Lebedev și de elevii săi în 1926, au condus la o producție pe scară mare (1932), a unui polimer al butadienei prin procedeul cu sodiu. Produsul a fost numit cauciuc SK.

În 1926—1928 a fost inițiată în Germania (J. G. Farbenindustrie A.G.), fabricarea unor polimeri ai butadienei, cu sodiu, cunoscuți sub numele de *Buna* (de la *butadien-natrium*). Diferitele calități comerciale, însemnate cu cifre, Buna 32, Buna 85 și Buna 115, se deosebeau prin gradul lor de polimerizare. Cercetări pe scară largă, începute la aceeași epocă în Germania, au introdus în practica industrială două noutăți: polimerizarea în emulsie, cunoscută de altfel de mult (brevete ale firmei Bayer și Co., din 1912) și copolimerizarea.

Copolimerul butadienei cu stirenul, numit *Buna S*, s-a dovedit, dintre toate varietățile de cauciuc sintetic, cel mai potrivit pentru fabricarea de anvelope (1933). Un produs de tip asemănător s-a fabricat în U.R.S.S. sub numele de cauciuc SK-S și în S.U.A. sub numele de GR-S. Copolimerul butadienei cu nitrilul acrilic a fost fabricat, pentru unele utilizări speciale, sub numele de *Buna N* (1934).

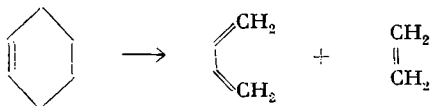
Pe scară mai mică se mai fabrică *neoprenul* sau *sovprenul* (S.U.A. 1932, respectiv U.R. S.S.) și *cauciucul butil* (S.U.A. 1940), care vor fi descrise pe scurt mai departe.

Materii prime. Orice fabricație de cauciuc sintetic comportă două etape: fabricația monomerului (eventual și a comonomerului) și polimerizarea. Nu putem menționa aici decît procedeele mai importante, aplicate industrial pe scară mare.

1. *Butadiena*, cel mai important dintre monomerii folosiți în industria cauciucului sintetic, a fost obținută prin metode variate:

a. *Piroliza unor fracțiuni de petrol.* Prin încălzirea la 700—800° a unor fracțiuni de petrol se obține butadienă cu un randament de 3—4%. Procedece de acest fel au fost aplicate trecător în U.R.S.S. și S.U.A.

Unele hidrocarburi pure, cum sînt ciclohexena și ciclohexanul, dau, prin piroliză, randamente mari, în anumite condiții (700–800°; 15 mm col. Hg), aproape cantitative, de butadienă :



b. Dehidrogenarea catalitică a n-butenelor și a n-butanului. După 1934, B. L. Moldavski și alți cercetători sovietici au studiat catalizatori specifici pentru dehidrogenarea *n*-butenelor la butadienă. Unul dintre catalizatorii de acest tip, oxidul de crom pe suport de oxid de aluminiu, transformă *n*-butenele în butadienă cu un randament de peste 70% (cca. 20% conversie la o trecere), la cca. 600°. Cum reacția decurge cu mărirea de volum, ea este favorizată de presiuni scăzute. Paralel cu dehidrogenarea se produce și o polimerizare (I, pag. 316), în urma căreia catalizatorul se acoperă cu un strat de cărbune. Acesta se îndepărtează, din timp în timp, prin ardere în condiții cit mai blinde, pentru a nu vătăma catalizatorul. Cel mai bun mijloc pentru realizarea acestei regenerări a catalizatorului este prin procedeul patului fluidizat, în două faze : faza catalitică și faza de regenerare a catalizatorului.

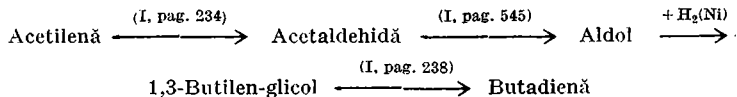
Introducerea de vapori de apă o dată cu butenele este mijlocul cel mai bun pentru a micșora presiunea parțială a acestora și totodată pentru a introduce în reactor (prin supraîncălzirea aburului) căldura necesară reacției de dehidrogenare (care este o reacție endotermă). Cum catalizatorii pe bază de oxid de crom sînt desactivați de aburi, s-au studiat catalizatori rezistenți. Unul dintre aceștia este un catalizator de oxid de magneziu activat cu oxid feric, oxid de crom și oxid de potasiu (catalizator 1707, utilizat în mai multe fabrici din S.U.A., în timpul războiului). Un catalizator mai nou, deosebit de activ și selectiv, este fosfatul dublu de calciu și nichel, $\text{Ca}_8\text{Ni}(\text{PO}_4)_6$, activat cu oxid de crom (Dow Chemical Co., 1951), (randament 87% ; conversie 35% ; în instalația industrială, la trecerea *n*-butenelor în butadienă).

Fabricarea butadienei din *n*-butan se realizează, de obicei, în două etape. Se dehidrogenează întâi, în condiții blinde, *n*-butanul la *n*-butene și se separă acestea de hidrogenul rezultat și de hidrocarburi C_3 și C_2 formate prin cracare ; se dehidrogenază apoi *n*-butenele la butadienă, în modul indicat mai sus. După unele indicații s-au descoperit recent procedee eficiente pentru dehidrogenarea *n*-butanului la butadienă într-un singur stadiu.

Butadiena obținută prin procedeele de mai sus conține butene și alte hidrocarburi gazoase, de care trebuie separată înainte de a fi supusă polimerizării. În mic, butadiena poate fi purificată prin formarea unei sulfone ciclice cu bioxid de sulf și descompunerea acesteia la încălzire (I, pag. 242). Pe scară industrială, a fost aplicat, pentru purificarea butadienei, procedeul distilării extractive cu furfurool saturat cu apă sau cu alți dizolvanți. Acest procedeu constă în introducerea continuă, în coloana de distilare, a unei cantități de dizolvanț destul de mare, care dizolvînd selectiv butadiena, micșorează mult volatilitatea acesteia în raport cu volatilitatea celorlalte componente mai puțin solubile. Un alt procedeu constă în dizolvarea selectivă a butadienei într-o soluție apoasă de acetat cupros amoniacal. După o primă fază de dizolvare, la rece, urmează o fază de degajare a butadienei, din soluție, prin încălzire.

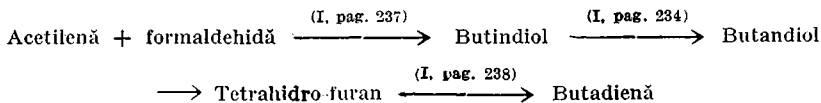
c. Butadienă din acetilenă. Hidrogenarea vinil-acetilenei (I, pag. 235) la butadienă, deși posibilă în mic, nu a fost aplicată industrial.

Procedeul utilizat în Germania bazat pe următoarele transformări ale acetilenei :

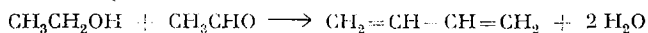


a fost părăsit după război fiind neeconomic.

Tot pe transformarea acetilenei se bazează și procedeul lui W. Reppe, cunoscut după 1945, de asemenea neaplicat industrial :

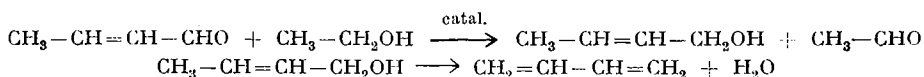
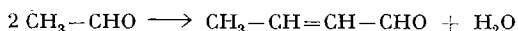
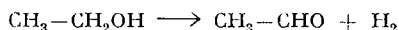


d. *Butadienă din etanol*. Procedul Ostromislenski (1915), pentru obținerea butadienei, constă în trecerea unui amestec de etanol și acetaldehidă peste anumite pământuri, sau peste oxid de aluminiu, la 300–450° :



Pentru îmbunătățirea randamentului au fost studiați, mai tirziu, diferiți alți catalizatori ; cu un catalizator de oxid de zirconiu sau de oxid de tantal, depus pe un suport de bioxid de siliciu coloid, s-a obținut (în S.U.A.) un randament de 60% butadienă, cu un conținut de numai 5% butene.

Deosebit de interesant este procedul lui S. V. Lebedev (1927) bazat pe tratarea etanolului, la 390°, cu un catalizator compus din oxid de magneziu și caolin, conținând și mici cantități de oxizi de fer, titan și zinc, care joacă probabil rolul de promotori (I, pag. 239). Se obțin randamente de 50–60% butadienă, cu un conținut de cca. 10% butene. Catalizatorul are (ca și în procedul Ostromislenski) atât acțiune deshidratantă cit și dehidrogenantă. Mecanismul probabil al reacției este :

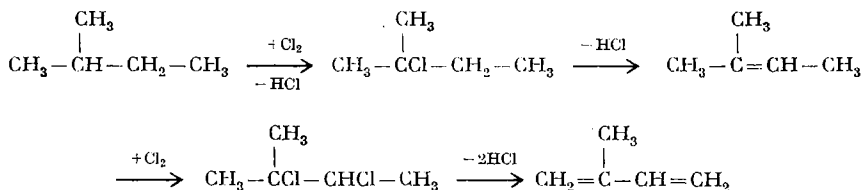


Procedul Lebedev a fost mult aplicat în U.R.S.S. și în S.U.A., pornindu-se de la etanol obținut fie prin fermentație (I, pag. 356), fie prin adiție de apă la etenă (I, pag. 348–349).

2. *Isoprenul* este incomparabil mai greu de obținut decit butadiena. Aceasta este una din cauzele pentru care aplicațiile tehnice ale isoprenului sînt mai restrînse ; de fapt servește numai la fabricarea cauciucului butil. Procedeele pentru prepararea isoprenului pot fi astfel rezumate :

a. Dehidrogenarea izopentenenelor respectiv a izopentanului, prin metode analoge celor aplicate la dehidrogenarea butenelor și a butanului.

b. Clorurarea izopentanului, urmată de eliminare de HCl, adiție de Cl₂ și reeliminare de HCl :



c. Descompunerea termică (depolimerizarea) unor terpeni ca : (±)-limonenul sau pinenul (v. pag. 799). Procedul acesta a fost aplicat industrial, în cursul celui de al doilea război mondial.

d. Deshidratarea și dehidrogenarea simultană catalitică a alcoolului izoamilic, CH₃·CH(CH₃)·CH₂·CH₂OH (Ostromislenski, 1915).

e. Condensarea acetonei cu acetilenă, după Favorski, urmată de dehidrogenare parțială și deshidratare (v. formularea I, pag. 239).

3. *Stirenul* se obține industrial numai din etil-benzen, prin dehidrogenare catalitică (I, pag. 275). Etil-benzenul necesar se obține din benzen și etenă, în prezența clorurii de aluminiu (I, pag. 264). Catalizatorii utilizați pentru dehidrogenare sînt acciași ca la fabricarea butadienei. S-a utilizat un catalizator pe bază de oxid de zinc (în Germania) și un catalizator de oxid de magneziu, activat cu oxid de fer, oxid de crom și oxid de potasiu (catalizatorul 1707, în S.U.A.) (randament 90–92% ; conversie la o trecere peste catalizator : 35–40%).

4. *Acrilonitrilul* se obține prin metodele menționate înainte (I, pag. 697).

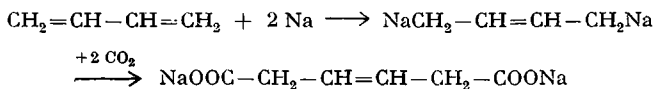
5. *Cloroprenul* sau *2-clor-butadiena* se fabrică din vinil-acetilenă, prin adădire de HCl, în prezența unui catalizator de clorură cuproasă dizolvată într-o soluție de NH_4Cl (I, pag. 236).

Metode de polimerizare și produși. 1. *Polimerizarea cu sodiu metallic.*

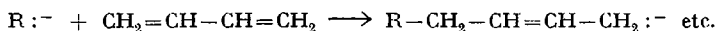
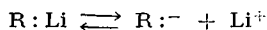
a. În procedeul inițial aplicat în U.R.S.S. (v. mai sus), sodiul metallic se introducea în vasul de reacție sub forma unui strat subțire depus pe vergele de fier; acestea se cufundau în prealabil în sodiu topit, apoi în butadienă. Polimerizarea se efectua la 65° și dura 10--12 zile. Mai târziu s-a lucrat cu sodiu fin pulverizat, reducându-se timpul de polimerizare la câteva ore. În procedeul aplicat în Germania s-a lucrat cu sodiu pulverizat, la 80° , pentru Buna 32 și la 20° , pentru Buna 115. Buna 85 a fost obținută printr-un procedeu continuu, în care se efectua polimerizarea la 70° , cu potasiu metallic drept catalizator, timpul de reacție fiind de cca. 2 ore.

Diferitele calități comerciale de Buna, însemnate cu cifre, se deosebesc între ele prin gradul de polimerizare: Buna 32 este un lichid viscos de consistența mierii; a fost utilizată numai ca plastifiant pentru Buna S. Buna 85 este solidă, dar plastică și solubilă, putând servi pentru cele mai multe scopuri practice; a fost utilizată pentru fabricarea de anvelope, dar rezistența mecanică a acestora este slabă; se utilizează de preferință în amestec cu cauciuc natural. Buna 115 este un material dur și insolubil, care se comportă ca un cauciuc slab vulcanizat și cere, la malaxarea pe valțuri, un consum de energie mult mai mare decât cauciucul natural. Toate aceste calități de cauciuc sintetic sînt mult deosebite de cauciucul natural, dar dau, după vulcanizare în amestec cu negru de fum, materiale asemănătoare cu cele obținute din cauciuc natural.

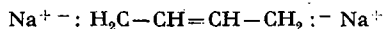
b. Mecanismul reacției de polimerizare a dienelor prin sodiu metallic nu este încă bine lămurit. K. Ziegler (1934) a arătat că butadiena adăținează doi atomi de sodiu, dînd un compus disodic, a cărui formare se dovedește prin reacția cu bioxidul de carbon (v. I, pag. 521):



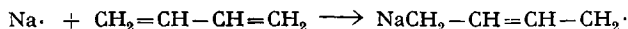
După Ziegler polimerizarea butadienei constă în intercalarea de molecule de butadienă între atomul de sodiu și partea organică a moleculei. S. Medvedev (1940) a arătat că un compus organo-metalic simplu, 2-fenil-izopropil-litiul, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Li}$, este capabil să polimerizeze butadiena în soluție eterică. Fiind cunoscută tendința spre ionizare a acestor compuși organo-metalici, este plauzibil că polimerizarea are în cazul acesta un mecanism anionic ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{CH}_3)_2$):



Generalizînd s-a admis că și compusul disodic al butadienei are poate o structură ionică:

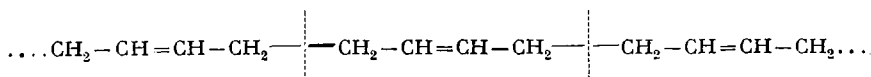


Tot atât de justificat este însă și un mecanism radicalic pentru explicarea polymerizării butadienei cu sodiu (J. L. Bolland, 1942). Prin adăptia unui atom de sodiu la butadienă se formează întâi un radical liber

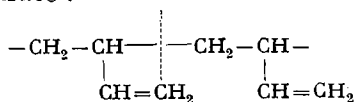


Cu un exces de butadienă, acest radical liber dă un radical polymer, în modul cunoscut (I, pag. 218); cu un exces de sodiu, se formează compusul disodic ionizat al lui Ziegler. Faptele experimentale cunoscute pînă astăzi nu permit încă să se aleagă între aceste două mecanisme posibile.

2. *Structura polymerilor dienelor.* Polymerizarea unei diene, de ex. a butadienei, poate decurge în poziția 1,4 și în poziția 1,2. În primul caz se formează macromolecule cu catene liniare nesaturate:



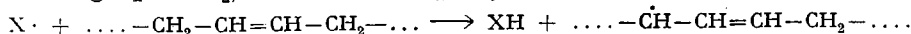
iar în cel de-al doilea, macromolecule cu catene principale saturate și catene laterale nesaturate:



Cum, în majoritatea cazurilor, ambele aceste tipuri de polymerizare decurg simultan, polymerii rezultați posedă catene filiforme nesaturate lungi, cu catene laterale vinilice din loc în loc. O astfel de polymerizare este de fapt o copolimerizare.

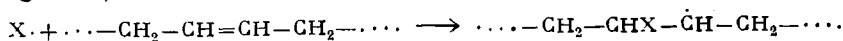
Structura polymerilor butadienei este însă mai complicată, căci în afară de catenele laterale vinilice menționate, polymerul mai conține și catene laterale lungi sau, mai exact, polymerul se compune din catene filiforme lungi unite între ele din loc în loc, formînd macromolecule ramificate, tridimensionale, uriașe. Structura polymerului este cu atât mai ramificată cu cît polymerizarea a fost împinsă mai departe (s-a polymerizat un procent mai mare din monomerul inițial).

Ramificarea aceasta a catenelor poate avea două cauze (P. J. Flory, 1947): un macroradical X· își întrerupe creșterea extrăgînd un hidrogen dintr-o macromoleculă deja formată. Hidrogenul se extrage de preferință de la o grupă CH₂, adică dintr-o poziția alilică (v. I, pag. 211):



Noul radical format se adăpionează la molecule de monomer, dînd naștere unei catene laterale care poate atinge aceleași dimensiuni ca cea principală și este construită după același principiu ca aceasta (I, pag. 222).

Cea de-a doua cauză pentru apariția de catene laterale este adăpția macroradicalului X· la o dublă legătură a unei macromolecule deja formate (I, pag. 303):



Noul radical, ce se naște astfel, poate reacționa apoi cu un alt radical sau cu molecule de monomer. După cum se vede, în ambele cazuri ramificarea catenelor este o consecință a prezenței dublelor legături în macromolecule și, de aceea, acest tip de creștere ramificată a catenelor nu se întâlnește sau joacă un rol minor la polimerizarea olefinelor simple sau a monomerilor vinilici. (El este totuși important la polietena de presiune înaltă.)

Cauciucul sintetic obținut prin procedeul polimerizării cu sodiu are catene atât de ramificate, încât nu dă spectru de raze X la întindere și este greu solubil. El nu se mălaxează bine pe valț și încorporează greu ingredientele necesare vulcanizării. Defectele acestea sînt cu atât mai pronunțate, cu cît gradul de polimerizare este mai mare. Ele au fost eliminate în parte prin procedeul polimerizării în emulsie și prin copolimerizare, care duc la produși mai puțin ramificați.

3. *Polimerizarea în emulsie.* a. *Buna S* este un copolimer obținut dintr-un amestec de cca. 70% butadienă cu 30% stiren,¹⁾ emulsionate în apă deionizată. Drept emulgator s-a folosit nekal BX (dibutil-naftalină sulfonată; v. I, pag. 680), iar drept inițiator, persulfatul de potasiu. Soluția mai conține linolat de potasiu și, drept „modificator” (I, pag. 223), așa-numitul „diproxid” (disulfură de diizopropil-xantogen, $[(CH_3)_2CH-O-C(S-S)-]_2$). Polimerizarea se efectuează la 45—50° și 8 at. În momentul cînd s-a polimerizat 60% din monomer (după cca. 30 ore), se oprește polimerizarea prin adăugarea unui antioxidant (fenil-β-naftil-amină; 3% față de cauciucul format) și se supune latexul rezultat, unei distilări pentru recuperarea butadienei și stirenului neintrăți în reacție (împingerea polimerizării dincolo de această limită duce la un cauciuc cu catene prea ramificate). Coagularea latexului se face cu o soluție saturată de NaCl, slab acidulată cu acid acetic. Înainte de vulcanizare, Buna S se supune unei operații delicate de depolimerizare, prin încălzire la 130°.

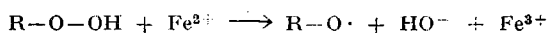
Buna S dă la întindere un spectru de raze X, ceea ce dovedește că posedă catene liniare mai regulate decît polimerii obținuți cu sodiu. Spectrul de raze X prezintă o perioadă de identitate de 5 Å în sensul fibrei, de unde rezultă că macromolecula are configurație *trans*, la fel ca gutaperca și invers decît cauciucul natural. Aceasta explică, alături de ramificarea macromoleculilor, deosebirea dintre polimerii butadienei și cauciucul natural.

b. *Cauciucul GR-S*, fabricat în mari cantități în S.U.A., se aseamănă mult cu Buna S (71% butadienă, 29% stiren, persulfat de potasiu, săpun obținut din seu hidrogenat și dodecil-mercaptan, drept „modificator”). Polimerizarea durează 12 ore și este întreruptă (cu hidrochinonă și bisulfid de sodiu) în momentul cînd conversia atinge 72%. Coagularea se face cu clorură de sodiu și acid sulfuric.

¹⁾ Stirenul poate fi înlocuit cu α-metil-stren, obținut din *izopropil-benzen* (cumen, I, pag. 274) prin dehidrogenare cu același catalizator, folosiți și la dehidrogenarea etil-benzenui. Cauciucul astfel obținut (SK-MS) are practic aceleași proprietăți ca ale copolimerului butadienă-stiren. La polimerizare se aplică „procedeul rece”.

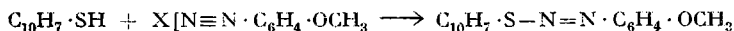
c. *Polimerizarea redox*. Cu cât temperatura, în cursul polimerizării, este mai joasă, cu atât macromoleculele sînt mai puțin ramificate și calitatea cauciucului artificial de tip Buna S sau GR-S obținut este mai bună. În procedeul normal de polimerizare cu persulfat, temperatura nu poate fi micșorată mult sub 50°, fiindcă viteza de reacție scade sub limitele posibile într-o fabricație industrială. S-a reușit însă o scădere considerabilă a temperaturii de polimerizare (la +5° sau chiar sub 0°, în care caz se adaugă emulsiei substanțe anticongelante), prin folosirea unor promotori complexi, conținînd un agent oxidant, un agent reducător și un metal tranzițional, de obicei fer (W.Kern și alții). Mărirea enormă a vitezei de reacție permite scăderea temperaturii, fără a lungi timpul. În anii din urmă fabricarea cauciucului sintetic a fost aproape complet transformată după noul „procedeu rece”.

Polimerizarea redox se aplică în mai multe variante. De obicei se utilizează un peroxid organic, cum este de ex. peroxidul de benzoil sau mai bine hidroperoxidul de cumen (I, pag. 387). Acesta se dizolvă în picăturile de monomer (și nu în apă ca la procedeul obișnuit de polimerizare în emulsie). Drept agent reducător se utilizează adesea glucoză, iar ferul se introduce în reacție, în unele rețete, sub formă de pirofosfat. Ionul feros reduce hidroperoxidul organic cu formare de radical liber și ion feric (v. I, pag. 415):



Agentul reducător readuce apoi ionul feric la starea de ion feros.

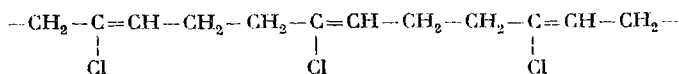
d. *Polimerizarea cu diazo-tio-eteri*. Inițiatori deosebit de eficace pentru copolimerizarea butadienei cu stiren și pentru alte polimerizări sînt diazo-tio-eterii (W. B. Reynolds, 1944). Aceștia se obțin prin cuplarea unui compus diazoic aromatic cu un tiofenol, de ex. a *p*-anisidinei diazotate cu β-tio-naftol:



Cauciucuri sintetice pentru scopuri speciale. *Cauciucul nitril*. Copolimeri butadienă-acrilonitril au fost fabricați prin polimerizare în emulsie în Germania, sub denumirea de *Buna N* sau *perbunan* (1930), și mai târziu în S.U.A. (1939). Materialul acesta are bune rezistențe mecanice și chimice și este utilizat pentru fabricare de garnituri, tuburi rezistente la ulei, izolații pentru cabluri submarine și alte materiale tehnice.

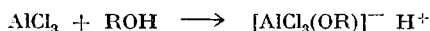
Policloroprenul, polimerul 2-clor-butadienei (cloropren, v. I. pag. 236) a fost fabricat în S.U.A. sub numele de *neopren* (W. H. Carothers) și în U.R.S.S. sub numele de *sovpre*n, după 1932. Neoprenul se obține prin polimerizarea cloroprenului în emulsie, cu persulfat de potasiu drept promotor. Neoprenul prezintă, în stare întinsă, un spectru de raze X,

cu o perioadă de identitate de 4,8 Å, de unde rezultă prezența unor catene, în majoritate liniare, cu configurație *trans* :

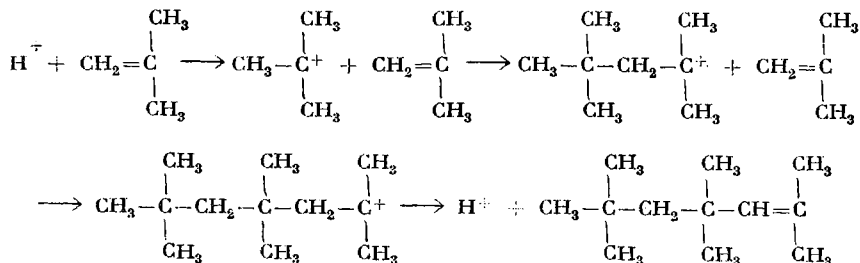


Greutatea moleculară variază între 20 000 și 1 000 000, dar este la majoritatea macromoleculilor de cca. 100 000. Neoprenul este solubil în benzen (nu însă în benzină). Din aceste proprietăți rezultă că ramificațiile macromoleculilor sînt relativ rare. Vulcanizarea neoprenului diferă fundamental de aceea a celorlalte cauciucuri sintetice. Ea se face prin încălzire în prezența unui amestec de oxizi de magneziu și de zinc (sulfurul fiind fără efect). Neoprenul astfel vulcanizat (eventual cu adaos de negru de fum) are proprietăți mecanice foarte bune, întru totul comparabile cu ale cauciucului natural vulcanizat. Neoprenul rezistă însă mai bine decît acesta la oxidare (fiind inert față de ozon) și se imbibă foarte puțin cu ulei mineral.

Cauciucul butil. Numele acesta se aplică unui copolimer al izobutenei cu o diolefină, de obicei isopren (1,5—4,5%), ce se obține printr-un procedeu cu totul special. Polimerizarea amestecului de izobutenă cu isopren se face cu un catalizator electrofil și are deci un mecanism cationic (I, pag. 224). În industrie se utilizează drept catalizator o soluție de clorură de aluminiu în clorură de metil. Temperatura de lucru este -100° . S-a dovedit că reacția nu are loc dacă lipsesc cantități mici de „activatori” sau „cocatalizatori”, ca de ex. apă, alcoolii, ROH, sau acizi organici, RCOOH. Este probabil că aceștia formează, cu catalizatorul electrofil, un complex avînd caracterul unui acid protonic tare :



Se știe că izobutena dă, cu acizi protonici, la temperatura camerei, polimeri inferiori (dimeri, trimeri, tetrameri etc.) printr-un mecanism ionic (v. I, pag. 215) :



Reacția comportă, după cum se vede, trei etape : *a.* Inițierea lanțului de reacții prin adăuția unui proton și formarea unui cation organic ; *b.* creșterea catenei cationului prin adăuția de molecule de monomer ; *c.* încetarea stării de cation, prin eliminarea unui proton. Faptul că la tem-

peratură joasă se formează catene mult mai lungi decât la temperatura camerei se explică în modul următor: vitezele reacțiilor a și b nu variază decât puțin cu temperatura; dimpotrivă, reacția de întrerupere, c , este mult încetinită la temperatură joasă. În consecință, se obțin catene lungi. La temperatura camerei, reacțiile b și c au aproximativ aceeași viteză; de aceea produsul de reacție este în majoritate dimerul.

Greutatea moleculară a cauciucului butil este de aprox. 100 000. Resturile de isopren sînt intercalate la întîmplare în catena macromoleculară și sînt legate, în majoritate, prin legături 1,4 (după cum rezultă din degradarea cu ozon). La întindere, cauciucul butil dă un spectru de raze X aproape identic cu al poliizobutenei (I, pag. 231). Catenele macromoleculare ale cauciucului butil nu sînt ramificate (sau au cel mult ramificații foarte rare). Prezența resturilor de isopren, deși rare în cauciucul butil, este suficientă pentru a face posibilă vulcanizarea cu sulf (la temperatură puțin mai ridicată decât la cauciucul natural și cu acceleratori de vulcanizare mai energici). Produsele vulcanizate obținute sînt de o calitate excepțională, întrecînd pe cele obținute din cauciuc natural în ce privește rezistența la abraziune, rezistența la agenți chimici și permeabilitatea la gaze. Cauciucul butil se utilizează pentru fabricare de camere de aer pentru automobile, dar poate fi utilizat și pentru multe alte scopuri.

Cis-poliisopren. Cu ajutorul catalizatorului de trietil-aluminiu-tetraclorură de titan, introdus de K. Ziegler și colaboratorii săi pentru polimerizarea etenei la presiune joasă (v. I, pag. 230), s-a reușit recent polimerizarea isoprenului, obținîndu-se un *cis*-1,4-poliisopren, despre care se afirmă că este identic cauciucului natural (I. D. D'Janni). După unele informații se obține un polimer similar prin polimerizarea isoprenului cu compuși ai litiului. Procedeele acestea noi, încă puțin cunoscute, vor influența fără îndoială profund dezvoltarea viitoare a industriei cauciucului sintetic.

La o oarecare importanță tehnică au mai ajuns *cauciucul de siliconi* (I, pag. 513) și *cauciucul de polisulfură* (tiocol) (I, pag. 420). Mai sînt descriși în literatură, dar nu au fost aplicați pe scară mai mare în industrie, cauciucuri pe bază de *polimeri acrilici*, de *poliesteri* (esteri de acizi dicarboxilici cu glicoli), *cauciucuri cu legături de diizocianați* (vulcapreni și vulcalani) și un compus obținut din polietenă prin clorurare și sulfoclorurare (*hypalon*), vulcanizabil prin modificarea grupelor SO_2Cl .

După cum se vede, proprietățile elastice nu se limitează la compușii macromoleculari cu catene hidrocarbonate, ei pot apărea în clasele cele mai variate de compuși macromoleculari (elastomeri). Favorabilă pentru apariția proprietăților elastice este prezența unor catene laterale scurte, dar repartizate uniform de-a lungul catenei macromoleculare, filiforme, principale (cum sînt grupele metil în cauciucul natural și atomii de clor, în cloropren). De asemenea este necesară prezența unor grupe reactive care să permită vulcanizarea. Defavorabilă apariției caracterului de elastomer este structura prea regulată a catenelor care duce la cristalizare și ramificarea macromoleculară prea avansată, ducînd la macromolecule tridimensionale.

B. ALCALOIZI

Istorie și definiție. Încă din timpurile cele mai vechi, oamenii au cunoscut acțiunea fiziologică puternică, toxică sau curativă, a anumitor plante sau produși izolați din plante. Astfel opiul, un produs rășinos obținut din fructele macului (v. pag. 965), era folosit în Orient din cele mai vechi timpuri, ca somnifer. Acțiunea antimalarică a coji de cincona și efectul stimulant al frunzelor de coca erau cunoscute poporului Inca, ce locuia în regiunea tropicală muntoasă a Americii de Sud, încă înainte de cucerirea spaniolă. Vechea medicină chineză folosea numeroase plante, printre care se numără și efedra (pag. 353). Toate popoarele cunosc acțiunea otrăvitoare puternică a mătrăgunii, a măselariței și a cucutei. După cum se știe, sucii de cucută erau utilizați, în antichitatea grecească, pentru executarea sentințelor judiciare.

Izolarea principiilor active din plante a constituit o preocupare a științei chimice încă de la începuturile ei. Primul succes, în această direcție, este semnalat în secolul al XVII-lea, când Dan Ludovici și Robert Boyle au izolat alcaloidul principal din opiu, magisterium opii (morfina) în stare impură. Baumé, în secolul următor, a studiat de asemenea această substanță. Despre o chimie propriu-zisă a alcaloizilor nu se poate vorbi însă decât începând din momentul când a fost obținut primul alcaloid (morfina) în stare cristalizată (Ch. Derosne, 1804; F. W. Sertürner, 1806). În 1817, farmacistul Sertürner a perfecționat metoda de izolare a alcaloidului principal din opiu, pe care l-a numit *morfina*, făcând totodată observația importantă că acest compus, ce conține azot, formează săruri cu acizii și este deci bazic.

Odată cunoscută metoda de izolare, a urmat o perioadă în care au fost descoperiți, în succesiune rapidă, numeroși alți alcaloizi. Remarcabile sînt lucrările de pionier ale lui Pelletier, în colaborare cu Caventou și alți elevi ai săi. Aceștia au izolat stricnina și veratrina (1818), brucina (1819), chinina, cinconina și colchicina (1820), narceina (1832) și tebaina (1835). Descoperirea de noi alcaloizi în plante se continuă de atunci, fără întrerupere, pînă în zilele noastre.

Numele de *alcaloizi*, ce s-a dat acestor principii vegetale, (de către W. Meissner, 1818), oglindește interesul deosebit atribuit de primii cercetători, *caracterului bazic* al acestor substanțe azotate de origine vegetală. Aceasta se explică prin faptul că producerea de compuși cu azot era considerată, la acea vreme, ca un privilegiu al organismului animal; singurul compus bazic azotat cunoscut era amoniacul, aminele simple nefiind descoperite încă (anilina a fost obținută, întia oară, în 1826, iar aminele alifatice abia în 1850; v. I, pag. 445 și 463). De aceea, alcaloizii au fost considerați ca reprezentanții unei grupe noi de compuși organici.

Pe măsură ce s-a intensificat cercetarea produșilor vegetali, s-au descoperit în plante numeroși compuși cu caracter bazic, aparținînd (după cum s-a constatat mai tîrziu) celor mai variate clase de compuși organici. Astfel au fost identificați în plante: amine simple ca metilamina și trimetilamina, amino-alcooli (pag. 349), lec tine (I, pag. 673), amino-acizi bazici (pag. 364), betaine (pag. 398), metil-purine (pag. 762) și

vitamine (v. de ex. pag. 276). Pe de altă parte, multe substanțe de origine animală sînt înrudite chimic-structural cu unele baze vegetale. Vom aminti adrenalina (pag. 360), a cărei structură este asemănătoare cu a efedrinei (pag. 353), și aminele biogene (pag. 395), care se formează din carne sub acțiunea bacteriilor de putrezire, și care se găsesc și în vegetale.

Apare de aici că sfera noțiunii de alcaloid este într-un anumit sens prea cuprinzătoare, în altul prea îngustă. În realitate, noțiunea istorică de alcaloid face parte dintre acele concepte nechimice, care datează dintr-o epocă anterioară teoriei structurii și care, întocmai ca noțiunile de tanin și vitamină, nu pot fi puse de acord cu o clasificare logică a substanțelor organice, bazată pe teoria structurii. Menținerea noțiunii de alcaloid este totuși utilă din punct de vedere practic, avînd în vedere numărul mare de compuși azotați ce se găsesc în plante. În cartea de față vom cuprinde sub denumirea de alcaloizi, numai compuși azotați de origine vegetală cu structură heterociclică, celelalte baze vegetale fiind tratate împreună cu analogii lor structurali. Clasificarea acestor compuși se va face, pe cît posibil, pe baza structurii inelelor heterociclice din moleculele lor.

Cercetarea chimică a alcaloizilor a constituit, în ultimii 140 ani, și constituie încă, o preocupare permanentă și vie a chimiștilor organicieni. Întocmai ca în clasa terpenoidelor și a steroidelor, studiul alcaloizilor, pe lângă marele interes pe care îl prezintă în sine, a condus și la descoperirea sau dezvoltarea multor reacții chimice de interes general. Mulți alcaloizi au structuri complicate, a căror deslușire a constituit un prilej unic pentru experimentarea metodelor chimice și fizico-chimice celor mai avansate. Progresul în această direcție se poate aprecia considerînd dezvoltarea metodelor de lucru ce s-a produs de la primele sinteze de alcaloizi (coniina, 1886 ; nicotina, 1904, v. pag. 942), pînă la sintezele moderne ale chininei (pag. 961), morfinei (pag. 977), reserpinei (pag. 989) și stricninei, care se numără printre cele mai complicate și delicate lucrări de sinteză efectuate pînă astăzi. Pe de altă parte, cercetările din domeniul alcaloizilor au inspirat un număr mare de sinteze de compuși cu structuri mai mult sau mai puțin asemănătoare cu ale alcaloizilor : printre aceștia se numără unele medicamente, cu valoare terapeutică mare¹⁾.

Răspîndire și biogeneză. Plantele producătoare de alcaloizi sînt, mult răspîndite. Cele mai multe fac parte dintre dicotiledonate, mai rar dintre monocotiledonate și criptogame.

Un anumit alcaloid nu apare, de obicei, decît într-o singură plantă sau în puține specii aparținînd aceluiași gen botanic. Numai cîțiva alcaloizi cu structură simplă apar în plante aparținînd unor specii mult diferite.

O plantă conține rareori un singur alcaloid : de obicei se întîlnesc, în aceeași plantă, mai mulți alcaloizi cu structură asemănătoare. Astfel, chinina și cinconina sînt întovărășite, în coaja de chinină, de vreo alți douăzeci de alcaloizi deosebindu-se numai puțin între ei ca structură. Asemenea familii de alcaloizi apar și în frunzele de coca, în tutun și în alte plante, după cum se va vedea mai departe.

¹⁾ v. exemple în E. Ciorănescu, Medicamente de sinteză, pag. 65, 104, 148, 184, 198 etc.

Conținutul în alcaloizi al unei plante variază mult cu regiunea, clima și anotimpul. Multe plante tropicale, deși se dezvoltă normal, pierd facultatea de a sintetiza alcaloizi când sînt transplantate în regiuni cu climă temperată sau rece. Alte multe plante nu conțin alcaloizi. Din aceste fapte se poate conchide că alcaloizii nu îndeplinesc o funcțiune fiziologică de importanță vitală, în plante, cum îndeplinesc, de ex., h drații de carbon, amino-acizii, grăsimile și purinele. (Aceași observație este valabilă și pentru terpenoide care, de asemenea, nu apar decît sporadic în regnul vegetal; v. pag. 800).

Părerile privitoare la rolul fiziologic al alcaloizilor sînt încă puțin precizate. Alcaloizii ar putea constitui, uneori, mijloace de apărare ale plantei împotriva insectelor sau animalelor superioare. Alte teorii consideră alcaloizii ca produși de desasimilație ai proteinelor, pe care planta, din lipsa unor posibilități de excreție comparabile cu ale animalelor, îi depune în organele sale. Alcaloizii ar juca deci același rol ca ureea și acidul uric în organismul animal. Împotriva acestei păreri se pot aduce obiecții serioase. În primul rînd pare puțin probabil ca planta să construiască molecule, uneori uriașe și complicate, pentru a fixa un singur atom de azot. Pe de altă parte, nu se poate explica pentru ce o funcțiune fiziologică de importanță procesului de excreție (în cazul cînd ar fi într-adevăr necesar plantei) s-ar îndeplini pe căi atît de diverse în specii botanice înrudite, atunci cînd alte procese de importanță vitală, asimilația bioxidului de carbon, glicoliza etc., se fac, în toate plantele, printr-un mecanism identic.

Pentru sinteza alcaloizilor plantele folosesc ca materii prime amino-acizii naturali sau produși de degradare biochimică ai acestora, cum sînt aminele biogene (pag. 395) și aldehide provenite din decarboxilare oxidantă (pag. 395). În biosinteza alcaloizilor joacă un mare rol reacția Mannich, la care participă o amină, o aldehydă și un compus capabil să se ionizeze eliminînd un proton (v. I, pag. 561). La rezolvarea problemei biogenezei alcaloizilor au adus contribuții importante R. Robinson, Cl. Schöpf și R. B. Woodward. Cunoștințele în acest domeniu sînt astăzi destul de avansate spre a fi de ajutor, în unele cazuri, la stabilirea structurii alcaloizilor.

Stare naturală, izolare. Alcaloizii sînt localizați, de cele mai multe ori, în anumite organe ale plantei, frunze, semințe, rădăcini sau coajă.

În plante, alcaloizii se găsesc ca săruri ale acizilor vegetali obișnuiți, cum sînt acidul citric, acidul malic, acidul tartric și acidul oxalic; în cîteva plante, alcaloizii sînt însă legați de acizi specifici. Astfel se întîlnesc: acidul fumaric, în fumarită (*Fumaria officinalis*), acidul aconitic (pag. 119) în omeag (diverse specii de *Aconitum*), acidul chelidonic (pag. 682) în rostopască (*Chelidonium majus*) și în stirigoaie (*Veratum album*), acidul meconic (pag. 682) în opiu și acidul chinic (pag. 113), în coaja de china.

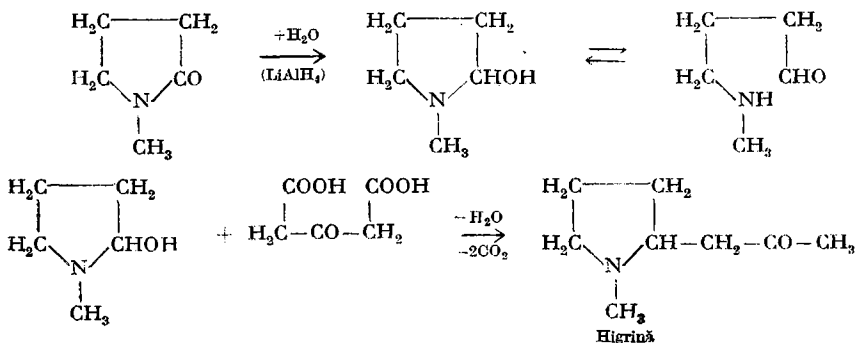
Pentru izolarea alcaloizilor se tratează planta mărunțită, sau extractul ei apos, cu o bază (hidroxid alcalin sau amoniac), spre a pune în libertate alcaloidul din sărurile sale. Apoi se extrage soluția cu un dizolvant (eter, cloroform). În cazul alcaloizilor volatili, cum este nicotina, aduce foloase și distilarea cu vapori de apă. Mulți alcaloizi formează precipitate insolubile sau săruri greu solubile, cu unii reactivi caracteristici cum sînt: taninul, ferocianura de potasiu, acidul picric și alți nitro-derivați similari, clorura de platină, clorura de aur, iod-iodura de potasiu, iodura dublă de potasiu și de bismut, acidul fosfor-wolframic și acidul fosfor-molibdenic.

1. ALCALOIZI CU NUCLEU PIROLIDINIC

Higrina, $C_8H_{15}ON$, (lichidă, p.f. $92-94^\circ/20$ mm, slab levogiră) este conținută, alături de alți alcaloizi, în frunzele de coca (v. pag. 949).

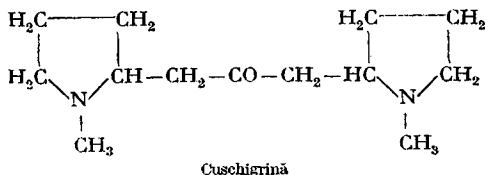
Structura higrinei a fost stabilită de Liebermann (1889). Grupa cetonică din higrină a fost identificată prin formarea unei oxime. Oxidarea cu acid cronic duce la acidul N-metil-pirolidin- α -carboxilic, numit *acid higric*.

O sinteză a higrinei a fost efectuată prin reducerea blîndă a N-metil-pirolidonei, cu hidrură de litiu-aluminiu; amino-aldehida obținută a fost apoi condensată cu acid aceton-dicarboxilic (reacție Mannich; I. pag. 561) (R. Robinson, 1936; F. Galinovsky și colab., 1951):



Alături de higrină se formează, în această reacție, și cuschigrină, prin condensarea a două molecule de amino-aldehidă, cu o moleculă de acid aceton-dicarboxilic.

Cuschigrina, $C_{13}H_{24}ON_2$, lichidă p.f. $185^\circ/32$ mm, optic inactivă, este alcaloidul principal din frunzele de cuscoboliviene, în care se găsește alături de higrină. Prin oxidare cu acid cronic trece în acid higric. Molecula cuschigrinei conține două grupe de amină terțiară și o grupă cetonică, capabilă să formeze o oximă.

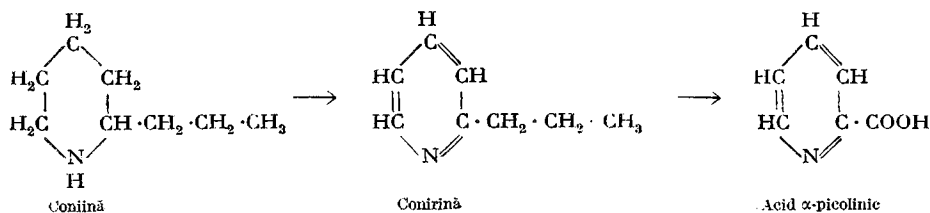


2. ALCALOIZI CU NUCLEU PIPERIDINIC SAU PIRIDINIC

Alcaloizii din cucută. În cucută (*Conium maculatum*), în deosebi în semințele acestei plante, se găsesc, sub formă de săruri cu acidul malic și cu acidul cafeic, mai mulți alcaloizi, anume: *coniina*, *N-metil-coniina*, *conhidrina*, *pseudo-conhidrina* și γ -*coniceina*.

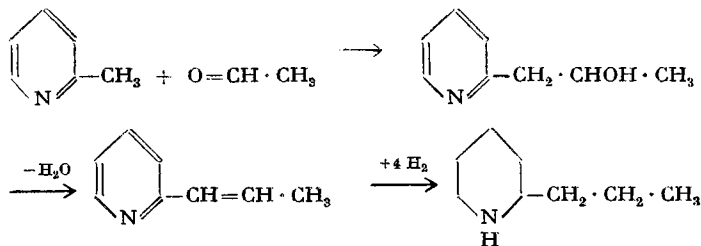
Coniina a fost găsită în multe alte plante, ca pătrunjelul cîinelui (*Aethusa cynapium*), rodul pămîntului (*Arum maculatum*), *Arisarum vulgare* și *Caladium bulbosum*.

Coniina, $C_8H_{17}N$ (lichidă, p.f. 166° , dextrogiră), se transformă prin dehidrogenare blîndă cu acetat de argint, sau prin distilarea clorhidratului ei cu pulbere de zinc, în α -propil-piridină sau *conirină*. Oxidarea acesteia din urmă duce la acidul α -picolinic (pag. 711) :



Din aceste degradări rezultă, pentru coniina, structura α -propil-piperidinei. Prin hidrogenare cu acid iodhidric, coniina se transformă în *n*-octan, ceea ce confirmă această structură.

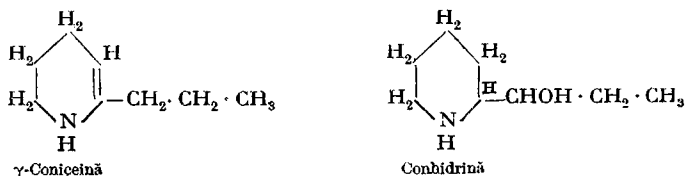
Sinteza coniinei, care este totodată prima sinteză a unui alcaloid natural, a fost realizată de Ladenburg (1886) pornind de la α -picolină (v. pag. 709) :



Se obține astfel (\pm)-coniina, care poate fi scindată în cele două forme optice active, cu ajutorul acidului tartric.

Coniina este o otrăvă puternică; ea produce o paralizie a nervilor motori. În doze mari produce moartea, prin paralizia centrului respirator. Se folosea, în antichitate, pentru executarea condamnaților la moarte.

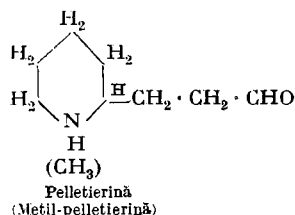
N-Metil-coniina (p.f. 175°), se găsește în diverse specii de cucută, atît în forma dextrogiră, cît și în cea levogiră. Se poate obține și sintetic, prin metilarea coniinei.



γ -Coniceina, $C_8H_{15}N$, optic inactivă, conține în moleculă doi atomi de hidrogen mai puțin decâtconiina și trece ușor, prin hidrogenare, în (\pm)-coniină.

Conhidrina, $C_8H_{17}ON$, (cristale, p.t. 120–121°), este un alcool secundar derivând de laconiină. Pseudo-conhidrina, izomeră cu ea, conține grupa OH în nucleu, în poziția 5.

Alcaloizii monociclici din scoarța rădăcinii de rodiu. O structură asemănătoare cu aconiinei au cei patru alcaloizi secundari din scoarța rădăcinii de rodiu (*Punica granatum*): pelletierina, metil-pelletierina, izopelletierina și metil-izopelletierina care însoțesc alcaloidul principal pseudo-pelletierina (pag. 954).

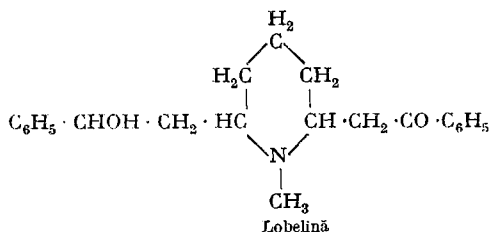


Pelletierina are funcțiunea unei aldehide, iar izopelletierina a unei cetone. Ambele sînt optic inactive, dar pot fi scindate în antipozii optici. Reducerea grupei carbonilice, prin metoda Kijner-Wolff (I, pag. 562), duce la (\pm)-coniină.

După cercetări recente, pelletierina ar avea aceeași structură ca izopelletierina (Galinovsky, 1954).

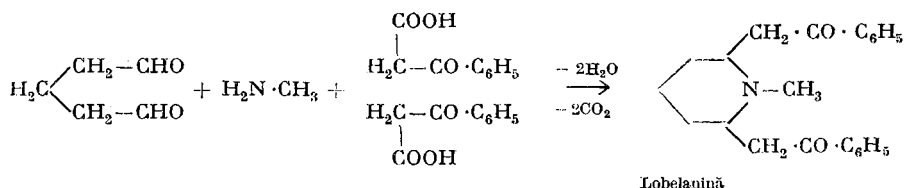
Alcaloizii din *Lobelia inflata*. Lobelina, $C_{22}H_{27}O_2N$, (p.t. 130°, levogiră), alcaloidul principal din *Lobelia inflata*, are, după Wieland, structura unei hidroxi-cetone derivând de la N-metil-piperidină. În plante, lobelina este însoțită de dicetona corespunzătoare, lobelanina și de dialcoolul, lobelanidina, de derivații nemetilați la azot, nor-lobelanina și nor-lobelanidina și de alți alcaloizi (în total 14).

Lobelina este un excitant al centrului respirator și servește la combaterea astmului.



Lobelanina a fost obținută printr-o elegantă sinteză (Cl. Schöpf, 1935) constînd în condensarea dialdehidei glutarice, cu clorhidratul metil-

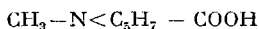
aminei și cu acid benzoil-acetic (pag. 53), în „condiții fiziologice“ (în soluție apoasă, tamponată la pH 4, la 25°):



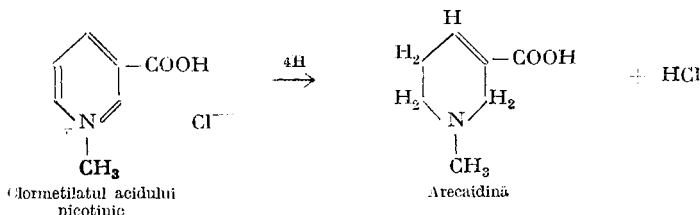
Ca produși secundari, în această sinteză, se mai formează și compuși rezultați prin reducerea dicetonei de mai sus : lobelina și lobelanidina. Sinteza aceasta (care se aseamănă mult cu sinteza tropinei, pag. 949) are loc numai într-un domeniu îngust de pH .

Alcaloizii din nuca de betel. Din fructul palmierului de betel (*Areca catechu*), au fost izolați cinci alcaloizi : *arecolina*, *arecaidina*, *guvacina*, *guvacolina* și *arecolidina*.

Arecolina, $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$, (ulei foarte bazic, volatil cu vapori de apă, cu p.f. 209°), este esterul metilic al *arecaidinei*, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (cristale, ușor solubile în apă ; p.t. 232°). Cei doi atomi de oxigen ai moleculei aparțin unei grupe carboxil. Atomul de azot poartă o grupă metil, care poate fi îndepărtată ca CH_3Cl , prin încălzire cu HCl la 240° . Formula arecaidinei poate fi desfășurată deci astfel :

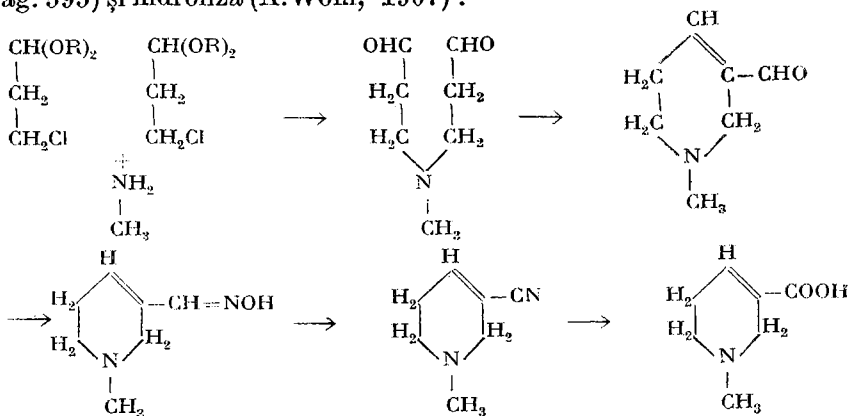


de unde s-a tras concluzia că această substanță este un tetrahidro-derivat al acidului nicotinic N-metilat. Această ipoteză a fost confirmată prin sinteză, și anume prin reducerea clor-metilatului acidului nicotinic, cu staniu și acid clorhidric (Jahn, 1888) :



Arecaidina nefiind optic activă, dubla legătură nu poate fi situată decît în pozițiile 2,3 sau 3,4. Locul dublei legături a fost determinat printr-o altă sinteză care constă în condensarea acetalului β -clor-propionaldehidei (pag. 6), cu metil-amină, saponificarea diacetalului obținut și condensarea intramoleculară a dialdehidei formate. Aldehida ciclică, nesaturată, obținută, a fost apoi transformată în acidul respectiv, are-

caidina, prin prepararea oximei, deshidratarea acesteia pînă la nitril (I, pag. 595) și hidroliză (A. Wohl, 1907) :



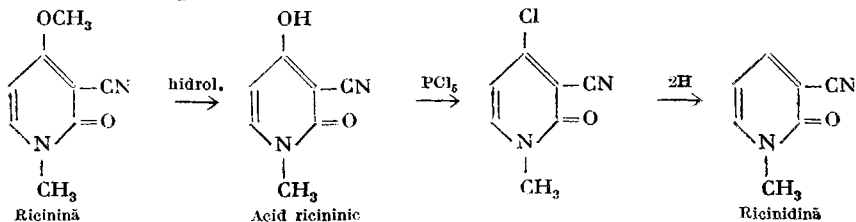
Guvacina, $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$, se deosebește de arecaidină prin lipsa grupei metil, dela atomul de azot. Ea este deci o nor-arecaidină. *Guvacolina*, $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$, este esterul metilic al guvacinei.

Nuca de betel este utilizată pe scară întinsă de populația Indiei și a insulelor Oceanului Pacific, ca stimulent și narcotic slab. O bucată din acest fruct, mestecată în gură împreună cu puțin var și cu tutun sau catechu, provoacă, în afară de o salivație intensă, o senzație de bună stare fizică și de mulțumire. În doze mari arecaidina este toxică.

Alcaloidul din ricin. *Ricinina*, $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2$, (p.t. 201° ; optic inactivă; practic neutră; gust amar) se izolează din semințele și din plantele tinere de *Ricinus communis*. Este unul dintre puținii alcaloizi care se găsește, în plantă, neînsoțiți de alții. Toxicitatea mare a semințelor de ricin nu se datorește decît în parte ricininei; planta mai conține o toxină vegetală proteică, *ricina*.

Structura ricininei a fost stabilită prin lucrările lui Maquenne și ale lui Späth. Prin distilarea ricininei cu pulbere de zinc, se formează piridină. Prin hidrogenare catalitică, acest alcaloid se combină cu patru atomi de hidrogen, dînd tetrahidro-ricinina. De aici urmează că ricinina este un derivat al dihidro-piridinei.

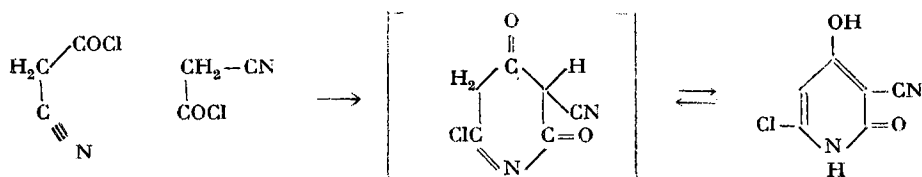
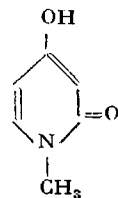
Prin tratare cu alcalii, ricinina elimină alcool metilic și trece în hidroxid-derivatul respectiv, numit *acid ricininic*. În această combinație, grupa OH poate fi înlocuită prin clor, iar clorul se elimină prin hidrogenare, obținîndu-se *ricinidina*. Hidroliza acestei substanțe duce la acidul corespunzător, care este acidul 1-metil-2-piridon-3-carboxilic, după cum s-a dovedit prin sinteză :



Prin încălzirea ricininei sau a acidului ricininic, cu acid clorhidric concentrat, 150°, se elimină bioxid de carbon și amoniac, obținându-se 4-hidroxi-1-metil-2-piridona, cu structura următoare, confirmată prin sinteză.

Din toate aceste reacții de degradare s-a dedus, pentru ricinină, structura arătată mai sus, a 1-metil-3-cian-4-metoxi-2-piridonei. Prin patru sinteze diferite s-a putut verifica această structură.

Una dintre acestea (G. Schroetter și colab., 1934) se bazează pe autocondensarea spontană a clorurii acidului cian-acetic, care dă naștere nitrilului acidului 2,4-dihidroxi-6-clor-nicotinic (acid 6-clor-nor-ricininic) :



Prin metilarea sării disodice a acestui compus, cu sulfat de metil, și eliminarea clorului prin reducere, cu zinc și acid sulfuric, se obține acidul ricininic, formulat mai sus. Înlocuirea grupei OH cu Cl, în acidul ricininic, și a clorului cu metoxil, duce la ricinină.

4. ALCALOIZI CU UN INEL PIRIDINIC LEGAT DE UN INEL PIROLIDINIC SAU PIPERIDINIC

Nicotina, principalul alcaloid din tutun (diferite specii de *Nicotiana*, din familia solanaceelor, printre care cele mai importante sînt *N. tabacum* și *N. rustica*, ambele cultivate), este însoțită în plantă de 11 alți alcaloizi ce apar în cantități mult mai mici. Aceștia se împart, după structura lor, în trei grupe :

Alcaloizi cu un
singur inel :

Pirolidină
N-Metil-pirolidină
Piperidină

Alcaloizi cu un inel
piridinic legat de un inel
pirolidinic :

(-)-Nicotină
Nicotirină
(-)-Nor-nicotină
(+)-Nor-nicotină

Alcaloizi cu un inel
piridinic legat de un inel
piperidinic sau piridinic :

Anabasină
N-Metil-anabasină
Anatabină
N-Metil-anatabină
3',2-Dipiridil.

Contrar unei păreri mai vechi, în afară de tutun, nicotina mai apare în numeroase alte plante (printre care câteva specii de *Lycopodium*), însă întotdeauna în cantități mici. Anabasină, care se găsește în tutun numai în proporție foarte mică, este alcaloidul principal din *Anabasis aphylla*, o chenopodiacee. (+)-Nor-nicotina se găsește într-o solanacee

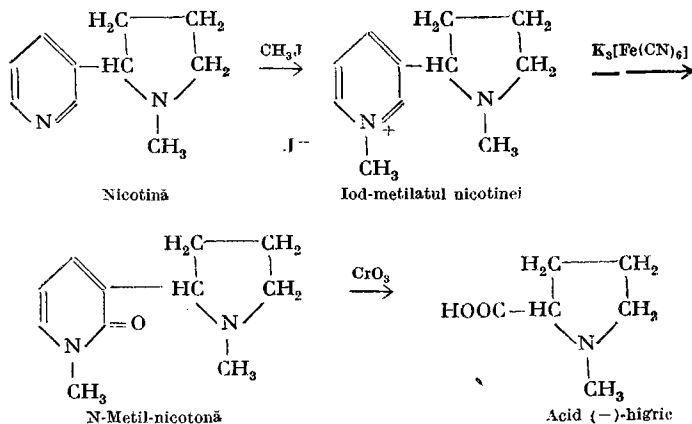
australiană (*Duboisia hopwoodii*) și în cantitate mică în tutuu (din care se izolează ca (\pm)-nor-nicotină).

Nicotina se găsește în frunzele de tutuu, în majoritate sub forma sărurilor cu acizii citric și malic. *Nicotiana tabacum* conține cea. 2%, iar *Nicotiana rustica* cea. 8% nicotină. Nicotina brută se prepară de obicei din praf de tutuu, prin tratare cu hidroxid de sodiu, distilare cu aburi și extragere cu un dizolvent. Nicotina se purifică prin distilare într-o atmosferă de gaz inert sau prin recristalizarea oxalatului.

Nicotina, $C_{10}H_{14}N_2$, este un lichid incolor, cu p.f. 246° , levogir, $[\alpha]_D -163^\circ$; sărurile nicotinei sînt dextrogire. Nicotina se dizolvă în apă, în orice proporții, la temperaturi mai joase de 60° și mai înalte de 210° ; între aceste limite este numai parțial miscibilă cu apa. Nicotina este solubilă în dizolvanții organici. La aer se colorează brun.

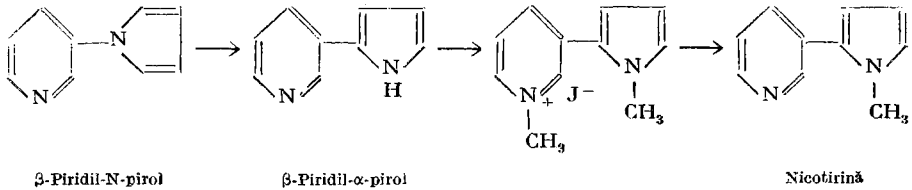
Structura nicotinei a fost stabilită prin reacții de degradare și prin sinteze. Oxidarea cu diverși agenți oxidanți duce la acidul β -piridin-carboxilic, numit acid nicotinic (pag. 711). Nicotina este, prin urmare, un derivat al piridinei, avînd o grupă C_5H_7N , în poziția β . Grupa aceasta nu poate fi un rest de piperidină, căci nicotina nu conține o grupă NH de amină secundară, ci are însușirile unei baze ditertiare. Se poate dovedi, pe de altă parte, că în nicotină există o grupă CH_3 legată de azot. În consecință, grupa C_5H_7N se poate scrie dezvoltat $C_4H_7N-CH_3$, ca o N-metil-pirolidină. Astfel, formula cea mai probabilă a nicotinei este: β -piridin-N-metil-pirolidină (Pinner, 1893).

Înelul pirolidinic din nicotină a fost pus în evidență (Karrer, 1925) prin următoarele reacții: nicotina se transformă în iod-metilatul ei; acesta se oxidează, în mediu alcalic, cu fericianură de potasiu și dă derivatul corespunzător al piridonei (v. pag. 706). În compusul acesta, N-metil-nicotona, nucleul piridinic este suficient de sensibil la oxidare pentru a fi distrus cu anhidridă cromică:



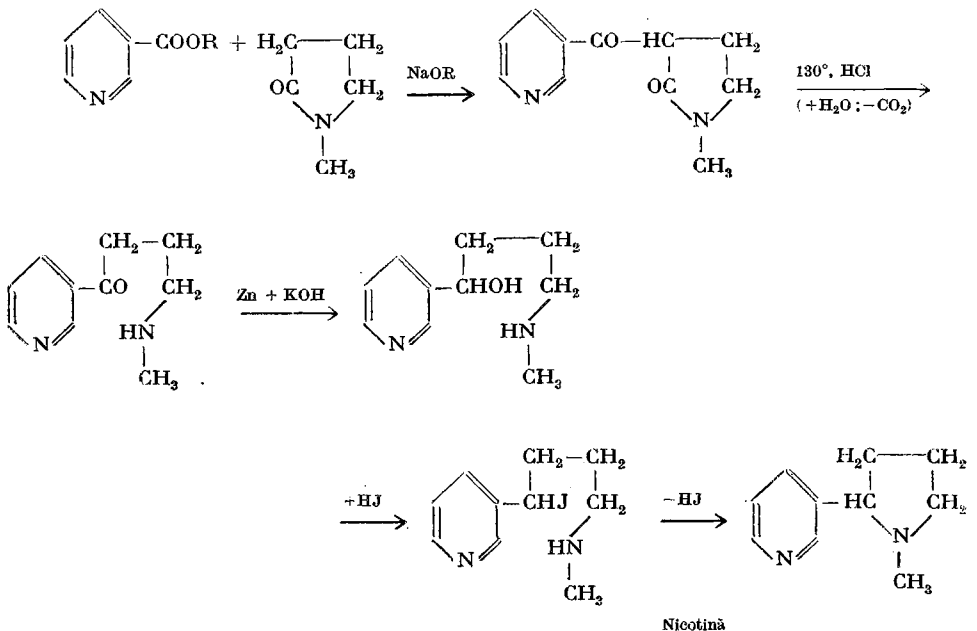
Se obține astfel acidul N-metil-pirolidin- α -carboxilic, sau acidul higric (pag. 936) și anume în forma levogiră, aceiași care se formează din (-)-stahidrină (pag. 398) și din (-)-prolină. Configurația sterică a nicotinei este deci aceeași ca a amino-acizilor naturali.

O primă sinteză a nicotinei a fost realizată de Amé Pictet (1904). Prin distilarea uscată a sării acidului mucic cu β -amino-piridină se formează întâi β -piridil-N-pirolul (pag. 605). Trecut printr-un tub încălzit la roșu, acest compus se izomerizează (pag. 613), dând β -piridil- α -pirol, care, alchilat cu iodură de metil, trece în iod-metilatul nicotinei. Prin distilarea acestuia cu var se obține apoi *nicotirina* :



Nicotirina se formează și din nicotină, prin dehidrogenare cu agenți oxidanți slabi. Prin hidrogenarea nucleului pirolie, al nicotinei, se formează nicotina. Pictet a realizat această reacție iodurând și bromurând succesiv nicotirina, în nucleul pirolie, și reducând compușii obținuți, cu zinc și acid clorhidric. Mai târziu, hidrogenarea nicotinei, în nicotină, s-a făcut și pe cale catalitică (Späth, 1935).

O altă sinteză a nicotinei se bazează pe condensarea esterului acidului nicotinic, cu N-metil-pirolidonă, în prezența etoxidului de sodiu (Späth, 1928) :



(-)-Nicotina este un toxic puternic. Doza letală pentru om este de aprox. 40 mg. În cantități mici nicotina acționează ca un excitant al nervilor centrali și periferici; ea provoacă o secreție mărită a glandelor și o contracție a vaselor sanguine, deci o creștere a tensiunii arteriale. (+)-Nicotina are o acțiune fiziologică de cca. 8 ori mai slabă decât (-)-nicotina naturală.

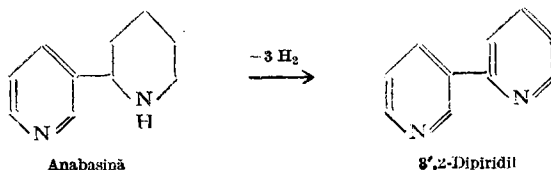
Nicotina este un toxic puternic și pentru insecte și servește ca insecticid în grădinărie.

Printre alcaloizii care însoțesc nicotina în frunzele de tutun (în proporție de 2–5%) au fost identificate următoarele substanțe :

Nicotirina, $C_{10}H_{10}N_2$, sau bisdehidro-nicotina, un lichid incolor cu p. f. 280° , se obține și ca intermediar în sinteza nicotinei după Pictet (v. formularea mai sus).

(-)-*Nor-nicotina*, $C_9H_{12}N_2$ (nicotină fără metil la azot) se găsește în cantitate foarte mică, împreună cu (+)-*nor-nicotina* (ca racemic), în frunzele de tutun obișnuit. (-)-*Nor-nicotina* este însă alcaloidul principal din numeroase specii sălbatice de nicotiana.

Anabasina, $C_{10}H_{14}N_2$, levogiră, izomeră cu nicotina, se găsește în tutun numai în cantități foarte mici, este însă alcaloidul principal al unei plante asiatice, *Anabasis aphylla* (A. Orecov, 1928). Prin oxidare anabasina dă acid nicotinic, iar prin dehidrogenare catalitică dă 3',2-dipiridil (un compus care de asemenea se găsește în tutun). De aici s-a dedus că anabasina are următoarea structură, confirmată prin sinteză :

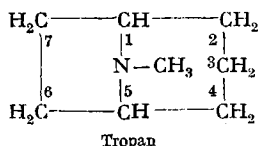


Anatabina, $C_{10}H_{12}N_2$, care se izolează din capul de distilare al nicotinei brute, are o structură analogă anabasinei, cu o dublă legătură în inelul piperidinic.

Fumul de țigare conține nicotină și alți câțiva dintre alcaloizii din tutun, precum și produși de descompunere ai acestora, printre care vom menționa numai *miosmina*, $C_9H_{10}N_2$, o *nor-nicotină*, conținând o dublă legătură în inelul piperidinic. Din fumul de tutun se depun gudroane, în care au fost identificate hidrocarburi cancerigene (I, pag. 295). Așa se explică frecvența mai mare a cancerului pulmonar printre fumătorii de țigarete, decât printre nefumători.

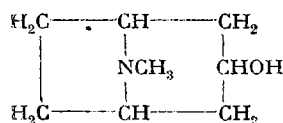
4. ALCALOIZI CU INELE PIROLIDINICE ȘI PIPERIDINICE CONDENSATE

Alcaloizi din grupa tropanului. În diferite specii de plante din familiile solanaceelor, convolvulaceelor, dioscoreaceelor și eritroxilaceelor s-au izolat vreo 25 de alcaloizi, care au cu toții compoziția unor esteri și dau, la hidroliză, un acid și un amino-alcool. Amino-alcoolii izolați derivă de la același compus fundamental, *tropanul*.

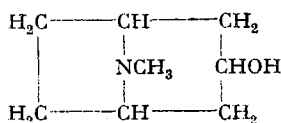


Amino-alcoolii se deosebesc între ei prin conținutul în oxigen. Toți derivații tropanului găsiți pînă acum în natură posedă o grupă hidroxil în poziția 3. Alte grupe OH pot exista în pozițiile 6 și 7. Între aceste două poziții din urmă se poate închide un inel epoxidic. În unii alcaloizi apare o grupă COOH în poziția 2. În toți alcaloizii naturali din această grupă, hidroxilul din poziția 3 este esterificat, după cum se arată mai departe.

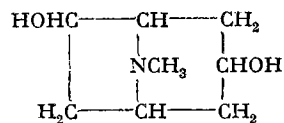
Următoarea schemă conține principalii amino-alcoolii naturali, acizii cu care aceștia sînt esterificați și alcaloizii corespunzători.



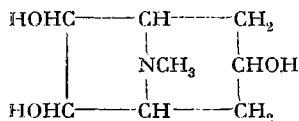
Tropina
[cu acid (-)-tropic : hiosciamină]
[cu acid (±)-tropic : atropină]
[cu acid veratric : convolamină]



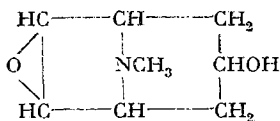
Pseudo-tropina
[cu acid tiglic : tigloidină]
[cu acid benzoic : tropacocaină]



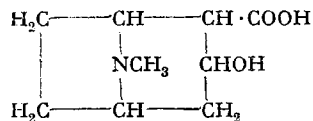
3,6-Dihidroxi-tropan
[cu acid izovalerianic : valeroidină]



Teloidina
[cu acid tiglic : meteloidină]



Scopina
[cu acid (-)-tropic : scopolamină]

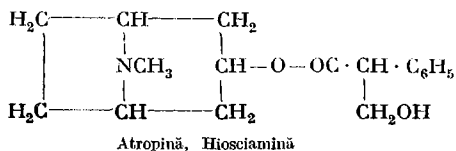


Egonina
[cu acid benzoic, metanol : cocaină]
[cu acid cinamic, metanol : cinamil-cocaină (despre truxiline, v. pag.951)]

Alcaloizii din solanacee. În unele specii de solanacee, cum sînt mătrăguna (*Atropa belladonna*), măselarița (*Hyoscyamus niger*) și ciunăfaia sau laurul porcesc (*Datura stramonium*) se găsesc mai mulți alcaloizi înrudiți între ei, printre care cei mai importanți sînt *atropina*, racemică, izomerul ei optic activ levogir, *hiosciamina*, și *scopolamina* levogiră. Proprietățile fizice, chimice și fiziologice ale acestor alcaloizi sînt mult asemănătoare. Separarea lor se efectuează, cel mai bine, prin cristalizarea fracționată a cloro-auratilor.

Atropina și hiosciamina. *Hiosciamina*, $C_{17}H_{23}O_3N$, este esterul *tropinei* cu acidul (–)-tropic (v. pag. 113); *atropina* este esterul aceluiași amino-alcool, cu acidul (±)-tropic. *Hiosciamina* este forma în care apare alcaloidul în plante; *atropina* se formează din *hiosciamină*, prin racemizare. Aceasta se produce extrem de ușor în cursul operațiilor de izolare. S-a dovedit însă că și *atropina* se găsește, în cantități mici, în plante.

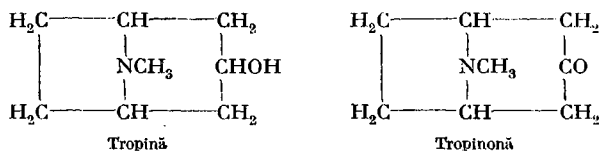
Atropina și hiosciamina au fost reconstituite, prin esterificarea *tropinei* cu acizii respectivi (Ladenburg, 1879).



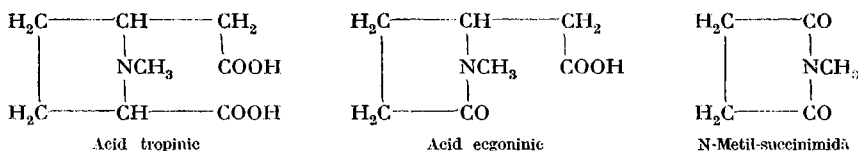
Se numesc *tropeine*, produșii sintetici obținuți prin esterificarea *tropinei* cu alți acizi de ex. cu acid benzoic, mandelic sau benzilic. Acțiunea lor fiziologică este puțin deosebită de a *atropinei*.

Structura *tropinei* a fost studiată de Ladenburg, Merling și a fost stabilită, în cursul unei cercetări clasice, de Willstaetter (1901).

Tropina, $C_8H_{15}ON$, este o bază terțiară, conținând o grupă N-metil și un hidroxil alcoolic. Prin oxidare blândă, *tropina* trece în cetona respectivă, *tropinona*. Aceasta dă, prin condensare cu benzaldehidă, un derivat dibenzilidenic, iar sub acțiunea acidului azotos formează un derivat diizonitrozo; ea conține deci două grupe CH_2 adiacente carbonilului.



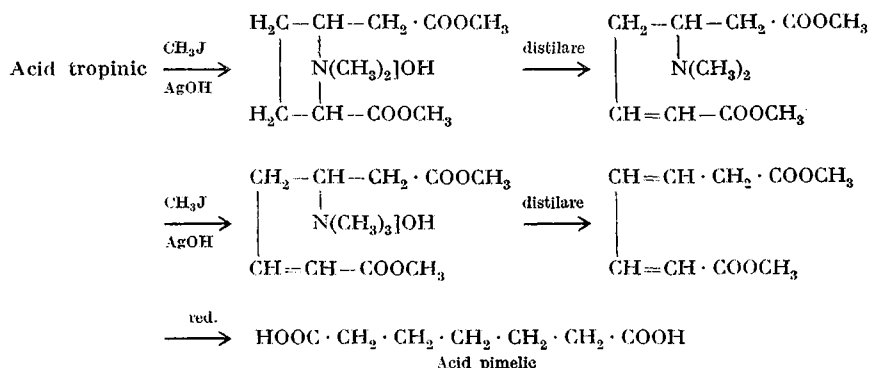
Prin oxidarea energetică a *tropinonei* se obțin: *acidul tropinic*, *acidul ecgoninic* și *N-metil-succinimida*:



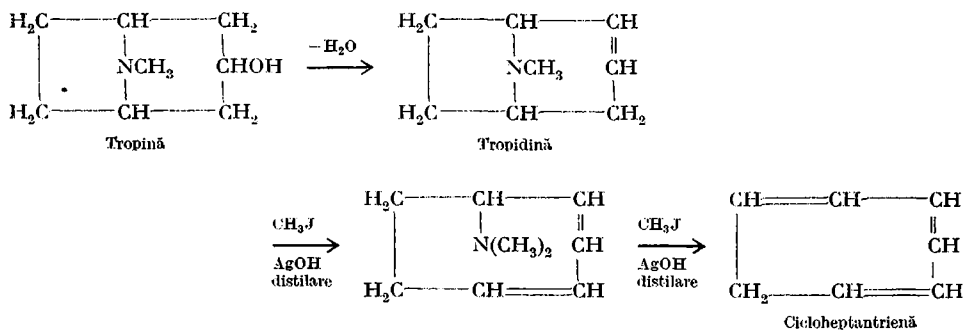
Izolarea N-metil-succinimidei dovedește existența inelului pirolidinic în molecula *tropinei*.

Prin metilare totală, *acidul tropinic* trece într-o combinație cuaternară de amoniu care, prin degradare Hofmann, dă un amino-acid nesa-

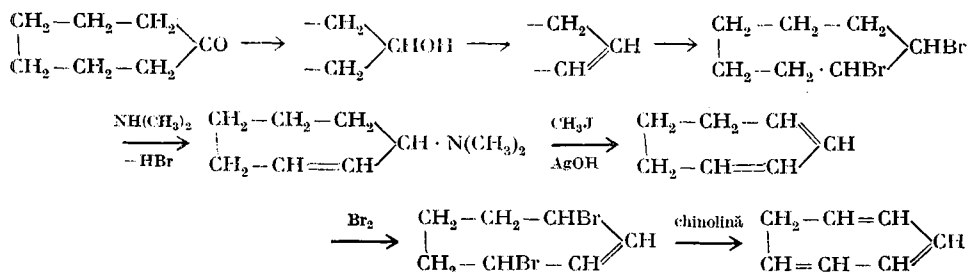
turat. Repetînd aceste operații se obține un acid dicarboxilic dublu-nesaturat, care, hidrogenat, se transformă în acid pimelic :



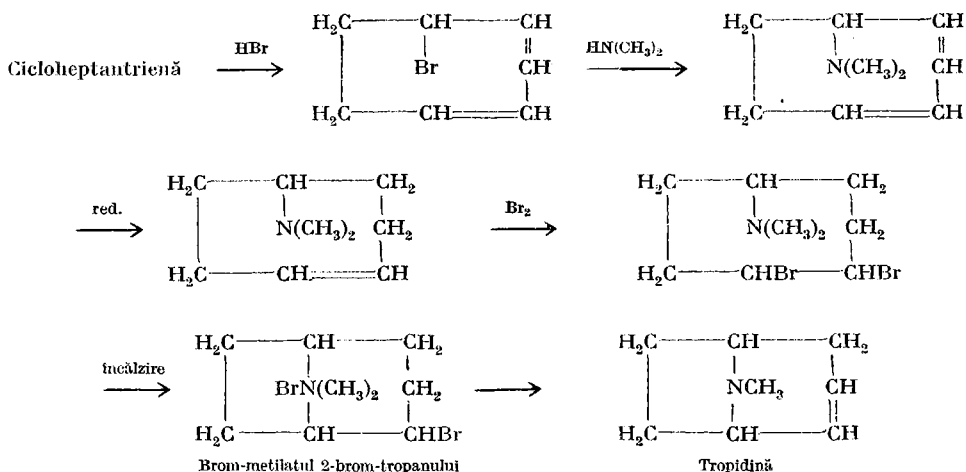
Formarea acidului pimelic, în această degradare, dovedește existența, în tropină, a unei catene neramificate de șapte atomi de carbon. Acești șapte atomi fac parte dintr-un inel cicloheptanic, ceea ce s-a dovedit, prin degradare Hofmann, în modul următor :



Prima sinteză a tropinei a fost realizată de Willstaetter (1901), pornind de la cicloheptanonă sau suberonă (I, pag. 191). Această combinație a fost transformată, prin următoarea succesiune de reacții, în cicloheptantrienă :

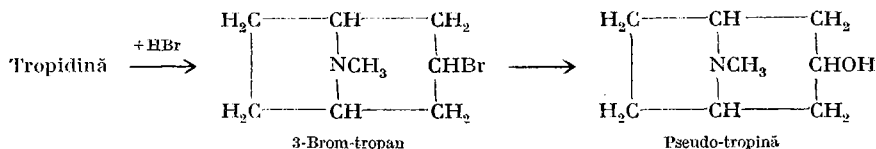


Cicloheptantriena adăunează o moleculă de HBr și dă o mono-brom-cicloheptandienă, care trece, cu dimetil-amină, în dimetil-amino-cicloheptandienă. Prin reducerea uneia din dublele legături, adăune de brom și alchilare intramoleculară (încălzire), se ajunge la brom-metilatul 2-brom-tropanului, în care este închisă puntea de azot. Combinația aceasta se transformă în tropidină :



Transformarea brom-metilatului, formulat mai sus, în tropidină se efectuează astfel : brom-metilatul se trece în clor-metilatul respectiv, care elimină, la încălzire, CH_3Cl , dând 2-brom-tropan. Acesta, încălzit cu KOH, dă tropidină.

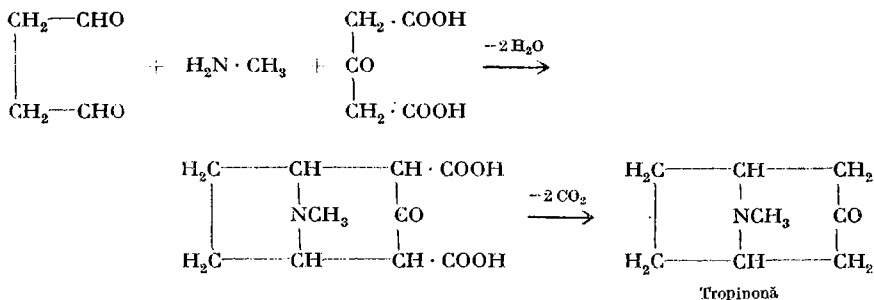
Se adăunează apoi HBr la tropidină, obținându-se 3-brom-tropanul. Această combinație, hidrolizată cu acid sulfuric diluat, se transformă în pseudo-tropină :



Pseudo-tropina, produsul final al acestei sinteze este izomerul geometric (la grupa OH, deci epimerul ; v. pag. 951) al tropinei. Prin oxidare, pseudo-tropina trece în cetona respectivă, tropinona (v. mai sus). Aceasta, redusă în mediu acid dă tropină, alături de pseudo-tropină. Sinteza lui Willstaetter a tropinei este deci o sinteză totală.

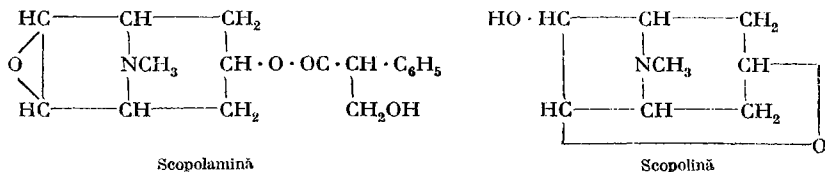
O altă sinteză, de o simplitate și eleganță excepțională, a *tropinonei*, a fost efectuată prin simpla împreunare a succin-dialdehidei (I, pag. 582),

cu metil-amină și acetonă, sau mai bine acid aceton-dicarboxilic (pag. 120) în soluție apoasă (R. Robinson, 1917):



Atropina exercită o puternică acțiune asupra sistemului nervos parasimpatic. Ea produce o relaxare a mușchilor netezi datorită căreia este utilizată ca medicament antispasmodic. Chiar în cantitate foarte mică, atropina provoacă o dilatare a pupilei (acțiune midriatică), o reacție biologică ce se utilizează pentru recunoașterea acestui alcaloid. Totodată sînt paralizați și mușchii de acomodare ai ochiului. Alte inconveniente în calea utilizării atropinei ca medicament mai sînt: acțiunea asupra sistemului nervos central, scăderea secreției gastrice și a secreției glandelor salivare și sudoripare. În doze mari, atropina este puternic toxică. Hiosciamina are însușiri fiziologice asemănătoare, dar mai puternice.

Scopolamina, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$, este un alcaloid de asemenea mult răspîdit în solanacee. Prin hidroliză alcalică sau acidă, molecula scopolaminei se desface în acid tropic și un amino-alcool, analog tropinei, *scopina*. Scopina nu se obține pură decît atunci cînd hidroliza se face în condiții blînde, în mediu neutru, cu lipază (Willstaetter). Acizii izomerizează scopina în *scopolină*, cu un inel oxidic între C^3 și C^6 (despre stereochemia acestui compus, v. pag. 953).



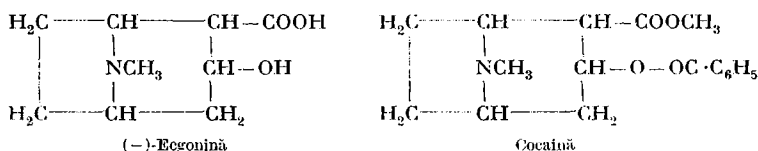
Scopolamina naturală este levogiră; prin hidroliză blîndă, ea trece în scopină (inactivă) și în acid (–)-tropic. Scopolamina se racemizează, ca și hiosciamina, cu mare ușurință.

Sinteza totală a scopolaminei a fost realizată de G. Fodor, J. Toth și colab. (1956).

Alcaloizii din frunzele de coca. Principalul alcaloid din frunzele de *Erythroxylon coca*, un arbust originar din regiunea muntoasă a Americii de Sud, este *cocaina*, $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$, un dublu ester, cu alcool metilic și cu

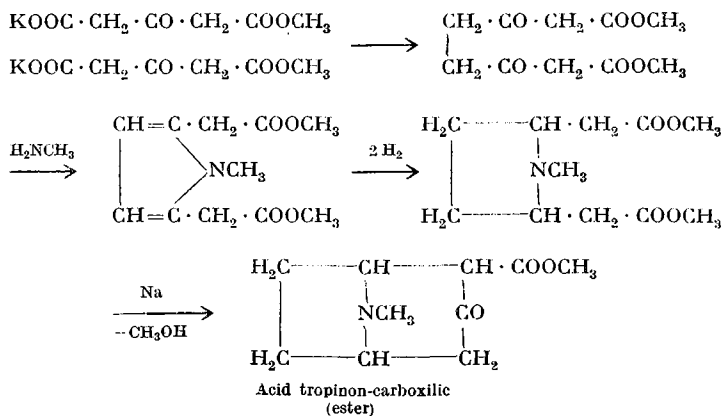
acid benzoic, al unui hidroxi-amino-acid, (—)-*ecgonina*. Prin hidroliză cu apă fierbinte, cocaina trece în benzoil-(—)-ecgonină și alcool metilic. Prin hidroliză cu acizi sau alcalii se formează (—)-*ecgonina*, $C_9H_{15}O_3N$, alături de alcool metilic și de acid benzoic.

Structura (—)-ecgoninei se bazează pe următoarele reacții de degradare: oxidarea cu acid cronic duce la un acid β -cetonic, care pierde ușor CO_2 , dând tropinona. De asemenea se obțin, prin oxidare, acidul tropinic și acidul ecgoninic (v. formulele pag. 946). Formarea tropinonei dovedește că grupa OH, în ecgonină, ocupă același loc ca grupa OH în tropină. Formarea acizilor tropinic și ecgoninic arată că grupa COOH, a ecgoninei, se află în inelul piperidinic, și nu în inelul pirolidinic, al moleculei (în cazul din urmă ar trebui să se obțină un derivat carboxilat al acidului tropinic). Din aceste reacții rezultă următoarele formule pentru (—)-ecgonină și pentru cocaină:

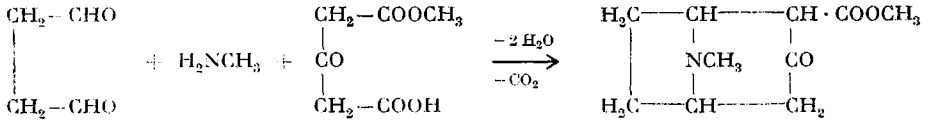


Egonina a fost sintetizată pornindu-se de la tropinonă, printr-o metodă cunoscută de preparare a acizilor β -cetonici (v. un exemplu, pag. 52): combinația sodată a tropinonei dă, cu CO_2 , acidul tropinon-carboxilic, care trece, prin reducere, în ecgonină (Willstaetter, 1901).

O altă sinteză pornește de la esterul-sare al acidului aceton-dicarboxilic (pag. 120), care se transformă, prin electroliză (I, pag. 184), în esterul acidului octan-dion-dicarboxilic. Prin tratare cu metil-amină, această 1,4-dicetonă dă, potrivit reacției generale de sinteză a pirolilor (pag. 609), esterul acidului N-metil-2,5-pirol-diacetic. Esterul corespunzător din seria pirolidinei, obținut prin hidrogenarea acestei combinații, se transformă, prin condensare intramoleculară de esteri, după Dieckmann (pag. 54), în esterul acidului tropinon-carboxilic (Willstaetter, 1921):



Acidul tropinon-carboxilic se poate obține și prin extinderea metodei de sinteză a tropinonei, după R. Robinson (pag. 949) folosindu-se în locul acidului aceton-dicarboxilic, monoesterul metilic al său :



Prin reducerea esterului acidului tropinon-carboxilic se obțin trei egonine racemice. Una dintre acestea dă, prin scindare cu acid tartric, două egonine optic active din seria tropinei. Prin benzoilarea acestora se obține (-)-cocaina naturală și antipodul ei optic, (+)-cocaina. Un alt racemic dă, după scindare cu acid brom-camfor-sulfonic, două egonine optic active din seria pseudo-tropinei. Prin benzoilarea lor se obțin (+)-pseudo-cocaina și (-)-pseudo-cocaina. Cea dintâi are însușiri puțin deosebite de ale cocainei naturale și se întrebuințează în medicină sub numele de *psicaină*.

Frunzele de coca serveau încă din vechime, indienilor din America de Sud, ca stimulent și excitant. Cocaina este un anesteziec mult întrebuințat în medicină. Ea are un efect paralizant asupra nervilor periferici. Absorbită, produce o stare de euforie. Organismul se obișnuiește ușor cu acest alcaloid, de care nu se mai poate apoi lipsi. În doze mari, cocaina este toxică și anume produce paralizia sistemului nervos central. Cocaina cauzează și o dilatare a pupilei.

Printre alcaloizii care însoțesc cocaina, în frunzele de coca, se numără, în afară de higrină și cuschi-grină (pag. 936), *cinamil-cocaina*, esterul acidului cinamic cu metil-egonina, și *truxilinele* α și β , esterii celor doi acizi truxilici (I, pag. 641) cu metil-egonina. În cantitate mică se mai găsește în frunze, *benzoi-egonina* (pag. 95). Spre a evita separarea acestor substanțe, se procedează, la prelucrarea industrială a frunzelor de coca din Java, în felul următor : se hidrolizează întâi amestecul tuturor alcaloizilor, inclusiv cocaina, până la egonină; aceasta se benzoilează apoi cu anhidridă benzoică și se esterifică prin fierbere cu alcool metilic și un acid mineral, obținându-se cocaina.

Tropacocaina, $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$, un alt însoțitor al cocainei în frunzele de coca, este de fapt un alcaloid din seria tropinei, și anume benzoi-pseudo-tropina.

Stereochimia alcaloizilor din grupa tropanului. Studiul configurației alcaloizilor din grupa tropanului, început de Willstaetter în jurul anului 1900 și desăvârșit de A. Stoll, G. Fodor, și alții, după 1950, constituie un capitol deosebit de atrăgător al chimiei alcaloizilor. După Willstaetter, sistemul ciclic al tropanului se întinde pe trei planuri, ce se întretaie în dreapta ce trece prin C^1 și C^5 (fig. 52). Tropanul conține doi atomi de carbon asimetrici, C^1 și C^5 , cu structură identică (v. pag. 95). Tropanul este deci o formă *mezo*, *optic inactivă* (cele două formule din fig. 52 sînt superpozabile).

Situația aceasta nu se schimbă prin introducerea unei grupe OH la C^3 ; tropina și pseudo-tropina sînt deci tot forme *mezo* optic inactive. Willstaetter a arătat că acești doi amino-alcooli sînt izomeri geometrici, rezultați din așezarea *cis* sau *trans* a grupei OH în raport cu planul ce conține atomul de azot. Această concluzie se bazează pe faptul că tropina și pseudo-tropina se

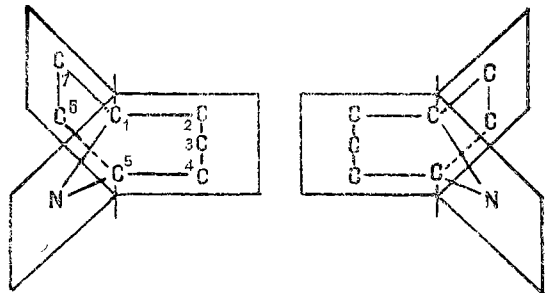
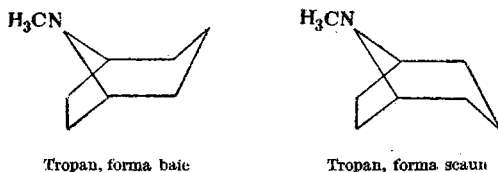


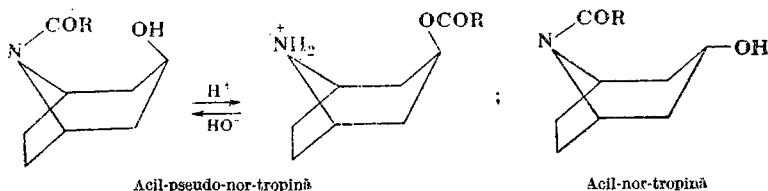
Fig. 52. Configurația sterică a tropanului.

formează, în proporție inegală, prin reducerea tropinonei (pag. 948). Atribuirea unei anumite configurații, *cis* sau *trans*, fiecăruia din cei doi amino-alcooli nu era însă posibilă prin metodele cunoscute de chimia clasică.

În concordanță cu cunoștințele actuale despre conformația derivaților ciclohexanului (I, pag. 197), tropanul poate exista într-o formă baie și o formă scaun, care trec ușor una în alta și, din cauza aceasta, nu pot fi izolate; există deci un singur tropan, așa cum există un singur ciclohexan :

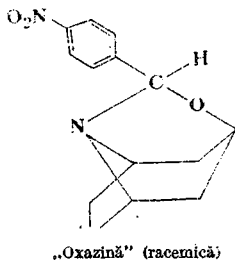


La N-acil-pseudo-nor-tropine (particula nor indică lipsa grupei CH_2 la azot) se produce, sub influența acizilor, o migrare a grupei acil (acetil sau benzoil) de la azot la oxigen; bazele provoacă o migrare în sens contrar (compară cu transpoziția similară a acil-nor-efedrinei, pag. 155) (G. Fodor, 1952). În pseudo-tropină și în pseudo-nor-tropină, grupa OH are deci orientare *cis*, în raport cu puntea de azot; în transpozițiile menționate, moleculele reacționează în forma baie :



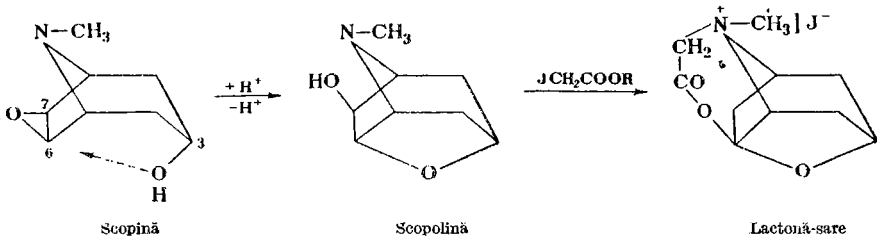
Benzoil-nor-tropina nu suferă o transpoziție similară sub acțiunea acizilor și a bazelor; în acest compus și la fel în tropină, grupa OH are deci o așezare *trans* în raport cu puntea de azot. (Prin analogie cu nomenclatura curentă în grupa steroidelor (pag. 875), tropina poate fi numită tropan-3 α -ol, iar pseudo-tropina, tropan-3 β -ol).

Configurația *cis* a grupei OH în pseudo-nor-tropină a fost confirmată printr-o altă metodă, anume prin închiderea unui inel oxazinic, între atomii de azot și de oxigen. Un asemenea compus a fost obținut prin tratarea pseudo-nor-tropinei (sub formă de carbamat) cu *p*-nitro-benzaldehidă (Hardegger și Ott, 1953) :

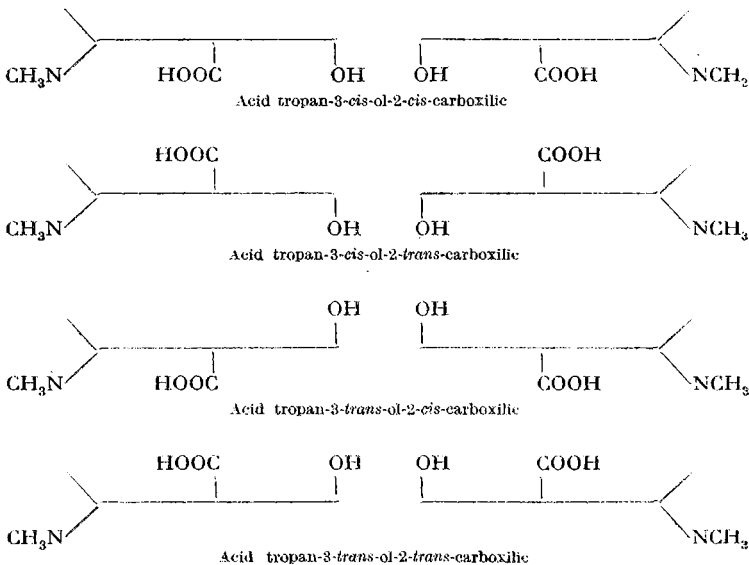


Configurația tropinei admisă mai sus a fost verificată prin cercetarea cu raze X a cristalelor de bromhidrat de tropină (Visser, 1954).

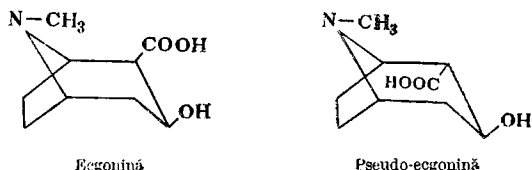
După cum s-a arătat, *scopina*, amino-alcoolul obținut din alcaloidul scopolamina, suferă ușor o izomerizare sub influența acizilor, dînd *scopolina*, care conține un inel oxidic între C³ și C⁶. Acest inel nu poate avea decît configurația *trans*, în raport cu puntea de azot. S-a dedus de aici că și grupa OH de la C³ a scopolaminei trebuie să aibă configurația *trans* (α) față de puntea de azot. Din ușurința cu care se formează scopolina, urmează, mai departe, că inelul epoxidic C⁶-C⁷, din scopină și scopolamină trebuie să aibă configurația *cis* (β) față de puntea de azot. Într-adevăr, la formarea scopolinei, inelul epoxidic se deschide printr-un „atac pe la spate” din partea grupei OH de la C³: noua grupă OH, din poziția C⁷ a scopolinei, ce ia astfel naștere, trebuie să aibă configurația *cis* (β) față de puntea de azot. În sfîrșit, pe baza unor considerații teoretice similare („analiză conformațională”), s-a dedus (Meinwald; Cookson, 1953) că inelul tropanic, în scopolamină și în derivații ei, are, cu mare probabilitate, forma scaun. Poziția β a grupei OH din scopolină, și implicit și celelalte deducții de mai sus, au fost dovedite prin condensarea acestui compus cu esterul acidului iod-acetic, ceea ce duce la un derivat ce este simultan lactonă și sare cuaternară (Fodor, 1954):



Problema configurației ecgoninei și a derivaților ei este mai complicată decît aceea a derivaților tropinei. O moleculă cu patru atomi asimetrici poate apărea, conform teoriei (I, pag. 22), în 16 forme optic active. În cazul unui sistem biciclic ca acela al ecgoninei, opt dintre aceste forme (cele derivînd de la forme scaun ale inelului cicloheptanic) nu pot exista, fiindcă pozițiile din ciclu unite printr-o punte ar fi prea depărtate în spațiu (aceiași caz ca la camfor, v. pag. 835). După cum a arătat Willstaetter (1921), acidul tropan-3-ol-2-carboxilic (ecgonina) poate deci exista în opt forme optic active, din care rezultă patru racemici. Acestea pot fi reprezentate prin următoarele proiecții verticale ale celor trei planuri din formula ecgoninei (v. fig. 52):



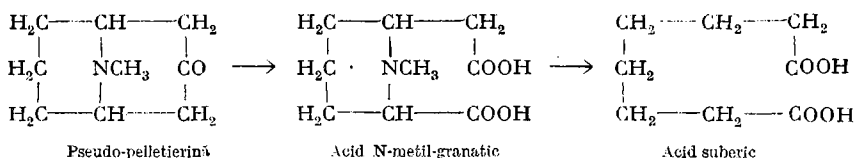
Cercetarea modernă a reușit, prin metode similare celor expuse mai sus, să demonstreze că în ecgonină atât grupa OH de la C³ cât și grupa COOH de la C² au o așezare *cis* în raport cu puntea de azot, în timp ce în pseudo-ecgonină (v. pag. 951), grupa carboxil are așezarea *trans*, iar grupa hidroxil are tot configurația *cis* (Fodor și Kovacs, 1953—54):



În afară de ecgonină și pseudo-ecgonină, Willstaetter a mai sintetizat un al treilea racemic; acestuia îi revine una din celelalte două formule posibile, cu grupa OH în pozițiile *trans* (α). Al patrulea racemic nu a fost încă sintetizat.

Alcaloizii din rădăcina de rodiu. După cum s-a arătat mai înainte (pag. 938), alcaloidul principal din scoarța rădăcinii de rodiu este *pseudo-pelletierina* sau *N-metil-granatonina*, C₉H₁₅ON.

Structura acestui alcaloid, cunoscută în special prin lucrările lui Willstaetter, se aseamănă mult cu a tropinei, sau, mai exact, cu a tropinonei și anume este un omolog ciclic superior al acesteia. Prin oxidarea pseudo-pelletierinei se obține *acidul N-metil-granatic*; acesta, supus unei metilări totale și unei degradări analoge celei descrise mai sus, în seria tropinei (pag. 947), dă naștere acidului suberic:



În pseudo-pelletierină există deci o catenă neramificată de opt atomi de carbon. Aceștia fac parte dintr-un inel ciclooctanic, ceea ce s-a dovedit prin transformarea reductivă a grupei CO în CH₂, și executarea unei duble degradări Ho-mann cu produsul obținut, după cum s-a arătat în alt loc (I, pag. 467). Din această descompunere rezultă ciclooctan- δ -iena.

Pseudo-pelletierina a fost sintetizată printr-o metodă analogă sintezei lui Robinson a tropinonei (pag. 949), anume prin condensarea glutar-dialdehidei, cu acid aceton-dicarboxilic și metil-amină.

Stereochimia pseudo-pelletierinei este într-un totu analogă aceleia a tropinonei (K. Alder, 1953).

5. ALCALOIZI CU NUCLEE CHINOLINICE ȘI CHINUCLIDINICE

Alcaloizii din coaja de cincona. Coaja unor arbori aparținând speciilor *Cincona* și *Remijia*, originari din regiunile înalte ale Anzilor, era folosită de indigeni, încă înainte de sosirea Spaniolilor, ca medicament împotriva malariei. Leacul acesta a fost introdus în Europa în secolul al XVII-lea. Mai târziu arborii de chinină au fost cultivați în Indonezia, în Ceylon și în India; consumul mondial este acoperit, aproape în întregime, de producția acestor regiuni.

Principalii alcaloizi din coaja arborilor de chinină (numită și coajă de china) sînt *chinina* și *cinconina*. Acești alcaloizi sînt întovărășiți, în coaja de cincona, de vreo alți douăzeci de alcaloizi, apărînd în concentrație mai mică. Printre aceștia vom mai menționa *chinidina* și *cinconidina*, stereozomeri ai chininei și cinconinei. Bazele se găsesc legate, în plantă, de acizi specifici cum sînt acidul chinic (v. pag. 113) și acidul chinovic ($C_{30}H_{46}O_5$). Chinina și cinconina au fost izolate, în stare pură, de Pelletier și Caventou (1820).

Pentru izolarea alcaloizilor, se tratează coaja mărunțită cu var și cu hidroxid de sodiu și se dizolvă bazele, liberate astfel, în benzen sau în toluen. Din acești dizolvanți, alcaloizii se extrag cu acid sulfuric diluat. La neutralizarea acestei soluții a sulfatilor, se precipită cristalizat, sulfatul de chinină greu solubil, cu formula: $(\text{chinină})_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 8_4 H_2O$. Ceilalți alcaloizi se izolează din lichidul mumă.

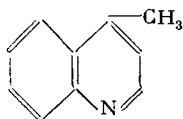
Cinconina, $C_{19}H_{22}ON_2$, (p.t. 264° ; dextrogiră; insolubilă în apă, solubilă în acizi, alcool și cloroform) este substanța de bază de la care derivă cei mai mulți dintre alcaloizii din coaja de chinină.

Chinina, $C_{20}H_{24}O_2N_2$, cristalizează cu mai multe molecule de apă; în stare anhidră se topește la 176° ; este greu solubilă în apă, benzen și ligroină, relativ solubilă în cloroform și ușor solubilă în alcool și eter. În soluție alcoolică este puternic levogiră.

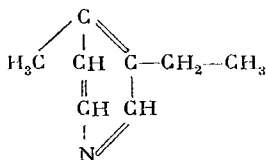
În afară de întrebuințarea chininei ca medicament specific împotriva malariei, mai este de semnalat efectul ei antipiretic general, datorit acțiunii directe asupra centrului nervos regulator al temperaturii corpului.

Structura cinconinei și a chininei ne este cunoscută mai ales prin lucrările lui H. Skraup, W. Koenigs și P. Rabe (1879—1910).

Structură. O primă indicație cu privire la structura alcaloizilor din clasa chininei a fost obținută prin topire distructivă cu hidroxid de potasiu, care duce în cazul cinconinei, la un amestec de chinolină (Gerhardt, 1842), lepidină, 3-etil-piridină și 3-etil-4-metil-piridină.



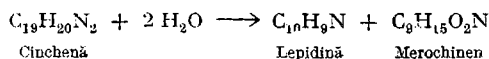
Lepidină



3-Etil-4-metil-piridină

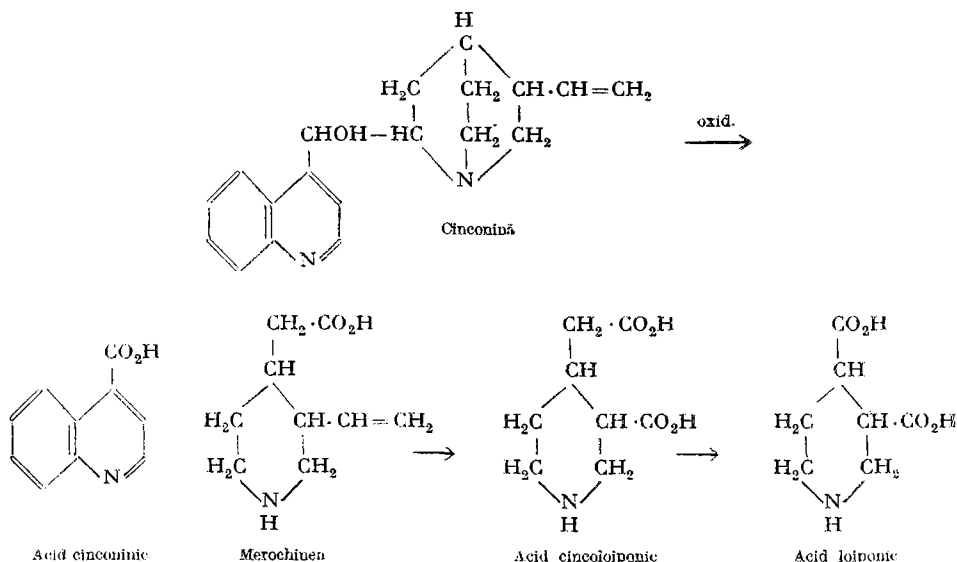
Prezența unei grupe hidroxil, în cinconină, a fost stabilită prin acilare (Schützenberger, 1858). Această grupă aparține unui alcool secundar căci, prin oxidare blândă, se obține o cetonă, *cinconinona*, cu același număr de atomi de carbon ca alcaloidul inițial (Rabe, 1907).

Derivatul clorurat, obținut din cinconină prin înlocuirea grupeii OH cu Cl, dă prin eliminare de HCl cu hidroxid de potasiu în soluție alcoolică, o bază nouă („anhidrobază”) numită *cinchenă*, $C_{19}H_{20}N_2$; din chinină se formează, în mod similar, *chinena*, $C_{20}H_{22}ON_2$. Prin încălzirea cinchenei cu acizi diluați, la 180° , se produce o rupere hidrolitică în două fragmente, lepidină și un compus $C_9H_{15}O_2N$, care a fost numit *merochinen* :



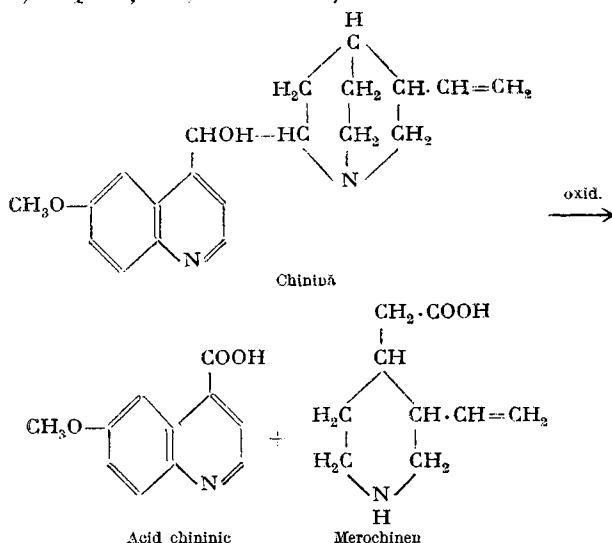
Din chinena se obține, la tratarea similară, 6-metoxi-lepidină și de asemenea merochinen.

Moleculele celor doi alcaloizi conțin deci un nucleu chinolinic. Prezența acestuia a fost definitiv stabilită prin oxidare. Aceasta conduce, în cazul cinconinei, prin ruperea moleculei, la un derivat al chinolinei, *acidul cinconinic*, și la *merochinen*. Afară de acești compuși se mai formează, prin oxidarea mai înaintată a merochinenului, *acidul cincoioiponic* și *acidul loiponic* (Skraup, 1896; Koenigs, 1895) :



Prin oxidarea similară, în condiții blinde, a chininei, se obține o cetonă, *chininona*. Oxidarea mai energică, duce la aceiași produși ca în cazul

cinconinei, cu deosebirea că, în locul acidului cinconinic, se formează derivatul metoxilat, în poziția 6, a acestuia, numit *acid chininic* :

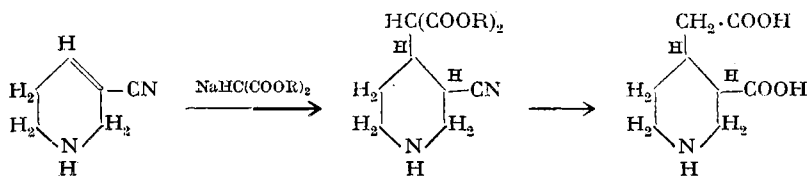


Chinina se deosebește deci de cinconină prin prezența unei grupe metoxil, în poziția 6 a nucleului chinolinic (Koenigs, 1881).

În molecula cinconinei și a chininei se disting deci două părți: o „jumătate” chinolinică și o „jumătate” compusă dintr-un sistem biciclic nearomatic, de un tip special, înrudit cu piperidina, „restul chinuelidinic”.

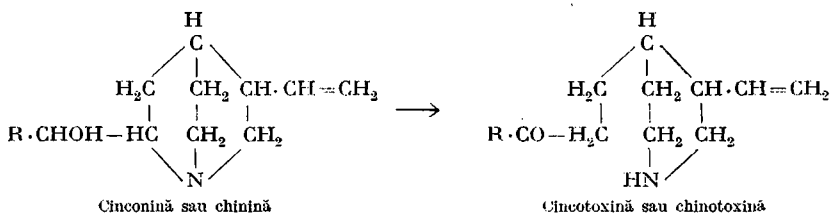
Structura „jumătății nearomatice” a moleculei a fost determinată prin studiul merochinenei și a compușilor obținuți din acesta prin oxidare. *Acidul loiponic* s-a dovedit a fi un stereoizomer labil al acidului hexahidro-cincomeronic (acidul piperidin-3,4-dicarboxilic; v. pag. 716), căci trece în acest acid prin încălzire cu soluție de KOH la 200°. *Acidul cincoloiponic* este omologul superior al acidului loiponic și poate fi transformat în acesta prin oxidare (randamentul este însă atât de mic încât concluziile bazate pe această reacție păreau, la început, nesigure). Prin încălzire cu acid sulfuric conc., acidul cincoloiponic suferă decarboxilare și dehidrogenare, dând γ -picolină.

Structura acidului cincoloiponic a fost definitiv stabilită prin sinteză. Aceasta pornește de la un nitril al piperidinei, obținut din β -clor-propion-aldehidă și amoniac, într-un mod arătat mai înainte (pag. 940). Prin adădire de ester malonic (reacție Michael, pag. 74), saponificare și decarboxilare, se obține acidul cincoloiponic (Wohl, 1907) :



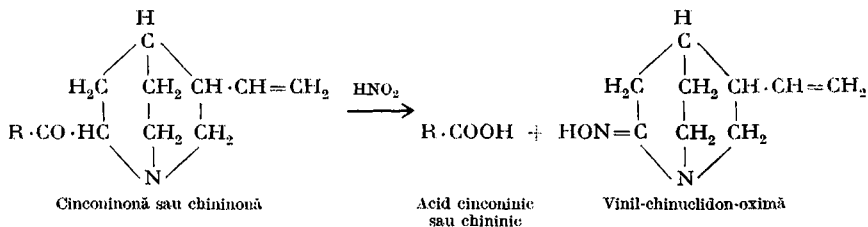
Merochinenul conține o grupă nesaturată, căci se transformă, prin tratare cu zinc și HCl, într-un dihidro-derivat numit *cincoloipon*. Acesta se obține și din dihidro-cinconină prin oxidare. Cincoloiponul conține o grupă etil în poziția β a inelului piperidinic, căci trece prin distilare cu pulbere de zinc în β -etil-piridină. Merochinenul trebuie deci să conțină o grupă vinil în această poziție. Într-adevăr, merochinenul trece, la încălzire cu HCl la 240° , în 3-etil-4-metil-piridină (v. și pag. 960), printr-o hidrogenare-dehidrogenare internă; prin oxidare, merochinenul trece în acid cincoloiponic.

În urma acestor observații, structurile produșilor de degradare, obținuți din cinconină și chinină, sînt bine fondate. Comportarea celor doi alcaloizi arată însă că structura lor prezintă o particularitate. Într-adevăr, ambii atomi de azot din cinconină și chinină sînt terțiari și nici unul nu este legat de un metil. Merochinenul conține însă un atom de azot secundar; la formarea acestui compus se deschide deci un ciclu și acesta nu poate fi situat decît în „jumătatea nearomatică” a moleculei. O asemenea deschidere de ciclu, dar fără ruperea moleculei (izomerizare), se produce și la încălzirea cinconinei sau chininei, cu acizii acetic sau fosforic. Se obțin două cetone numite *cincotoxină*, respectiv *chinotoxină* (Pasteur, 1853; von Miller, 1894) (R = rest chinolinic sau 6-metoxi-chinolinic):



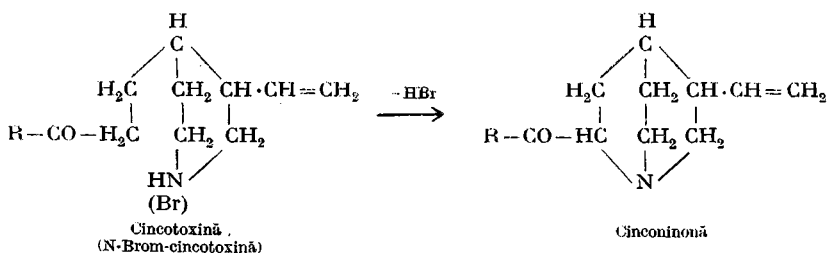
Pentru explicarea acestei reacții s-a admis că jumătatea nearomatică conține un sistem biciclic azotat de un tip special, cu o punte, *nucleul chinuclidinic* (von Miller). Deschiderea inelului chinuclidinic, formulată mai sus, este o scindare hidraminică de felul descris înainte (pag. 353).

Din formarea celor două „toxine”, formulată mai sus, mai rezultă că nucleul chinuclidinic este legat de inelul chinolinic prin intermediul unui atom de carbon. Punctul de sudură din nucleul chinuclidinic a fost stabilit prin degradarea cinconinonei, respectiv a chininonei (v. mai sus), cu nitrit de amid și etoxid de sodiu. Se formează, alături de acidul cinconinic, respectiv de acidul chininic, *oxima vinil-chinuclidonei* (Rabe, 1907) (R = un rest de chinolină sau de 6-metoxi-chinolină):



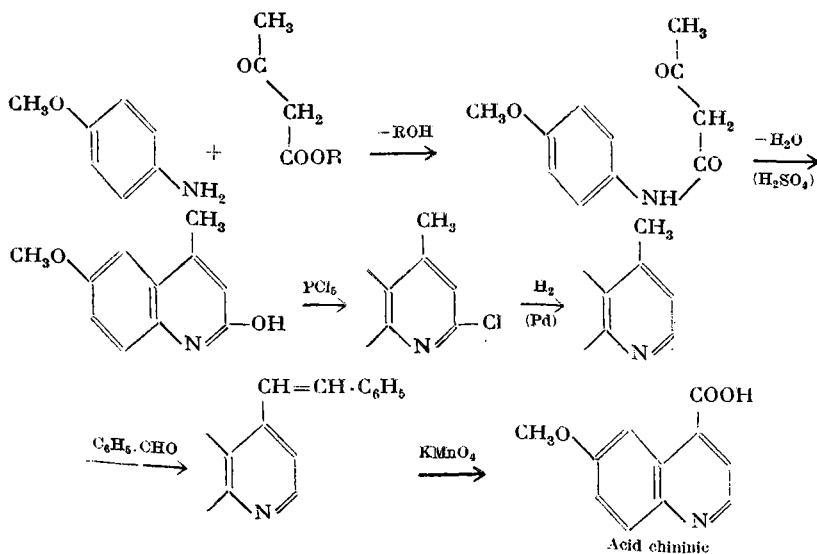
Prin hidroliza alcalică a acestei oxime se obține merochinenu. Locul de sudură nu poate fi, deci, decât în α față de atomul de azot al restului chinuclidinic.

Structura admisă pe baza faptelor expuse mai sus, pentru cinconină și chinină (Rabe, 1908), a fost confirmată printr-o sinteză parțială a cinconinei, pornind de la cincotoxină. Combinația aceasta, tratată cu hipobromit de sodiu, dă un N-brom-derivat (I, pag. 456) care elimină HBr sub influența etoxidului de sodiu cu închiderea ciclului chinuclidinic (Rabe, 1911) (R = un rest de chinolină) :

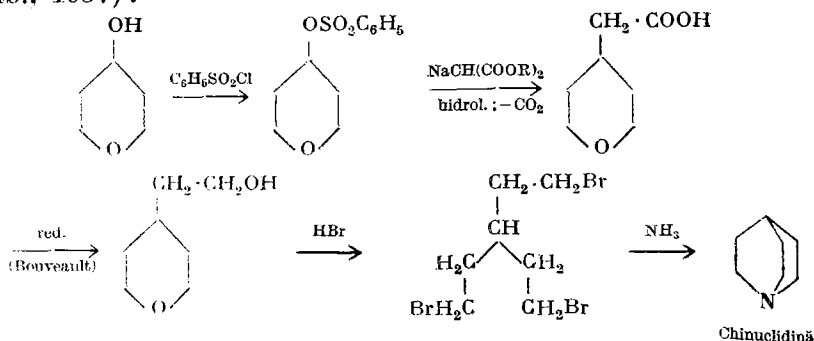


Mai târziu a fost realizată o ciclizare similară a chinotoxinei (Rabe, 1918). Chininona, astfel obținută, a fost transformată prin reducere cu pulbere de aluminiu și etanol, într-un amestec de alcooli stereoizomeri, din care s-au izolat chinina și chinidina (v. pag. 955).

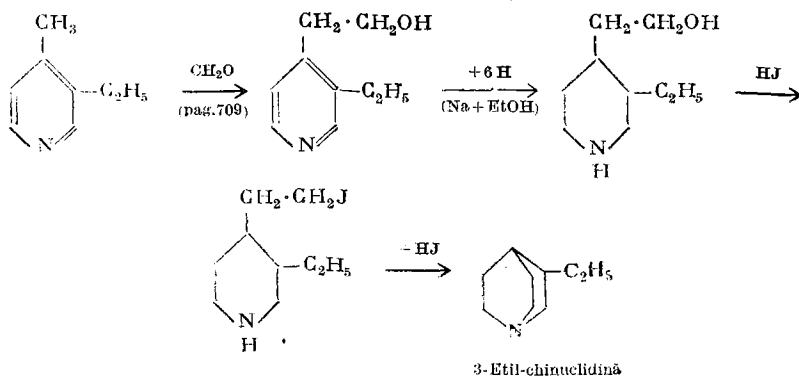
Sinteze. 1. *Acizii cinconinic și chininic* au fost obținuți, pe diferite căi, prin aplicarea metodelor generale de sinteză din grupa chinolinei. Se redă aici o sinteză a acidului chininic, pornind de la *p*-anisidină și ester acetil-acetic (v. pag. 720) (Rabe, 1931) :



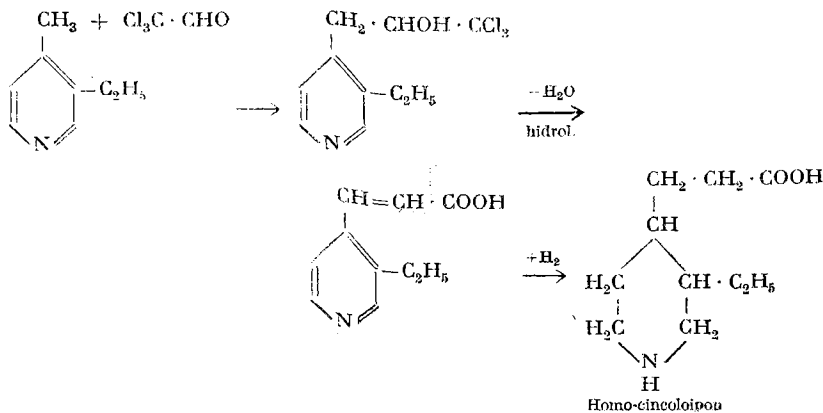
2. Chinucidina a fost de asemenea sintetizată prin mai multe metode, dintre care una pornește de la tetrahidro-piranol (V. Prelog și colab., 1937):



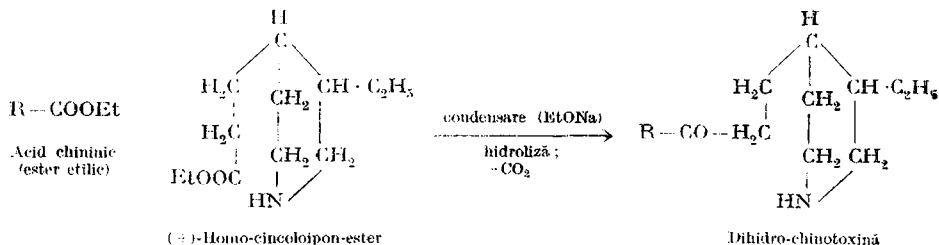
3-Etil-chinucidina a fost obținută din 3-etil-4-metil-piridină, prin aplicarea unor metode cunoscute (Koenigs, 1904):



3. *Sinteza totală a dihidro-chininei* (Rabe, 1931) necesită homo-cinco-loipon; acesta a fost preparat pe calea următoare (Koenigs, 1921):



(±)-Homo-cincoloiponul, astfel obținut, a fost scindat în antipozii optici, cu ajutorul acidului (+)-tartric. Esterul acidului chininic se condensează cu esterul (+)-homo-cincoloiponului (condensare de esteri în prezența etoxidului de sodiu), obținându-se un ester β-cetonic care se transformă, prin scindare cetonică, în *dihidro-chinotoxină*:

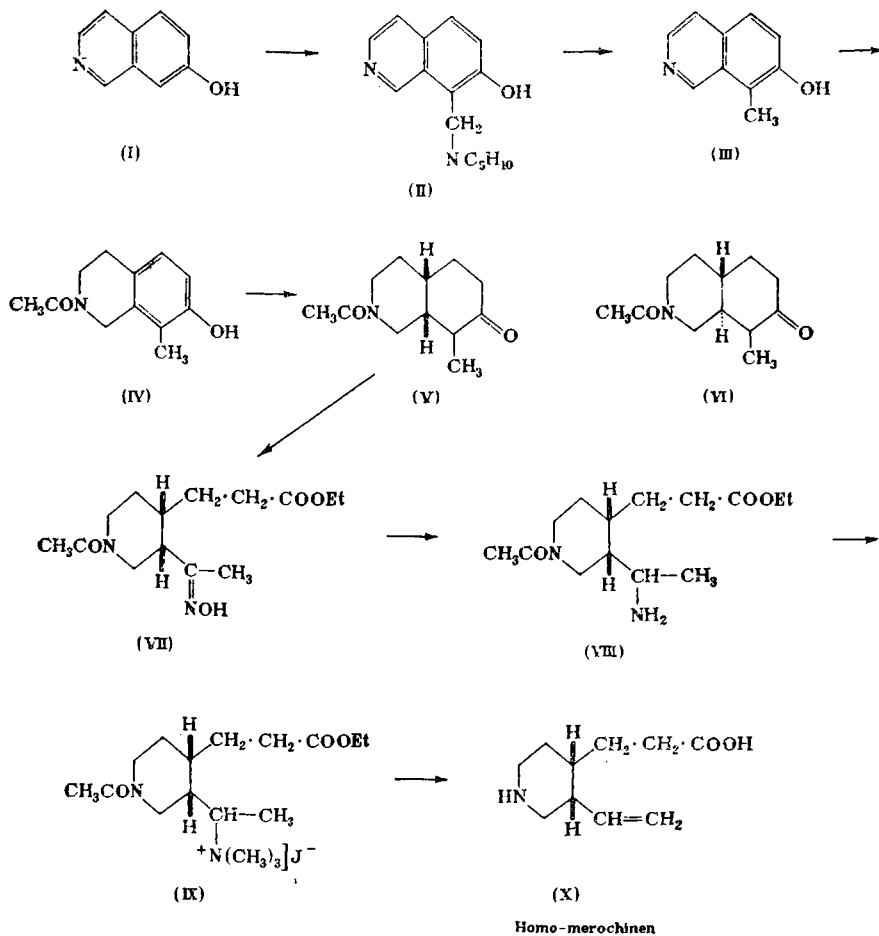


Dihidro-chinotoxina a fost transformată în *dihidro-chininonă*, prin bromurare cu hipobromit și eliminare de HBr, în modul indicat mai sus. Prin hidrogenarea catalitică a grupei CO, în prezența paladiului, s-a obținut apoi *dihidro-chinină*, identică în toate privințele cu dihidro-chinina obținută din alcaloidul natural. Alături de acest compus se mai formează, în această reacție, după cum s-a stabilit mai târziu, trei stereozomeri: *epi-dihidro-chinina*, *dihidro-chinidina* și *epi-dihidro-chinidina* (v. pag. 963).

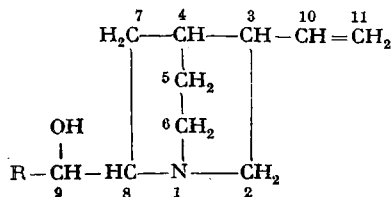
4. *Sinteza totală a chininei* (R. B. Woodward și W. von E. Doering, 1944) pornește de la 7-hidroxi-izochinolină, obținută din *m*-hidroxi-benzaldehidă, prin condensare cu acetalul amino-acetaldehidei și ciclizare cu H₂SO₄. Condensarea 7-hidroxi-izochinolinei (formula I, din schema, pag. 962) cu formaldehidă și piperidină (reacție Mannich, I, pag. 561), duce la amina (II), care trece prin reducere (încălzire cu metoxid de sodiu, la 220°) în 7-hidroxi-8-metil-izochinolină (III). Hidrogenarea catalitică, urmată de acetilare, duce la (IV), prin a cărui hidrogenare se obține amestecul celor două cetone stereozomere (V) și (VI), din care izomerul *cis* (V) a fost separat sub forma unui hidrat cristalizat. Prin tratarea acestuia cu nitrit de etil și etoxid de sodiu se produce o rupere a inelului carbociclic și se obține oxima (VII), care se reduce la amina (VIII), se metilează total cu iodură de metil obținându-se sarea cuaternară (IX); degradarea Hofmann a acesteia duce, după îndepărtarea grupei acetyl, la *homo-merochinen* (X).

Compusul (X), obținut pe calea aceasta, este forma *cis*-(±). După benzoilare la azot, el a fost condensat cu esterul acidului chininic, prin aceeași metodă ca în sinteza dihidro-chininei după Rabé (v. mai sus). (±)-Chinotoxina obținută a fost scindată în antipozii, cu ajutorul acidului (+)-tartric, obținându-se (+)-chinotoxină, identică în toate privințele cu produsul natural. Transformarea chinotoxinei în chinină fiind cunoscută mai de mult (v. pag. 959), sinteza aceasta a chinotoxinei poate fi considerată ca o sinteză totală a chininei.

Sinteza totală a chininei după Woodward-Doering



Stereochimia alcaloizilor din grupa chininei. Principalii alcaloizi din grupa chininei posedă patru atomi de carbon asimetrici, în pozițiile 3,4,8 și 9; ar trebui prin urmare să existe 16 izomeri optici. Cum unul din atomii asimetrici (C^4) este imobilizat într-un sistem biciclic, numărul izomerilor se reduce la opt (același ca la camfor, pag. 835).



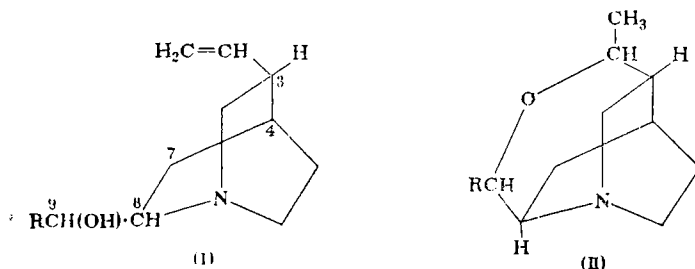
Vom cuprinde, în această discuție, în afară de cinconină și chinină, încă doi alcaloizi izolați din coaja de cincona, *cinconidina*, izomeră cu cinconina și *chinidina*, izomeră cu chinina.

Cinconina și cinconidina pot fi transformate în aceeași cincotoxină (v. pag. 958), în care asimetria atomilor C⁸ și C⁹ este desființată. Cinconina și cinconidina au deci configurație identică la C³ și C⁴. În mod similar chinina și chinidina pot fi transformate în aceeași chinotoxină, ajunghu-se astfel la aceeași concluzie în ce privește configurația la C³ și C⁴.

Pe de altă parte, toți cei patru alcaloizi pot fi degradați la merochinen, prin metode care nu schimbă configurația la C³ și C⁴. Toți cei patru alcaloizi au deci aceeași configurație la C³ și C⁴.

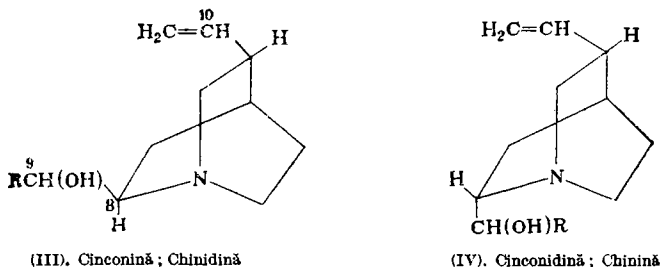
După cum s-a arătat mai sus, prin degradarea mai avansată a alcaloizilor și a merochinului se formează acidul cincoloiponic (pag. 956) dextrogir. Acest acid se obține într-o formă nestabilă (β), care prin încălzire cu o soluție de KOH trece în forma stabilă (α). S-a dedus de aici că cele două catene laterale, din pozițiile 3 și 4 ale inelului piperidinic în acidul (+)-β-cincoloiponic (și la fel în merochinen) au orientare *cis*. Concluzia aceasta a fost exact dovedită printr-o degradare sistematică a acidului cincoloiponic (Prelog, 1944). În lucrarea aceasta s-a stabilit și configurația absolută a atomului C³.

Rezultatele acestea conduc la următoarea formulă stereochimică parțială (I), în care restul vinil are orientare *cis* în raport cu puntea C⁷-C⁸.



Dacă se înlocuiește grupa OH de la C⁹, în cinconină, cu H (CH₂ în loc de CHOH în poziția 9) se obține o desoxi-bază, care este izomeră cu desoxi-baza obținută în mod analog din cinconidină. Cum configurațiile la C³ și C⁴ sînt identice, urmează că desoxi-bazele și alcaloizii din care provin se deosebesc prin configurația atomului C⁸. În mod similar s-a dovedit că deosebirea dintre chinină și chinidină este de același tip (Koenigs, 1896).

Determinarea configurației atomului C⁸ se bazează pe formarea de eteri ciclici (formula II). Numai cinconina și chinidina pot forma asemenea eteri, nu însă cinconidina și chinina. În primii doi alcaloizi grupa legată de C⁸ are o orientare *cis*, (III), în ceilalți doi are o orientare *trans*, (IV), față de puntea C²-C³.



Atomul C⁹ fiind asimetric, sînt posibili cîte alți doi izomeri din fiecare serie. Aceștia se numesc *epi-cinconină*, *epi-cinconidină*, *epi-chinidină* și *epi-chinină* și sînt cu toții cunoscuți.

Privitor la formarea acestor compuși *epi* sînt de spus următoarele: prin oxidarea cinconinei ar trebui să rezulte o cetonă deosebită de aceea ce ia naștere prin oxidarea cinconidinei (izomerie *cis-trans* la C⁸). În realitate, ambii alcaloizi dau aceeași cetonă, *cinconinona* (numită

Anhalamina are o structură similară, conținând o grupă HO în locul grupei OCH_3 marcată în formulă cu o steluță. Pellotina este un derivat al anhalaminei, cu două grupe CH_3 , în pozițiile 1 și 2 ale nucleului izochinolinic.

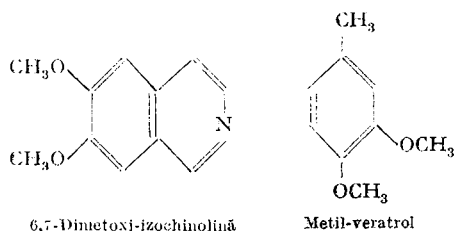
Alcaloizii din opiu. Sucul lăptos, apoi uscat, al fructelor necoapte ale diverselor specii de maci, în special cel obținut din *Papaver somniferum*, conține, alături de câteva alte combinații (cauciuc, rășini, zaharuri, pectine, grăsimi, proteine, substanțe minerale și derivați neutri, ca meconina), peste douăzeci de alcaloizi.

Din punct de vedere structural, acești alcaloizi se împart în două grupe. Unii, printre care *narcotina*, *papaverina*, *laudanosina*, *laudanidina*, *laudanina* etc., conțin un inel izochinolinic, de care este legat un rest benzil; ceilalți, anume *morfina*, *codeina* și *tebaïna*, au o structură puțin deosebită, dar înrudită (probabil și genetic) cu a alcaloizilor din prima grupă.

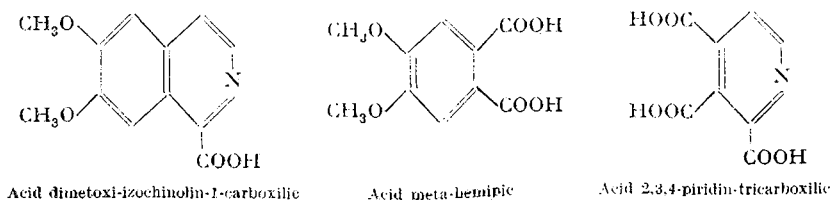
În proporție mai mare se găsesc, în opiu, narcotina (cca. 10%), morfina (în medie 10%, uneori pînă la 20%) și papaverina (0,5—1%). Ceilalți alcaloizi nu apar, în opiu, decît în concentrații mici.

Alcaloizi cu nucleu 1-benzil-izochinolinic. *Papaverina*, $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$, (cristale; p.t. 147° ; optic inactivă) a fost descoperită de Merck (1848).

Topirea cu alcalii duce, printre alți compuși, la 6,7-dimetoxi-izochinolină și la metil-veratrol:

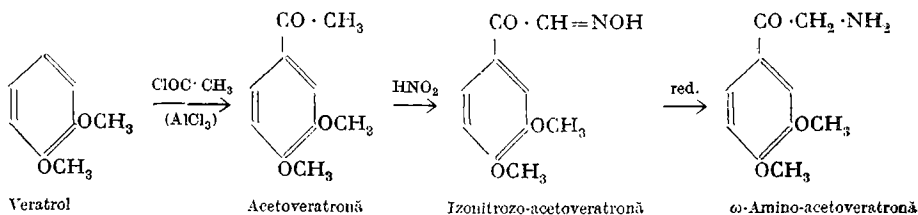


Aceste două combinații conțin, împreună, 20 de atomi de carbon, tot atîția cît papaverina. Scindarea moleculei se face deci fără pierderea nici unui atom de carbon. Indicații privitoare la felul cum sint uniți cei doi produși de degradare se obțin prin oxidarea cu permanganat, care dă naștere acidului veratric (pag. 179) (provenit din partea neutră a moleculei) și următorilor trei acizi (formați prin oxidarea nucleului izochinolinic):

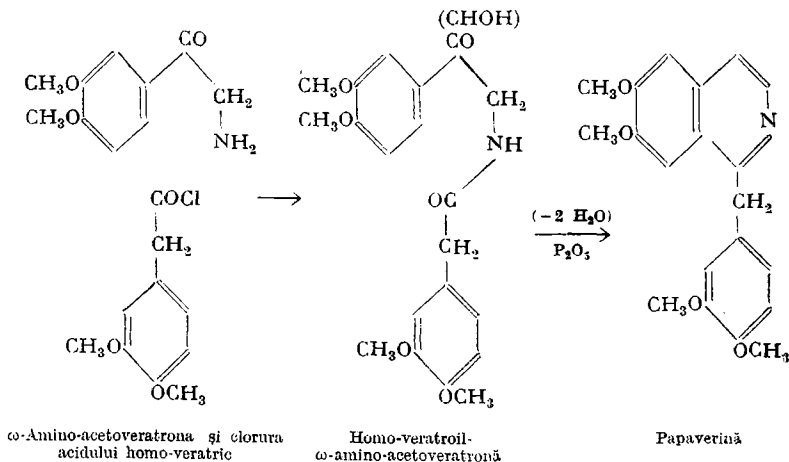


Ultimii doi dintre acești compuși provin, fără îndoială, din cel dintâi, prin oxidare.

Din structura acestor produși de degradare, rezultă că, în molecula papaverinei, restul dimetoxi-benzilic este legat în poziția 1 a inelului izochinolinic (Goldschmiedt, 1888). Această structură a fost confirmată prin sinteză (A. Pictet, 1909). ω -Amino-acetoveratrona, necesară pentru această sinteză, a fost preparată pe calea următoare :

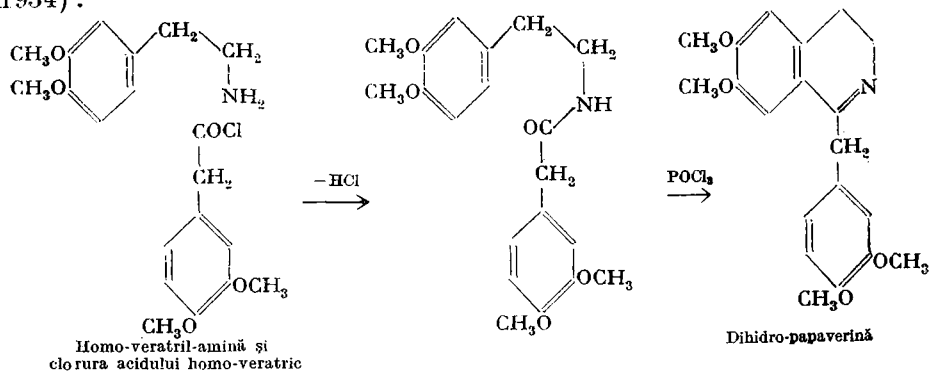


Prin acilare cu clorura acidului homo-veratric se obține o amino-cetonă acilată. Aceasta, redusă cu amalgam de sodiu, trece în alcoolul respectiv, care se deshidratează, cu P_2O_5 , în xilen la fierbere, închizându-se inelul izochinolinic :



Cum papaverina are importante aplicații medicale, și cum acest alcaloid nu se găsește în opiu decât în proporție mică (v. mai sus), a devenit necesară obținerea sa industrială pe cale sintetică. Unul din procedee pornește de la homo-veratril-amină, care se condensează cu clorura acidului homo-veratric iar intermediarul obținut se ciclizează (Pictet, 1909). Dihidro-papaverina astfel formată se dehidrogenează cu asbest platinat la 200° (Späth, 1927) sau mai bine cu negru de paladiu, într-un mediu

acceptor de hidrogen, cum este dihidro-felandrenul (Kindler și Peschke 1934) :



Papaverina are o acțiune antispasmodică pe care o exercită nespecific, direct asupra mușchilor netezi (spre deosebire de atropină, care acționează prin intermediul sistemului nervos parasimpatic).

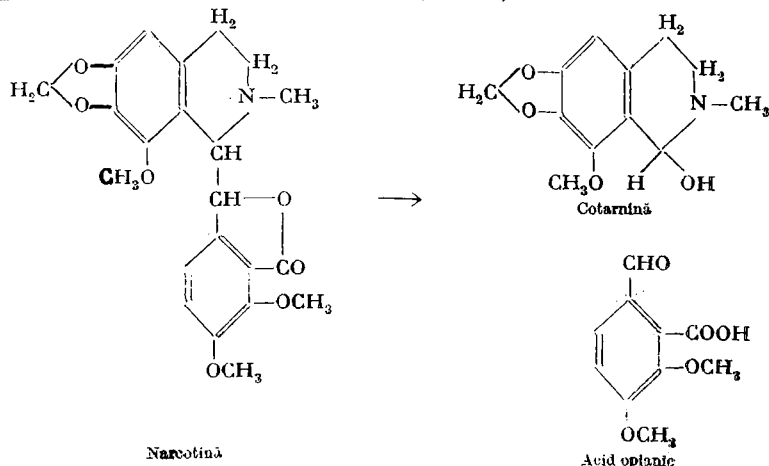
Laudanosina, $C_{21}H_{27}O_4N$, un alcaloid secundar din opiu, este derivatul N-metilat și tetrahidrogenat în nucleul piridinic, al papaverinei. Combinația aceasta se poate obține din clor-metilatul papaverinei, prin reducere cu staniu și acid clorhidric. Produsul acestei sinteze este un racemic; cu ajutorul sării sale cu acidul chinic, el a fost scindat în cei doi antipozii optici. Izomerul dextrogir a fost găsit identic laudanosiinei naturale.

Laudanina, $C_{20}H_{25}O_4N$, un alt alcaloid din opiu, se deosebește de laudanină prin aceea că, în locul grupei OCH_3 din poziția *meta* a nucleului benzilic, conține o grupă OH. Laudanina este forma racemică. Prin tratare cu diazo-metan, ea trece în (\pm)-laudanină.

Laudanidina este forma levogiră a laudaninei.

Alcaloizi cu nucleu 1-ftalid-izochinolinic. *Narcotina*, $C_{22}H_{23}O_7N$, (p.t. 176°; puternic levogiră), unul dintre alcaloizii principali ai opiului, a fost izolată din acesta de Robiquet (1817).

Prin oxidare cu acid cronic sau cu acid azotic, narcotina se rupe în *acid optanic* și în *cotarnină* (Wöhler, 1844) :

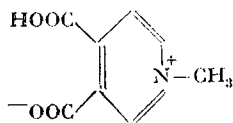


Prin hidroliză cu apă la 140° , se formează, alături de acidul opianic, *hidrocotarnina* (un derivat al cotarninei conținând grupa CH_2 în locul grupei CHOH). Hidrocotarnina ia naștere din narcotină și prin scindare reductivă cu amalgam de sodiu sau cu zinc și acid clorhidric. În locul acidului opianic se obține, în acest caz, *meconina*, lactona hidroxi-acidului corespunzând acidului opianic (v. pag. 104). Meconina și hidrocotarnina se găsesc și libere în opiu.

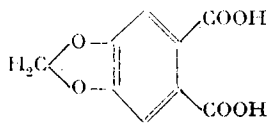
Acidul opianic, acidul dimetoxi-orto-ftal-aldehidic, $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5$, este un acid aldehydic. Structura sa rezultă din reacția de oxidare, care duce la acidul 3,4-dimetoxi-1,2-ftalic (*acidul hemipic*) și din reacția de decarboxilare, prin care se formează *veratrum-aldehida* sau 3,4-dimetoxi-benzaldehida (pag. 336).

Tautomeria de un tip special (tautomerie de inel și catenă), a acidului opianic, a fost semnalată în alt loc (pag. 105).

Cotarnina, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$, dă prin oxidare doi derivați: *acidul apofilenic*, care este N-metil-betaïna acidului cincomeronic (acidul 3,4-piridin-dicarboxilic; v. pag. 711) și *acidul cotarnic*:



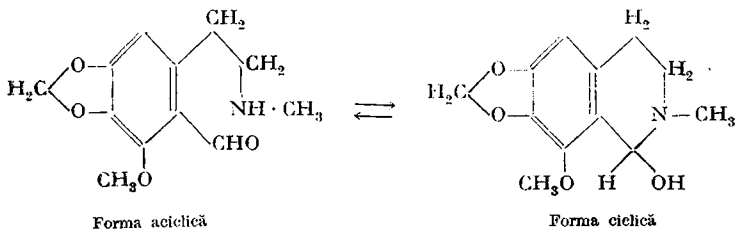
Acid apofilenic



Acid cotarnic

Structura acidului cotarnic rezultă din degradarea sa cu acid iodhidric, care duce la *acid galic* (hidroliză și decarboxilare), și din sinteza sa.

Cotarnina arată o curioasă tautomerie. Cu unii reactivi se comportă ca și cum ar avea o grupă aldehydică liberă și deci o structură aciclică (structură imino-aldehydică), cu alții dă reacțiile unei pseudo-baze ciclice:

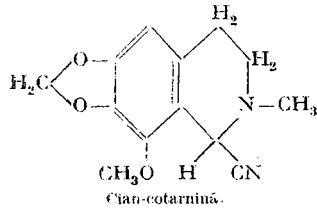
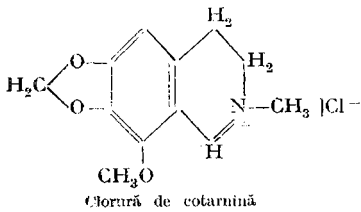


Forma aciclică

Forma ciclică

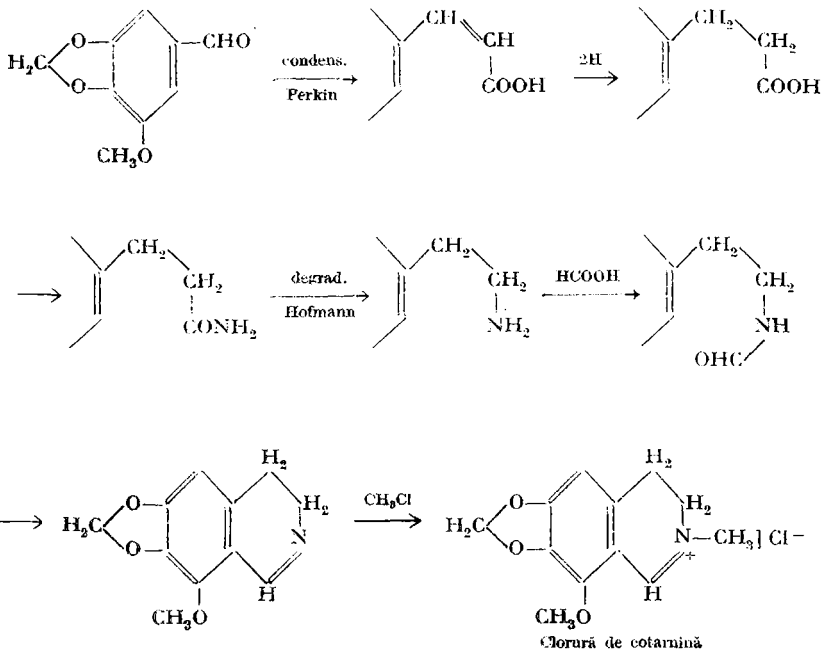
Forma aciclică se manifestă în diverse reacții de condensare. Astfel, cu hidroxilamina, cotarnina dă o oximă; cu acetona și cu alți compuși similari, dă produși de condensare de tip crotonic; prin benzoilare se obține un N-benzoil-derivat, în care grupa aldehydică este liberă.

Forma ciclică apare în sărurile cotarinei cu acizi. La formarea acestora se elimină apă și cotarina se comportă ca o pseudo-bază :

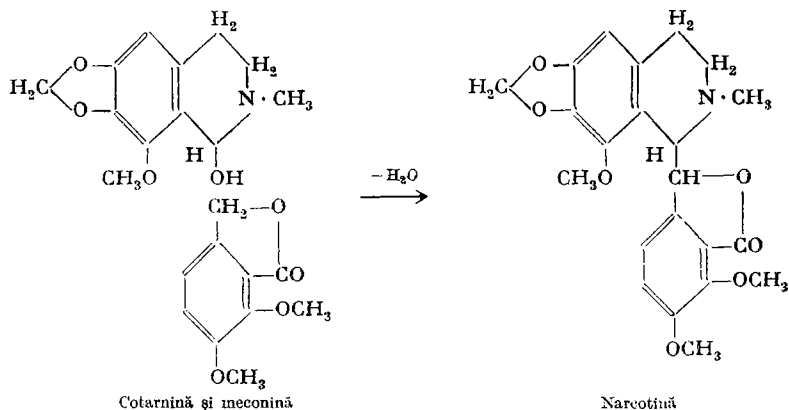


Cu baze, clorura de cotarină regenerează cotarina ; cu cianură de potasiu dă naștere unui nitril, în care grupa CN este legată covalent.

Structura cotarinei, așa cum a fost stabilită prin degradările oxidative menționate mai sus și prin reacțiile acestei combinații, a fost confirmată prin diverse sinteze. Una dintre acestea (Decker, 1893) se bazează pe o reacție generală de preparare a aminelor primare, degradarea Hofmann a unei amide (I, pag. 684), și pe o metodă generală de închidere a ciclului izochinolinic (pag. 729). Materia primă este un derivat al aldehidei galice, *miristicin-aldehida* :



Structura narcotinei, așa cum rezultă din reacțiile de degradare de mai sus, a fost confirmată printr-o sinteză simplă, care constă în condensarea cotarninei cu meconină (Perkin jr. și Robinson, 1911) :

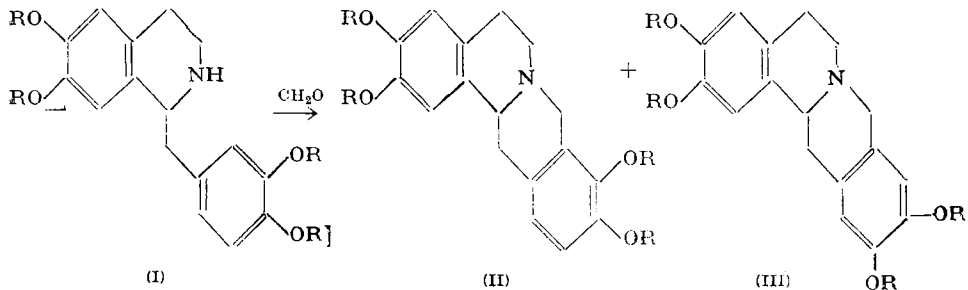


Se obține astfel (\pm)-narcotina sau *gnoscopina*, o combinație care se găsește și în opiu. Cu ajutorul acidului brom-camfor-sulfonic, acest racemic a fost scindat în cele două narcotine optic active.

Narcotina nu are utilizări medicale.

Hidrastina, $C_{21}H_{21}O_6N$, alcaloidul din *Hydrastis canadensis*, este de aproape înrudit cu narcotina, și anume îi lipsește grupa CH_3O din nucleul izochinolinic. Prin oxidare, hidrastina dă acidul opianic și *hidrastinina*, o combinație analogă cotarninei, mai săracă însă decât aceasta cu grupa CH_3O .

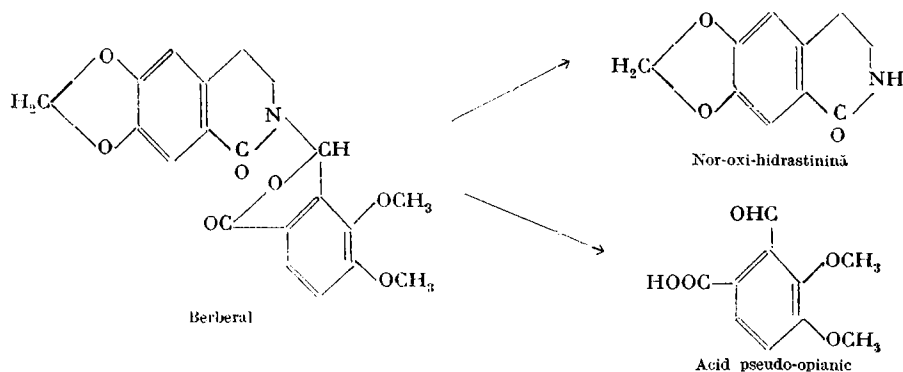
Alcaloizi din grupa berberinei. În multe genuri din familiile papaveraceelor, berberidaceelor, menispermaceelor, ranunculaceelor, rutaceelor și anonaceelor se găsesc, în număr mare, alcaloizi ce pot lua naștere dintr-o benzil-izochinolină (I), prin condensare cu formaldehidă. Reacția aceasta (realizabilă și *in vitro*) duce la doi compuși izomeri (II) și (III) (condensare în *orto* sau *para*, față de grupa OR) ($R = CH_3$) :



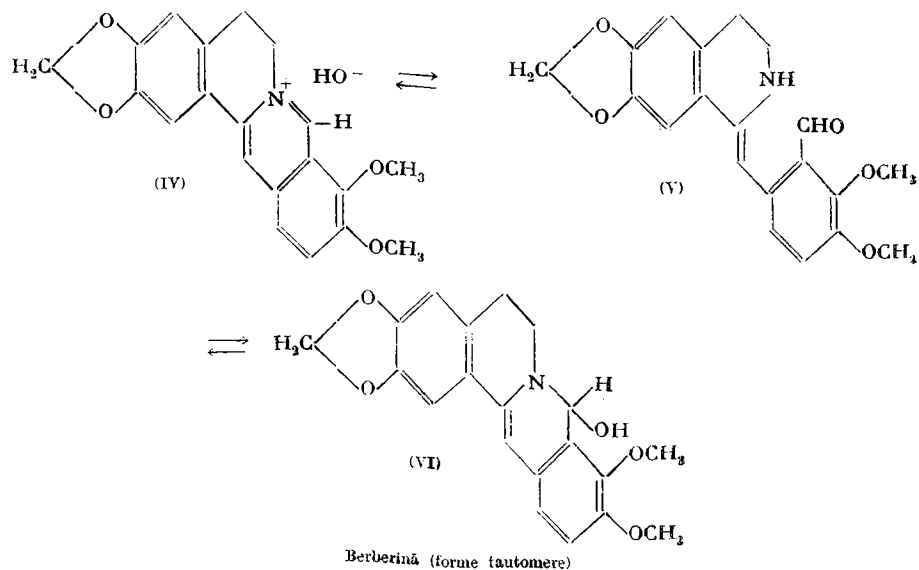
Ne vom limita aici la puține exemple.

Berberina, $C_{20}H_{19}O_5N$, a fost descoperită de Chevalier și Pelletan (1826), în arbustul drăcilă (*Berberis vulgaris*) și în alte plante. Oxidarea

cu permanganat (Perkin jr. 1889) duce la acidul hemipic. În condiții mai blânde se obțin mai mulți compuși fără ruperea moleculei (C_{20}), printre care cei numiți *oxi-berberină* și *berberal* s-au dovedit cei mai utili pentru stabilirea structurii. Încălzit cu acid sulfuric diluat berberalul se descompune în acid pseudo-opianic (izomer de poziție al acidului opianic) și în nor-oxi-hidrastinină. (Acest compus din urmă trece prin metilare la azot în oxi-hidrastinină, obținută din alcaloidul hidrastină prin oxidare) :

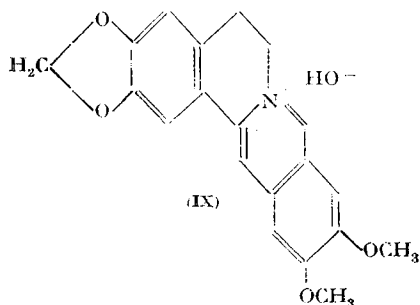
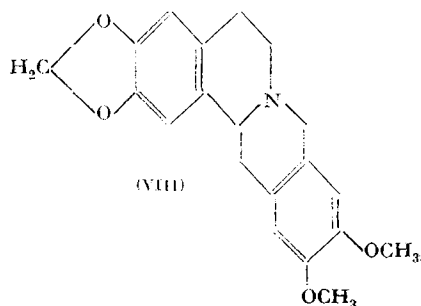
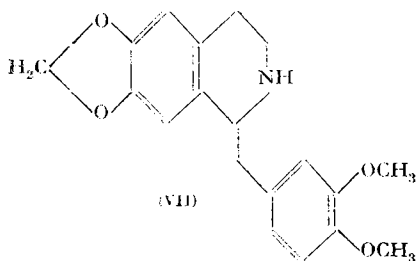


Cele două fragmente, nor-oxi-hidrastinină și acidul pseudo-opianic, încălzite împreună la $180-200^{\circ}$, regenerează berberalul (Perkin jr. și Robinson, 1910). S-a dedus de aici că structura berberinei este corect reprezentată numai prin următoarele formule tautomere :



Formula (IV), de bază cuaternară de amoniu, reprezintă acea formă care apare și în săruri (Gadamer, 1901). Forma aldehydică (V) dă socoteală de o serie de reacții ale berberinei, ca : formarea unei oxime, condensarea cu acetonă și cu cloroform și reacția Cannizzaro, ce are loc la tratarea cu baze concentrate și duce la cantități echimoleculare de *dihidro-berberină* și *oxi-berberină*. În sfârșit formula (VI) este aceea a unei baze carbinolice sau pseudo-baze (comparați cu chinolona, pag. 722) și reprezintă acea formă tautomeră a berberinei care trece, prin oxidare, în așa numita oxi-berberină. Structura acestui compus din urmă corespunde formulei (VI), cu o grupă C=O în locul grupei de alcool secundar.

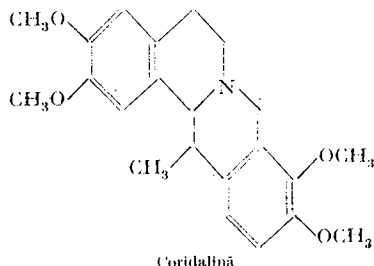
Pictet și Gams (1911) au anunțat o sinteză a berberinei, prin condensarea unei benzil-tetrahidro-izochinoline (VII), cu formaldehidă în prezență de HCl; tetrahidro-derivatul (VIII) a fost apoi oxidat pînă la starea de oxidare a alcaloidului natural (IX). Încercări ulterioare (Haworth, Perkin și Rankin, 1924) au arătat că produsul (VIII) este izomer cu tetrahidro-berberina (obținută din berberină naturală); de aceea compusul (IX) a fost numit *pseudo-berberină* :



După cum se vede, în această sinteză, grupa metilenică intră în poziția *para*, față de una din grupele OCH₃ ale compusului (VII). În sinteza de laborator se formează deci un compus de tipul (III), în timp ce biosinteza în plantă urmează calea reprezentată prin (II) (v. formulele pag. 970).

Berberina este o bază slabă, optic inactivă. Sărurile ei sînt galbene.

Canadina, $C_{20}H_{21}O_4N$, a fost găsită întâi în *Hydrastis canadensis*, și mai târziu, împreună cu coridalina, în *Corydalis cava* și în alte specii de *Corydalis*. Canadina este izomerul levogir al tetrahidro-berberinei; poate fi obținută din berberină, prin reducere și scindare în antipozii cu acid brom-camfor-sulfonic. Prin oxidare, canadina trece în berberină.



Coridalina, $C_{22}H_{27}O_4N$, dextrogiră, a fost izolată din *Corydalis cava* și din alte specii de *Corydalis*. Structura este mult asemănătoare cu a berberinei sau mai exact a canadinei, de care se deosebește prin prezența unei grupe CH_3 la unul din ciclurile saturate și posedă patru grupe metoxil.

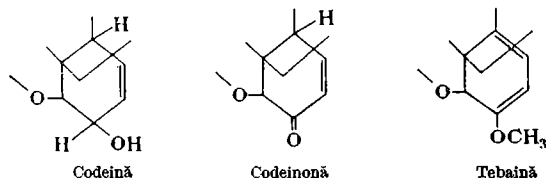
Alcaloizii din grupa morfinei. În opiu se găsește, după cum s-a mai spus (pag. 965), în afară de alcaloizii cu schelet de benzil-izochinolină, o a doua grupă de alcaloizi, reprezentată prin *morfina*, *codeină* și *tebaină*. Aceștia se deosebesc structural de alcaloizii din grupa papaverinei, deși provin probabil biogenetic din aceștia sau din intermediari comuni.

După descoperirea morfinei de către Sertürner (1817) (v. pag. 933) și a codeinei de către Robiquet (1832), lucrările pentru stabilirea structurii acestor alcaloizi s-au desfășurat, fără întrerupere, paralel cu dezvoltarea chimiei organice, timp de aproape un secol și jumătate. Primele analize au fost efectuate de Liebig, Dumas, Pelletier și Raoult. Într-o epocă ulterioară, o grupă de oameni nu mai puțin însemnați, printre care se numără Hesse, Vongerichten, Knorr, Pschorr și Freund, au întreprins studiul structurii, continuat în zilele noastre de Speyer, von Braun, Wieland și Robinson. Aceste cercetări au culminat prin stabilirea unei formule de structură (Robinson, 1925), care nu a putut fi confirmată decât mult mai târziu, printr-o sinteză totală deosebit de ingenioasă (Gates și Tschudi, 1951—56).

Morfina, $C_{17}H_{19}O_3N$, (p.t. 254° ; levogiră) este o amină terțiară cu o grupă metil legată de atomul de azot. Unul din cei trei atomi de oxigen aparține unei grupe OH fenolice; datorită acestei grupe, morfina este solubilă în hidroxid de sodiu. Un alt atom de oxigen este al unui alcool secundar, iar cel de-al treilea este chimic indiferent și aparține unui eter. Prezența unei duble legături alifatice se recunoaște prin hidrogenare catalitică.

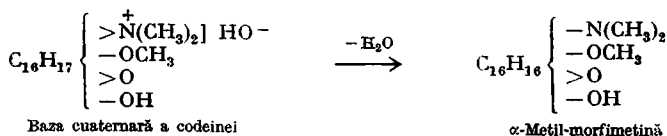
Codeina, $C_{18}H_{21}O_3N$, (p.t. 155° ; levogiră) este eterul monometilic al morfinei la grupa OH fenolică. În consecință, codeina nu este solubilă în hidroxizi alcalini. Grupa alcoolică secundară este însă intactă; prin oxidare se obține o cetonă, *codeinona*. Codeina poate fi obținută din morfină, prin metilare.

Tebaina, $C_{19}H_{21}O_3N$, (p.t. 193° ; levogiră) se găsește, în opiu, numai în cantități mici. Tebaina se desface, prin hidroliză cu acid sulfuric diluat, în codeinonă și metanol; de aici rezultă că tebaina este eterul metilic al formei enolice a codeinonei, după cum se arată în următoarele formule parțiale (v. formulele complete, pag. 976):

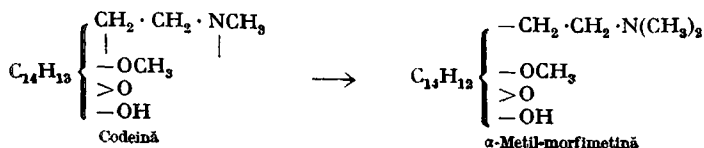


O primă indicație cu privire la structura acestor alcaloizi s-a obținut prin distilarea uscată a morfinei cu pulbere de zinc, o reacție în care se formează fenantren. S-a dedus de aici că molecula morfinei conține scheletul fenantrenului.

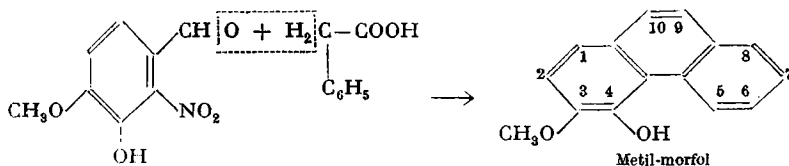
Această concluzie a fost întărită prin următoarele degradări, efectuate în condiții mai blinde. Prin metilarea codeinei la azot, cu CH_3J , se obține o sare cuaternară; aceasta, supusă unei degradări Hofmann (I, pag. 465), dă, ca produs principal, o amină terțiară, *α-metil-morfimetina*, cu același număr de atomi de carbon ca substanța inițială. În această reacție se deschide deci un ciclu, la punctul de sudură al atomului de azot. Reacțiile acestea se pot formula astfel:



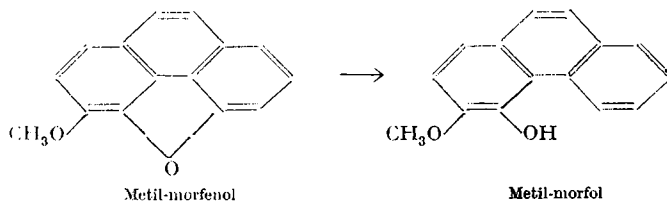
Prin încălzire cu acid clorhidric sau cu anhidridă acetică, α -metil-morfimetina se desface în *dimetil-amino-etanol*, $(CH_3)_2N \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$, și într-un compus cu 15 atomi de carbon, numit *metil-morfol*. În această reacție s-a eliminat deci din moleculă o punte, $-N(CH_3)CH_2 \cdot CH_2-$. Formulele de mai sus se pot deci desfășura astfel:



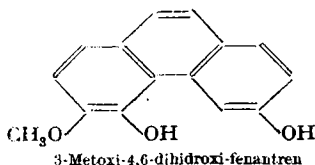
Cercetarea structurii metil-morfolului a arătat că acest compus este *3-metoxi-4-hidroxi-fenantren*. Structura aceasta a fost confirmată exact printr-o sinteză Pschorr (I, pag. 491), pornind de la nitro-izovanilină :



Prin eliminarea grupei metil, metil-morfolul a fost transformat în *morfol* (3,4-dihidroxi-fenantren) ; prin metilare s-a obținut *dimetil-morfolul* (3,4-dimetoxi-fenantrenul), care a fost apoi preparat printr-o sinteză similară celei de mai sus. În modul acesta s-au stabilit pozițiile a doi din cei trei atomi de oxigen ai morfinei. Unul din acești atomi de oxigen aparține grupei fenolice a morfinei (apărind ca grupă CH_3O în codeină), iar celălalt provine din grupa eterică a alcaloidului inițial. Faptul acesta decurge și mai clar din următoarele reacții de degradare. α -Metil-morfinetina se transformă, prin încălzire cu hidroxid de sodiu, în β -Metil-morfinetina, izomeră cu ea, de care se deosebește prin poziția dublei legături alifatică din moleculă. Supusă unei metilări totale la azot și unei degradări Hofmann, această substanță se descompune în trimetil-amină, etenă și un derivat al fenantrenului, *metil-morfenolul* (alături de metil-morfol). Metil-morfenolul conține un inel oxidic între pozițiile 4 și 5 ale nucleului fenantrenic. Prin reducere cu sodiu și alcool, acest inel se deschide obținându-se metil-morfol :

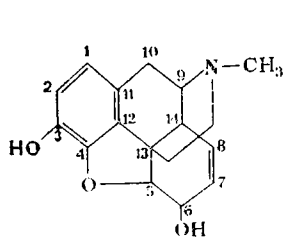


Locul celui de-al treilea atom de oxigen al morfinei (grupa HO de alcool secundar) a fost stabilit pornindu-se de la codeinonă (v. mai sus). Prin fierbere cu anhidridă acetică, această cetonă se descompune în acetatul dimetil-amino-etanolului și în diacetatul 3-metoxi-4,6-dihidroxi-fenantrenului, a cărui structură a fost determinată exact prin sinteză :

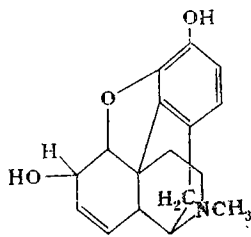


Prin aceste lucrări a fost deci determinată structura unei mari porțiuni din scheletul morfinei (nucleul fenantrenic), precum și pozițiile celor trei atomi de oxigen. Pentru a cunoaște structura completă mai rămânea să se determine: locurile de sudură ale punții $-\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$ și poziția dublei legături. Rezolvarea acestor părți ale problemei s-a dovedit incomparabil mai grea decât prima. Deși cu timpul s-a ajuns să se cunoască un număr enorm de transformări chimice ale morfinei, multe dintre acestea sînt neconcludente sau chiar contradictorii în ce privește interpretarea lor pentru stabilirea formulei de structură. Dificultățile întîmpinate se datoresc nu numai structurii neobișnuite a moleculei morfinei, ci și ușurinței cu care se produc transpoziții intramoleculare. Așa de ex., grupa HO alcoolică poate suferi ușor o deplasare din poziția 6 în 8, cu simultana mutare a dublei legături din 7—8, în 6—7 (transpoziție alilică; I, pag. 378). O transpoziție de alt tip are loc la tratarea morfinei cu acizi minerali, o reacție care duce la *apomorfina*.

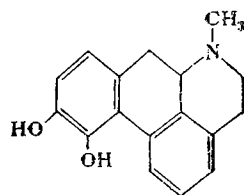
Dintre numeroasele formule ale morfinei propuse în cursul timpului, una singură dă exact socoteală de toate reacțiile acestui alcaloid (Robinson, 1925). Această formulă a stat la baza unei sinteze generale (v. mai departe); redată în formă puțin deosebită, formula aceasta arată înrudirea structurală cu alcaloizii din grupa benzil-izochinolinei.



Morphină (formula Robinson):



Morphină (formula Robinson altfel scrisă):

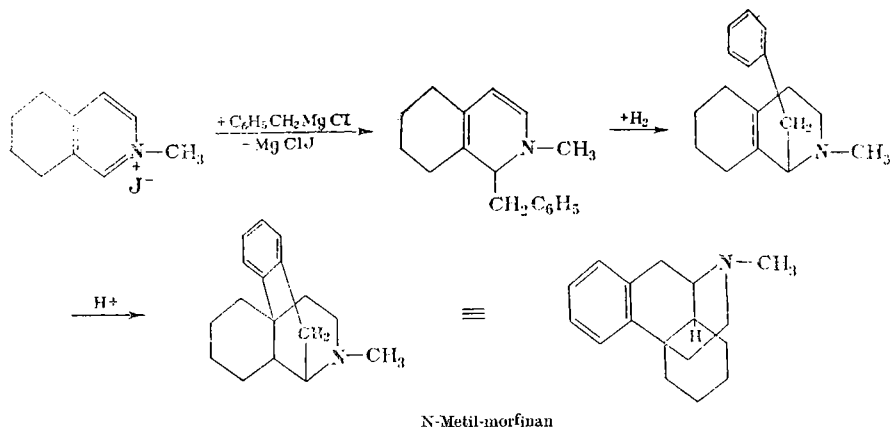


Apomorphină

Pornind de la formula lui Robinson, formarea apomorfinei apare ca eliminarea unei molecule de apă, deschiderea punții oxidice (tot prin eliminare) și deplasarea punții amino-metanice de la C^3 la C^8 ; toate aceste reacții sînt determinate de tendința unui inel ciclohexanic de a se aromatiza.

Sinteza N-metil-morfinanului (R. Grewe, 1948). Compusul de bază (conținând azot, dar lipsit de oxigen) al alcaloizilor din grupa morfinei, *morfinanul*, metilat la azot, a fost sintetizat pornindu-se de la iodmetilatul 5,6,7,8-tetrahidro-izochinolinei. Prin tratare cu clorură de benzil-magneziu, compusul acesta trece în 1-benzil-2-metil-1,2,5,6,7,8-hexa hidro-izochinolină. După hidrogenarea unei duble legă-

turi, se obține prin ciclizare cu acid fosforic de 65%, *N*-metil-morfinanul :



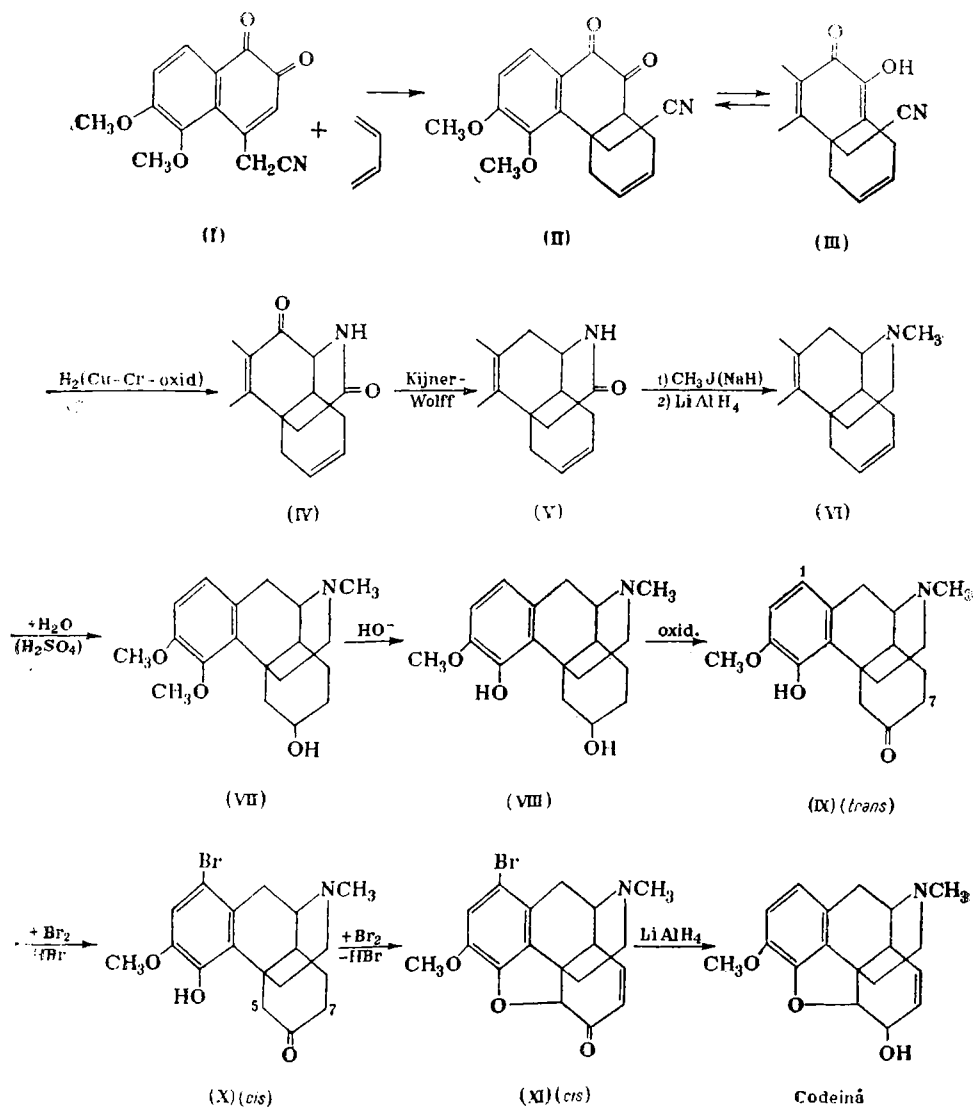
Printr-o metodă similară a fost sintetizată apoi *tetrahidro-desoxi-codeina*, obținută prin degradarea codeinei. Aceasta este un derivat al metil-morfinanului, cu o grupă CH_2O în poziția 3 și o grupă OH în poziția 4.

Sinteza totală a morfinei (M. Gates și G. Tschudi, 1956). Materia primă a acestei sinteze este un derivat al 1,2-naftochinonei (I), substituit cu o grupă aceto-nitrilică în poziția 4 și două grupe metoxil în pozițiile 5 și 6. Prin sinteză dien cu butadienă se obține dicetona (II), care reacționează în forma enolică (III). Reducerea blindă a grupei nitril, cu un catalizator de cupru-crom-oxid (27 At; 130°) duce la o amidă, care, prin închiderea simultană a unui ciclu lactamic, duce la (IV). Grupa carbonil de la C^{10} este îndepărtată prin metoda Kijner-Wolff, obținându-se (V), care, după metilare la azot (cu CH_3J în prezență de hidruură de sodiu) și reducerea grupei amidice (cu hidruură de litiu-aluminiu) trece în (VI). Compusul acesta, fiind un racemic, a fost scindat cu ajutorul acidului (+)-dibenzoil-tartric, în cei doi antipozii optici; antipodul dextrogir s-a dovedit identic cu eterul metilic al (+)- β - Δ^6 -dihidro-desoxi-codeinei, obținut mai de mult din alcaloidul natural. Aceasta constituie prima dovadă exactă a legăturii punții metil-amino-etanice la C^{13} , prevăzută de formula Robinson.

Lucrarea a fost apoi continuată cu un compus obținut din tebaină naturală, dar a cărui identitate cu (VI) a fost exact stabilită. Prin adiție de apă (cu H_2SO_4 dil.), (VI) a fost transformat în alcoolul (VII). Prin încălzire cu hidroxid de sodiu se saponifică specific grupa CH_3O de la C^4 , obținându-se (VIII), care se oxidează dând cetona (IX). Cele două inele ciclohexanice saturate din (IX) sînt unite între ele în *trans* (*trans*-decalină); în produsul natural aceste inele sînt condensate *cis*. Izomerizarea are loc în cursul unei reacții de dibromurare (intrarea a doi atomi de brom în pozițiile 1 și 7) urmată de eliminarea unei molecule HBr , din care rezultă (X); în acest compus inelele ciclohexanice sînt unite în *cis*. O nouă dibromurare (în pozițiile 5 și 7), urmată de eliminare de 2 HBr , are drept urmare

inchiderea ciclului oxidic și introducerea unei duble legături la C⁷—C⁸ obținându-se 1-brom-codeinona (XI). Prin reducere cu hidrură de litiu-aluminiu, se elimină bromul din poziția 1 și totodată se hidrogenează stereospecific grupa cetonică, obținându-se codeina. Demetilarea codeinei pentru a obține morfina a fost apoi efectuată (prin încălzire cu clorhidrat de piridină) după un procedeu cunoscut (Raport și colab., 1951).

Sinteza totală a morfinei după Gates-Tschudi



Insușiri fiziologice. Morfina are asupra sistemului nervos central un efect deprimant, producînd insensibilitate față de durere (efect analgezic); în doză mai mare este un narcotic puternic, putînd duce la pierderea cunoștinței și comă. Efectul deprimant este precedat de o senzație de bună stare. Prin întrebuițare repetată, organismul se obișnuiește cu această otravă, ajungînd să suporte doze mari (morfinism). Intoxicația cronică se manifestă prin slăbire și scăderea facultăților intelectuale.

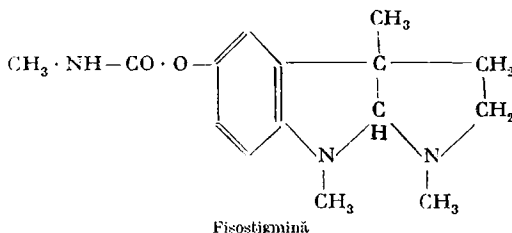
Codeinei îi lipsesc însușirile narcotice ale morfinei, iar însușirile analgezice sînt mult diminuate; servește ca medicament contra tusei. Tebaina nu are utilizări medicale, servește însă ca materie primă pentru prepararea unor derivați ai morfinei utilizați în practica medicală¹⁾.

7. ALCALOIZI CU NUCLEU INDOLIC

Un număr mare de alcaloizi vegetali conțin un nucleu indolic. Printre ei se numără unii compuși cu structură simplă, cum sînt *gramina* (pag. 636), *abrina* (N-metil-triptofanul) și *hipaforina* (metil-betaina triptofanului), dar și alții cu structuri mult mai complicate, de obicei conținînd un al doilea inel heterociclic azotat în moleculă. Unii alcaloizi cu nucleu indolic, cum sînt alcaloizii din ergot, reserpina și stricnina, sînt mult utilizați în medicină.

Biosintezele de alcaloizi cu nucleu indolic, în plante, au ca punct de plecare triptofanul sau triptamina.

Alcaloizii din sămînța de calabar. Fructul vitei africane *Physostigma venenosum*, numit sămînță de calabar, conține mai mulți alcaloizi printre care *fisostigmina* sau *eserina*, $C_{15}H_{21}O_2N_3$, este cel mai însemnat. Combinația aceasta conține un nucleu indolic hidrogenat și metilat, condensat cu un nucleu pirolidinic, de asemenea N-metilat (Polonowski, 1916):



Prin tratare cu alcalii, combinația aceasta se hidrolizează, dînd metil-amină, bioxid de carbon și *eserolină*, $C_{13}H_{18}ON_2$, în care grupa CH_3NHCOO este înlocuită prin HO. Structura aceasta a fost confirmată printr-o sinteză (P. Julian și J. Píkl, 1935).

Fisostigmina este o otravă puternică. Sămînța de calabar este folosită de indigenii din Africa de Vest pentru administrarea „justiției di-

¹⁾ Despre derivații morfinei v. E. Ciorănescu, Medicamente de sinteză, pag. 63.

vine"; o substanță cu însușiri vomitive, conținută în coaja seminței, salvează uneori pe acuzat de la o intoxicație mortală.

Alcaloizii din ergot. Un leac al farmaciei vechi, *ergotul* sau *cornul secarei* (*Secale cornutum*), este sclerotul (micelul) uscat al unei ciuperci parazite, ce crește pe diferite graminee, dar mai ales pe seară. Astăzi se obține prin cultură. Din cauza efectului constrictor asupra mușchilor uterului (efect oxitocic), ergotul era utilizat pentru ușurarea nașterilor. Afară de aceasta, ergotul produce o constricție a vaselor sanguine periferice, ce poate duce la cangrena extremităților. O boală epidemică gravă (ergotism), mult răspândită în evul mediu și la începutul epocii moderne, se datora consumului de făină infectată cu cornul secarei.

Ergotul conține, în afară de colină, de amino-acizi (tirosină, triptofan, histidină, leucină, acid asparagic, betaină) și de amine biogene (histamină și tiramină), mai mulți alcaloizi. Aceștia sînt greu de izolat în stare pură, din cauza transformărilor pe care le suferă în cursul operațiilor de purificare. De aceea, alcaloizii din ergot descriși în literatura mai veche, erau produși secundari amorfi sau amestecuri imperfect definite. Izolarea alcaloizilor din ergot în stare pură și stabilirea structurii lor o datorim lucrărilor lui W. A. Jacobs și mai ales ale lui A. Stoll și ale colaboratorilor lor (1918—1950).

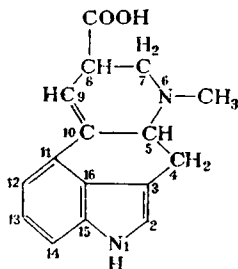
Cei 12 alcaloizi izolați pînă acum din ergot formează șase perechi de compuși izomeri, interconvertibili. Fiecare pereche cuprinde un alcaloid levogir, dotat cu activitate fiziologică și un izomer dextrogir, fiziologic aproape inactiv. Izomerii dextrogiri se transformă în izomerii levogiri sub acțiunea acizilor slabi (acetic sau fosforic) în soluție etanolică, în timp ce transformarea inversă se produce sub acțiunea alcaliilor în soluție etanolică, sau chiar numai la fierbere cu metanol. Izomerii levogiri sînt derivați ai acidului lisergic, iar izomerii dextrogiri sînt derivați ai acidului izolisergic, după cum se va arăta mai departe. Toți alcaloizii din ergot dau prin hidroliză alcalică acid lisergic, alături de alți compuși (v. pag. 982).

Acidul lisergic, $C_{16}H_{16}O_2N_2$, cristalizat, levogir, este greu solubil în dizolvanții organici neutri, dar ușor solubil în piridină. Prin reducere cu sodiu în alcool amilic, sau catalitic, trece într-un *acid dihidro-lisergic*, de unde rezultă prezența unei duble legături alifatice în moleculă. Acidul lisergic conține o grupă metil-aminică terțiară și formează săruri cu un echivalent de acid. Urmează de aici că cel de-al doilea atom de azot nu are caracter bazic și, cum reacția Zerevitinov arată prezența unui hidrogen activ, este probabil că acest atom de azot este conținut în moleculă sub forma unei grupe NH a unui inel pirolic sau indolic. În același sens pledează și colorația albastră pe care o dă acidul lisergic (și la fel alcaloizii din ergot) cu *p*-dimetil-amino-benzaldehidă (v. pag. 617).

Prin topirea acidului dihidro-lisergic cu KOH se obține 3,4-dimetil-indol, alături de alți compuși. Oxidarea acidului lisergic cu acid azotic duce la un acid tricarbolic, $C_{14}H_9O_3N$, conținînd o grupă metil legată de azot; acest acid trece prin distilare cu calce sodată în chinolină. Prin oxidare se distruge deci nucleul indolic, iar grupa N-metil trebuie să fie conținută în unul din celelalte două inele ale moleculei. Pe baza acestor reacții s-a ajuns la o formulă a acidului lisergic, diferind de aceea exactă numai

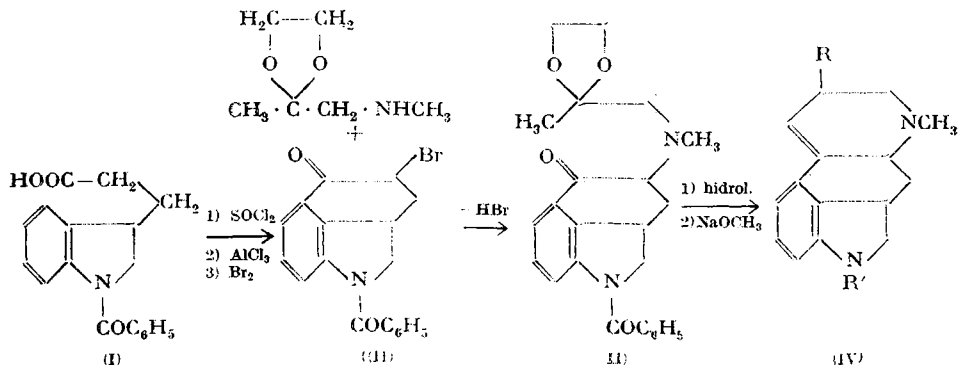
prin poziția atribuită dublei legături hydrogenabile (C^5-C^{10} ; Jacobs, 1936).

Lucrări ulterioare au arătat că poziția dublei legături este C^9-C^{10} . Acidul lisergic se izomerizează ușor trecând în *acidul izolisergic*. Acești doi acizi nu sînt izomeri de structură (cum se crezuse), ci stereoizomeri, deosebiți prin poziția grupei carboxil, de o parte, respectiv de alta, a inelului de care este legată. Izomerizarea ușoară se datorește activării atomului asimetric C^8 , prin grupele carboxil și etilen, vecine (racemizare, v. pag. 133). Molecula mai posedă un al doilea atom de carbon asimetric, C^5 (ceea ce nu ar fi cazul dacă formula cu dubla legătură C^5-C^{10} ar fi cea exactă). În consecință pot exista două perechi de izomeri optic activi, doi acizi lisergici și doi acizi izolisergici, care sînt cu toții cunoscuți (Stoll, 1949).



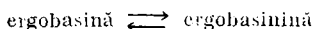
Acid lisergic

Sinteza totală a acidului lisergic (R. B. Woodward, 1954) a fost efectuată pornindu-se de la acidul N-benzoil-2, 3-dihidro-indolil-3-propionic (I), care a fost ciclizat prin metoda Friedel-Crafts. Cetona obținută a fost bromurată, iar brom-cetona obținută (II) a fost condensată cu etilen-acetalul N-metil-amino-acetonei obținându-se (III). Hidroliza, urmată de ciclizare prin condensare crotonică intramoleculară, duce la baza (IV) ($R = :O$ iar $R' = H$), care după acetilare (IV; $R = :O$; $R' = COCH_3$), reducere cu hidrură de bor-sodiu (IV; $R = OH$; $R' = COCH_3$), tratare cu clorură de tionil (IV; $R = Cl$; $R' = COCH_3$) și tratare cu cianură de potasiu, dă un nitril (IV; $R = CN$; $R' = COCH_3$). Prin hidroliza grupelor nitril și acetil și dehidrogenarea pozițiilor 2, 3 cu nichel, s-a obținut acid (\pm)-lisergic identic cu produsul obținut din alcaloizii naturali.

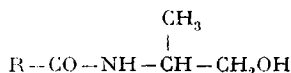


Acidul lisergic sintetic, astfel obținut, a fost transformat în ergobasină.

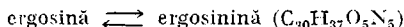
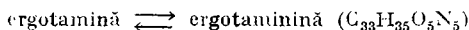
Structura alcaloizilor din ergot. Cele șase perechi de alcaloizi din ergot se împart în trei grupe, ce se diferențiază prin produșii de hidroliză. O primă grupă cuprinde perechea :



Ergobasina, $C_{19}H_{23}O_2N_3$, levogiră (descoperită simultan în mai multe laboratoare și numită, de aceea, și *ergometrînă* sau *ergonovină*), se găsește în ergot alături de izomerul dextrogir *ergobasinina* (*ergometrîna*, *ergonovinina*). Ambii alcaloizi dau prin hidroliză acid lisergic și (+)-2-amino-propanol-(1). Acesta este legat de acid ca amidă, așa că ergobasina și ergobasinina corespund următoarei formule (R = restul acidului lisergic, resp. izo-lisergic) :

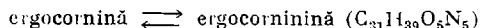
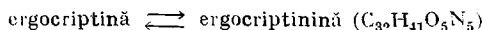
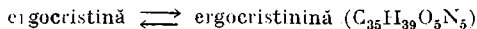


Cea de-a doua grupă de alcaloizi din ergot, *grupa ergotaminei*, cuprinde perechile :



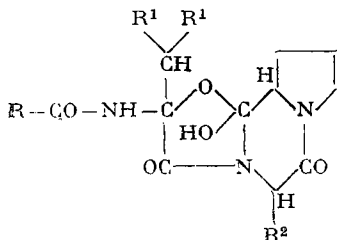
Acești alcaloizi dau prin hidroliză : acid lisergic, amoniac, acid piruvic, L-prolină și un al doilea amino-acid anume : L-fenil-alanină, în cazul ergotaminei, și L-leucină, în cazul ergosinei.

Cea de-a treia grupă de alcaloizi din ergot, *grupa ergotoxinei*, cuprinde perechile :



Acești alcaloizi dau prin hidroliză : acid lisergic, amoniac, acid dimetil-piruvic, L-prolină, și un al doilea amino-acid anume : L-fenil-alanină, L-leucină, respectiv L-valină.

Acizii α -cetonici nu sînt conținuți în moleculele alcaloizilor ca atare, ei fac parte, împreună cu cei doi amino-acizi, dintr-o structură mai complicată și neobișnuită (Barger ; Jacobs ; Stoll) :



Ergotamină : $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 -$

Ergosină : $R^1 = \text{H}$; $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 -$

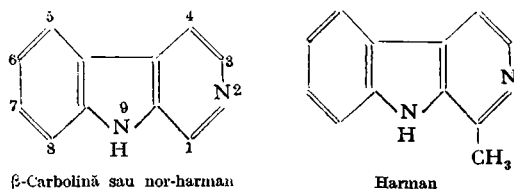
Ergocristină : $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 -$

Ergocriptină : $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH} \cdot \text{CH}_2 -$

Ergocornină : $R^1 = \text{CH}_3$; $R^2 = (\text{CH}_3)_2\text{CH} -$

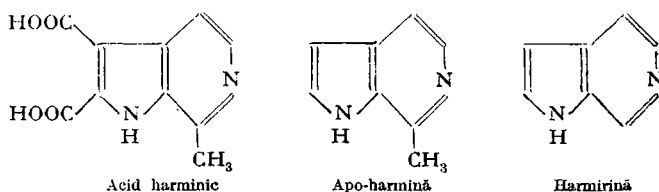
Formula generală a alcaloizilor din ergot (R = restul de acid lisergic)

Alcaloizi cu nucleu carbolinic. Mai multe grupe de alcaloizi conțin un sistem ciclic compus dintr-un nucleu indolic condensat cu un nucleu piridinic. Compusul de bază respectiv a fost numit *nor-harman* sau β -*carbolină*, iar derivatul substituit cu o grupă metil în poziția 1, *harman*. (Numele de α -*carbolină* revine izomerului cu atomul de azot în poziția 1).

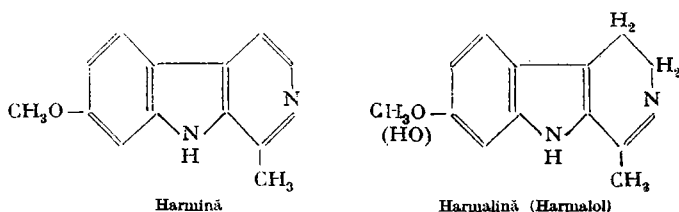


Printre cei mai simpli alcaloizi cu nucleu carbolinic se numără *harmina*, $C_{13}H_{12}ON_2$, *harmalina*, $C_{13}H_{14}ON_2$ și *harmalolul*, $C_{12}H_{12}ON_2$, izolați din semințele unei plante ierbacee, crescând în stepa Turcheștanului (*Peganum harmala*). Harmina a fost izolată și dintr-o liană sud-americană, numită *yage* sau *caapi* (*Anisteria caapi*).

Prin oxidare cu acid cronic, harmina trece în *acidul harminic*, care suferă decarboxilare, la 300° , dând *apo-harmina*. Sistemul ciclic de bază al acestui compus se numește *harmirină*:

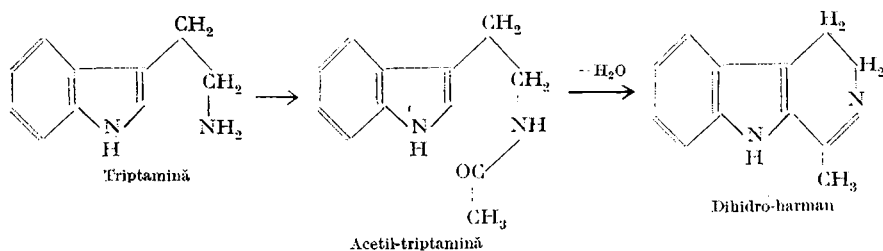


Pe baza acestor reacții de degradare au fost propuse următoarele formule pentru alcaloizii din *Peganum harmala* (Perkin și Robinson, 1919):

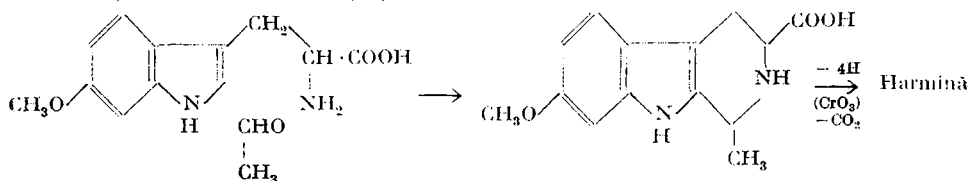


După cum se vede, harmalina este o dihidro-harmină și totodată este eterul metilic al harmalolului. Structurile acestea au fost confirmate prin sinteze.

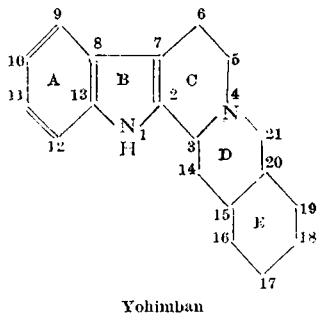
Dihidro-harmanul a fost obținut din triptamină (pag. 637), printr-o metodă analogă sintezei izochinolinei (pag. 729) :



Harmalina și harmina au fost de asemenea obținute sintetic prin aplicarea unor reacții cunoscute. Vom menționa o sinteză constând în condensarea 6-metoxi-triptofanului cu acetaldehidă, în soluție apoasă concentrată, la *pH* 7 (Harvey și Robson, 1938) :



Alcaloizi cu nucleu yohimbanic. Cercetări recente au arătat că un număr mare de alcaloizi, din diferite familii botanice, conțin un nucleu pentaciclic cu doi atomi de azot, numit *yohimban*.



Alcaloizii posedind acest nucleu se deosebesc între ei prin gradul de nesaturare al inelelor D și E, prin substituenții legați în diferite poziții ale nucleului și prin configurația legăturilor dintre nucleele C, D și E.

Vom enumera câțiva dintre alcaloizii reprezentativi ai acestei grupe.

Alcaloizi din gelsemium. *Sempervirina*, $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2$, de culoare portocalie, a fost izolată din diferite specii ale genului *gelsemium* (fam. *loganiaceelor*), de ex. din *G. sempervirens*, crescând în America de Nord. (*Gelsemina*, $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$, alcaloidul principal din *gelsemium*, are o structură complet diferită, derivind de la o α -ceto-indolenină; Prelog; Robinson, Marion, 1951–56).

Alcaloizi din Evodia rutaecarpa. Droga chinezească vu-șu-iu (fructul uscat de *E. rutaecarpa*) conține doi alcaloizi: *evodiamina*, $C_{19}H_{17}ON_3$ și *rutaecarpina*, $C_{18}H_{15}ON_3$ (Y. Asahina, 1916). Ambii au structură relativ simplă și au fost obținuți prin sinteză (R. Manske și R. Robinson, 1927; Asahina, 1928).

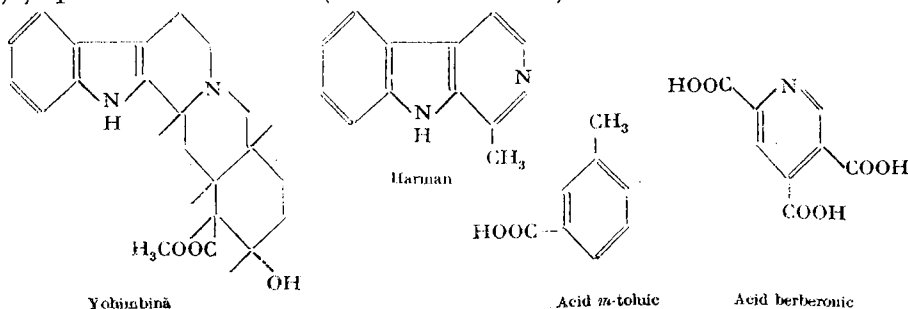
Alcaloizi din yohimbehe. Principalul alcaloid din această grupă, *yohimbina*, $C_{21}H_{26}O_3N_2$, p.t. 234° , dextrogiră, se izolează din coaja de yohimbehe, folosită de indigenii din Camerun și Congo ca afrodisiac. În afară de yohimbina, au mai fost izolați din coaja de yohimbehe (a arborelui *Pausinystalia yohimba*, sinonim cu *Corynanthe yohimbe* din fam. *rubiacelor*), câțiva alți alcaloizi izomeri cu alcaloidul principal, anume: *izoyohimbina*, *aloyohimbina*, *corinantidina* (α -yohimbina), β -, γ -, δ -yohimbina și *pseudo-yohimbina*. În majoritatea lor, acești alcaloizi sînt stereozomeri cu yohimbina. Din alt arbore (*Pseudocinchona africana*) au mai fost izolați, în afară de corinantidină, *corantina*, $C_{21}H_{26}O_3N_2$ (levogiră), *corinanteina*, $C_{22}H_{26}O_3N_2$ și *corinanteidina*, $C_{22}H_{28}O_3N_2$.

Yohimbina acționează asupra sistemului nervos simpatic, antagonist adrenalinei, provocând o dilatare a vaselor sanguine periferice, în special ale organelor genitale.

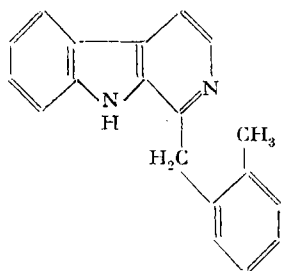
Alcaloizi din rauwolfia. Din diferite specii de *rauwolfia* (fam. *apocynaceelor*), în special din *R. serpentina*, crescînd în India, Ceylon, Java, Africa de Sud și în alte regiuni tropicale, au fost izolați vreo 15 alcaloizi, printre care se numără: *ajmalina*, $C_{20}H_{26}O_2N_2$, *ajmalinina*, $C_{20}H_{26}O_3N_2$, *serpentina*, $C_{21}H_{22}O_3N_2$, de culoare galbenă, *serpentinina*, $C_{20}H_{20}O_5N_2$, și *reserpina*, $C_{33}H_{40}O_9N_2$. Acest alcaloid din urmă, izolat în 1952 (Müller, Schlittler și Bein), a dobîndit în scurt timp o mare importanță ca medicament hipotensiv și sedativ.

Alcaloizi din alstonia. Din coaja diferitelor specii de *alstonia* (*A. constricta*, *A. scholaris*, *A. spectabilis*), folosită în China și în insulele Pacificului ca medicament antimalaric și febrifug, au fost izolați mai mulți alcaloizi printre care cel mai important este *alstonina*, $C_{21}H_{20}O_3N_2$, de culoare galbenă.

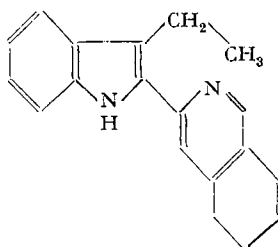
Structură. Lucrările mai vechi pentru stabilirea structurii yohimbinei au arătat că acest alcaloid se rupe, prin distilare cu pulbere de zinc, în harman și *p*-cresol. Prin topire alcalină și oxidare s-au mai obținut: acidul *m*-toluic, acidul 2,3-dimetil-benzoic, acidul hemimelitie și acidul 2,4,5-piridin-tricarboxilic (acidul berberonic).



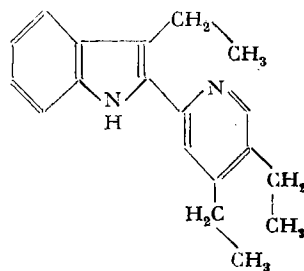
Yohimbina este esterul metilic al unui acid carboxilic (*acidul yohim-bic*) și mai conține în moleculă o grupă de alcool secundar. Prin încălzire cu seleniu (I, pag. 262) se elimină grupele carboxil și hidroxil și se deschid inelele C sau D, sau C și E, prin reacții de hidrogenare-dehidrogenare interne în care se păstrează toți atomii de carbon și azot ai scheletului ciclic. Au fost obținuți astfel *yobirina*, *tetrabirina* (numită greșit și tetrahidro-yobirină) (J. P. Wibaut, 1929; G. Barger, 1933) și mai târziu (din δ -yohimbina) *alstirina* (Goutarel, Le Hir, 1951).



Yobirină

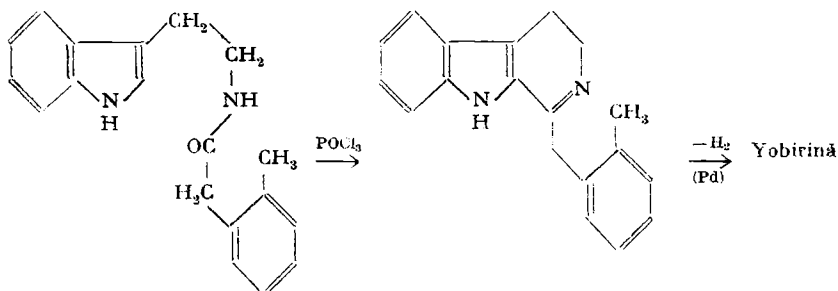


Tetrabirină

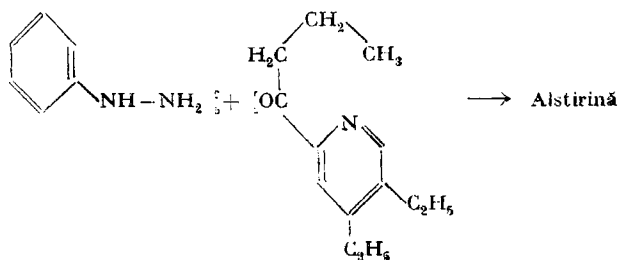


Alstirină

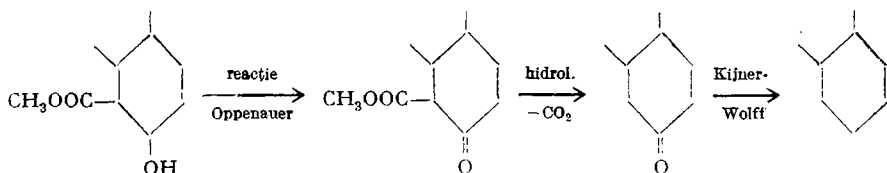
Structura acestor compuși a fost stabilită prin degradări mai avansate și prin sinteze. Astfel, yobirina a fost sintetizată din amida obținută din triptamină și acid *o*-tolil-acetic (G. R. Clemo, 1946; P. L. Julian, 1948):



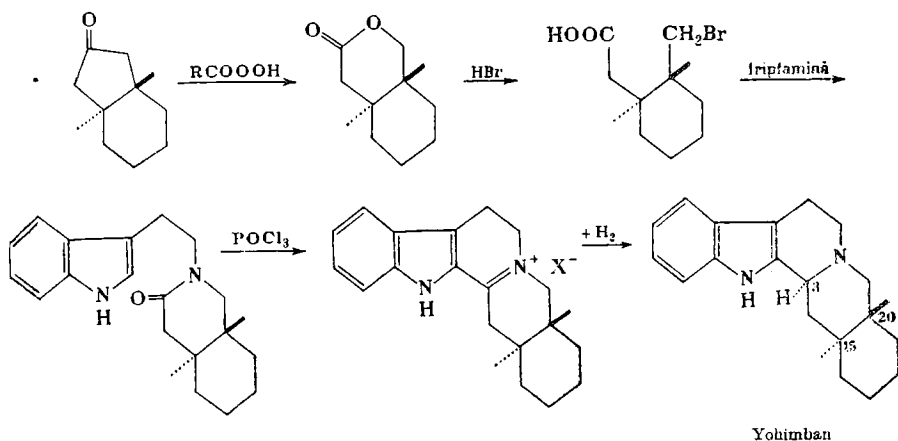
Alstirina, care a fost obținută întâi din alstonină (Sharp, 1938; structura stabilită de Karrer, 1949) a fost sintetizată din 2-*n*-butiril-4,5-dietil-piridină, prin sinteză E. Fischer a inelului indolic (v. pag. 631) (Lee și Swan, 1956):



Odată cunoscută structura acestor produși de degradare și a altora, s-a putut deduce structura yohimbinei, așa cum a fost formulată mai sus (G. Scholtz, 1935). De asemenea a fost rezolvată recent problema configurației sterice a nucleului yohimbanic. Prin efectuarea următoarelor modificări, ușor de înțeles, la inelul E al yohimbinei, s-a preparat yohimbanul (Jost, 1949):



Yohimbanul a fost obținut printr-o sinteză stereospecifică, pornind de la *trans*-hexahidro-indan-2-onă. Prin tratarea acestui compus cu acid perbenzoic se obține o lactonă (v. pag. 122), al cărui inel se deschide cu HBr, obținându-se un derivat bisubstituit *trans* al ciclohexanului. Acesta reacționează cu triptamină, dând un intermediar cu caracter amidic, care trece prin ciclizare într-o bază cuaternară pentaciclică; hidrogenarea acesteia duce la (\pm)-yohimban (van Tamelen, 1956):

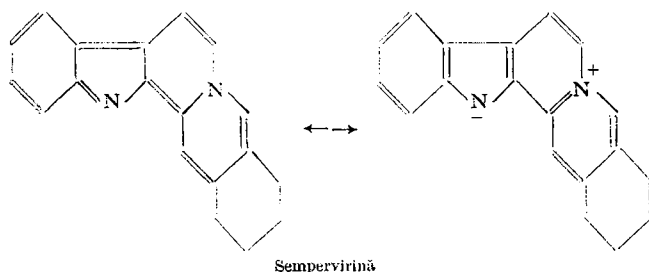


În modul acesta s-a dovedit că inelele D/E în yohimbină sînt legate *trans*.

După cum se vede, yohimbanul are configurația 3,15,20-*cis,trans* (sau 3 α , 15 α , 20 β , conform nomenclurii uzuale în seria steroidelor; v. pag. 875). Stereoizomerul 3,15,20-*cis, cis* (3 α , 15 α , 20 α) se numește *aloyohimban*. Acest sistem ciclic apare în reserpină și în alți alcaloizi înrudiți. Ceilalți doi stereoizomeri, epimeri la C₃ (3 β , 15 α , 20 β și 3 β , 15 α , 20 α) se numesc *epi-yohimban* și *epi-aloyohimban*.

Sinteza totală a yohimbinei a fost realizată recent (E. E. van Tamelen și colab. 1958).

Structura sempervirinei, relativ simplă din cauza lipsei grupelor funcționale oxigenate și a complicațiilor stereochemice (acest alcaloid neconținând atomi asimetrici), prezintă o particularitate interesantă, căreia își datorește culoarea. S-a dovedit prezența unui sistem mezomer, reprezentat prin următoarele scheme limită (L. Marion ; R. B. Woodward, 1949) :



Un sistem mezomer similar mai apare în serpentină și în alstonină.

Structura reserpinei, determinată prin lucrări analitice și degradări, de mai multe grupe de cercetători în cursul anului 1955, a fost confirmată printr-o sinteză totală spectaculoasă (R. B. Woodward și colab., 1956), redată în schema alăturată.

Alcaloizii din strichnos. Semănțele și frunzele de turta-lupului (*Strychnos nux vomica*) conțin doi alcaloizi principali, *stricinina*, $C_{21}H_{22}O_2N_2$ și *brucina*, $C_{23}H_{26}O_4N_2$ precum și *vomicină*, α -*colubrină* și β -*colubrină*, care apar în cantitate mică.

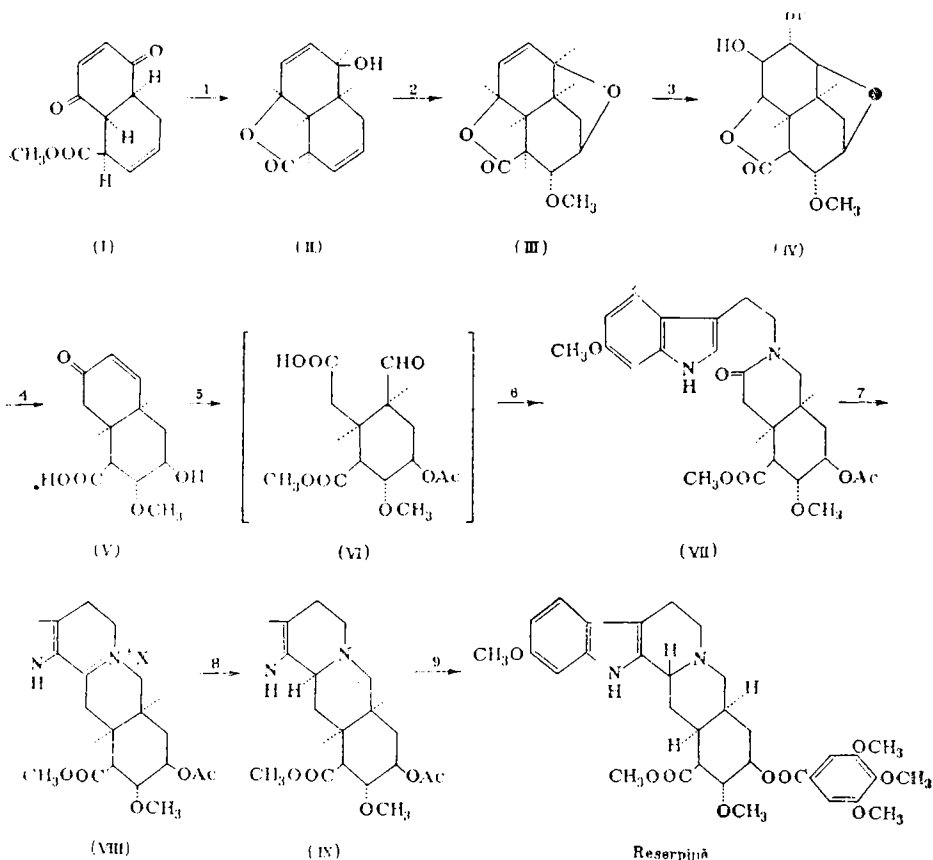
Stricinina este o otrăvă extrem de puternică ; ea acționează asupra sistemului nervos central, producând convulsii tetaniforme ale mușchilor. De aceea se utilizează pentru stîrpirea animalelor nocive. În doze mici este utilizată ca tonic general, în medicină.

Deși stricinina este cunoscută de mult (v. pag. 933) și ușor de obținut în mari cantități, stabilirea structurii ei a întîmpinat greutăți neobișnuite. Cu această problemă s-au ocupat în deosebi H. Leuchs (după 1908) ; R. Robinson (împreună cu O. Achmatowicz și G. R. Clemo ; după 1909) și H. Wieland (după 1929).

Stricinina este considerată, printre toate substanțele cunoscute cu mărime moleculară comparabilă, ca aceea cu structura cea mai complicată. Dificultățile provin din faptul că molecula, cu cele șapte cicluri ale ei, nu suferă descompuneri simple, în două sau trei componente ușor de identificat. În schimb, chimia stricininei nu este complicată prin transpozitii intramoleculare, care au îngreuiat atât de mult stabilirea structurilor unor molecule mult mai simple, cum sînt camforul, morfina și tebaina.

Stricinina este o bază tare, monoacidă ; cel de-al doilea atom de azot, nebazic, este conținut în moleculă sub forma unei grupe amidice NH—CO. Prezența acestei grupe explică rezultatul hidrolizei bazice, care duce la *acidul stricnic*, $C_{21}H_{24}O_3N_2$, conținînd grupele N (tert.), NH și

Sinteza totală a reserpinei după Woodward



Reactivi și reacții: Compusul I se obține, prin sinteză dien, din *p*-benzochinonă și esterul acidului pentadien-oiic. — 1. Reducere cu NaBH_4 , apoi cu izopropoxid de aluminiu și izopropanol, după Meerwein-Ponndorf-Verley. — 2. Br și CH_3OH , apoi CH_3ONa . — 3. N-Brom-succinimidă în H_2SO_4 . — 4. CrO_3 și CH_3COOH , apoi Zn și CH_3COOH . — 5. Esterificare cu CH_2N_2 ; apoi acetilare cu Ac_2O în piridină; oxidarea dublei legături cu OsO_4 și HClO_3 urmată de HJO_4 . — 6. Esterificare cu CH_2N_2 , apoi condensare cu 6-metoxi-triptamină, apoi reducerea bazei Schiff cu NaBH_4 . — 7. Cyclizare cu POCl_3 . — 8. Reducere cu NaBH_4 care duce la izoreserpină (epimeră la C³). — 9. Scindare cu acid di-*p*-toluil(-)-tartric și continuarea lucrării cu izomerul (-); epimerizare la C³, prin fierbere cu acid pivalic în xilen; eliminarea grupeii acetil prin hidroliză și înlocuirea ei cu grupa 3,4,5-trimetoxi-benzoil prin tratare cu clorura respectivă.

COOH. Cum prin această hidroliză nu se produce o rupere a moleculei, urmează că grupa NH—CO face parte dintr-un ciclu. Acest ciclu se închide ușor la loc, cu recuperarea stricninei. Cel de-al doilea atom de oxigen, de asemenea inert, aparține unui eter. Prezența unui nucleu indolic în molecula stricninei a fost dovedită prin oxidare cu acid azotic, care duce la acid picric, acid 3,5-dinitro-benzoic și la acidul 5,7-dinitro-indol-2-carboxilic. În alte condiții se obține un derivat al hexahidro-carbazolului.

Pe baza reacțiilor de degradare sistematică efectuate s-a stabilit formula de structură a stricninei (R. Robinson, 1946) (fig. 53 a). Brucina

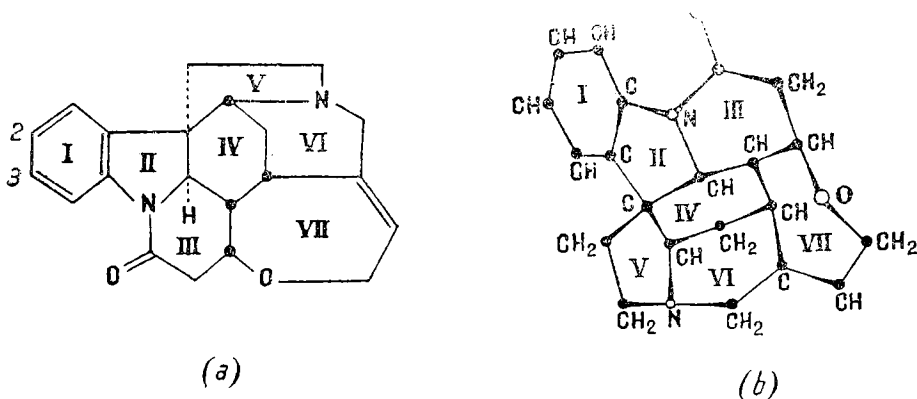


Fig. 53 Structura stricninei :

(a) determinată chimic; (b) determinată cu raze X.

este o dimetoxi-stricnină (cu grupele CH_3O în pozițiile 2,3). (Punctele negre în formulele de mai sus, reprezintă, după o convenție propusă de Linstead, atomii de carbon purtând atomi de hidrogen dirijați deasupra planului inelului.)

Formula stricninei a fost stabilită și pe cale pur fizică, prin cercetarea unor săruri ale ei cu raze X (Bijvoet și, independent, Robertson, 1950) (fig. 53 b). Rezultatul acestei cercetări coincide întru totul cu cel atins pe cale chimică.

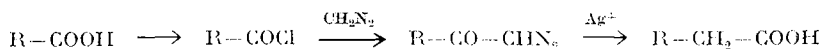
O sinteză totală a stricninei, în cca. 30 de trepte, a fost realizată, cu o artă desăvârșită, de R. B. Woodward și colab. (1954).

8. ALCALOIZI CU NUCLEU IMIDAZOLIC

Alcaloizii de jaborandi. Frunzele plantei sud-americane *Pilocarpus jaborandi* și *P. microphyllus*, conțin patru alcaloizi, dintre care *pilocarpina*, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$, dextrogiră și stereoizomerul ei, *izopilocarpina*, sînt cei mai importanți.

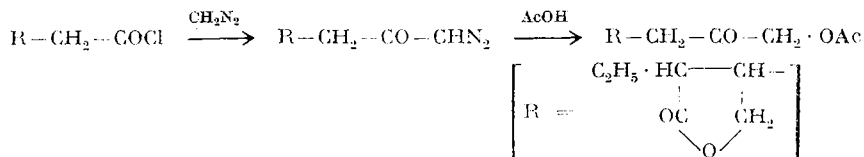
Principala acțiune fiziologică a pilocarpinei constă în activarea secreției glandelor salivare, sudoripare, lacrimale etc. Efectul acesta este

Acidul (+)-pilopic a fost apoi transformat în omologul său superior, acidul homo-pilopic, prin lungirea catenei după o metodă cunoscută (I. pag. 501):

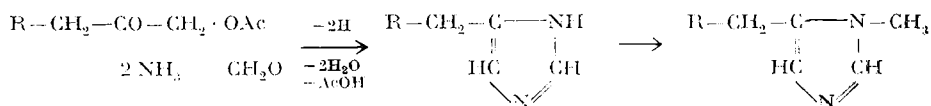


Acidul (+)-homo-pilopic astfel obținut s-a dovedit a fi identic cu produsul obținut din pilocarpină prin oxidare cu permanganat (alături de acizii pilopic și izopilopic).

Pornindu-se de la clorura acestui acid, s-a sintetizat apoi pilocarpina, pe calea următoare (N. A. și W. A. Preobrajenski, 1935). Prin reacție cu diazo-metan și apoi cu acid acetic s-a obținut acetatul unei hidroxi-cetone:



Acesta a fost apoi condensat cu formaldehidă și amoniac, în prezența acetatului de cupru, închizându-se inelul imidazolic (v. pag. 662). Metilarea la azot duce apoi la (+)-pilocarpină, identică cu alcaloidul natural:



9. ALCALOIZI CU NUCLEU PIROLIZIDINIC

Genul *Senecio* (familia compoziteelor) cuprinde peste 1200 specii de plante, dintre care majoritatea conțin alcaloizi înrudiți prin structura lor și caracterizați printr-un nucleu pirolizidinic („alcaloizi de senecio”). Alcaloizi cu structură mult asemănătoare se găsesc în plante din genurile *Heliotropium*, *Trachelanthus* și *Trichodesma* (fam. boraginaceelor) și din genul *Crotalaria* (fam. leguminoaselor).

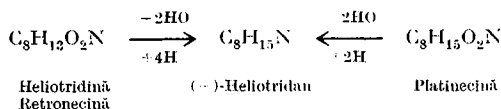
Același alcaloid se întâlnește adesea în mai multe specii aparținând aceleiași gen, iar aceeași specie conține de obicei mai mulți alcaloizi. Din cauza însușirilor lor mult asemănătoare, izolarea alcaloizilor în stare pură prezintă dificultăți considerabile și nu reușește, de multe ori, decât prin cromatografie.

Alcaloizii cu nucleu pirolizidinic sînt toxici pentru mamifere; în consecință și plantele care îi conțin sînt otrăvitoare pentru vite. Pînă astăzi, alcaloizii din această clasă nu au găsit aplicații terapeutice.

Numărul alcaloizilor cu nucleu pirolizidinic, identificați pînă astăzi, trece de 50 și probabil va mai crește. Deși studiul acestor alcaloizi a început relativ tîrziu, au fost determinate structurile celor mai mulți dintre ei, datorită lucrărilor lui G. P. Menșikov (după 1932), A. Orekov, R. A. Konovalova (după 1935) și R. Adams (după 1940). Ne vom limita aici la descrierea structurii cîtorva reprezentați caracteristici sau mai bine cunoscuți.

Toți alcaloizii din această grupă sînt esteri, care dau prin hidroliză hidroxi-amine terțiare biciclice cu un atom de azot și două grupe hidroxil, numite *necine*, și acizi mono- sau dicarboxilici, numiți *acizi necici*. Problema structurii alcaloizilor pirolizidnici prezintă deci trei aspecte: 1. structura necinelor; 2. structura acizilor necici; 3. structura alcaloizilor.

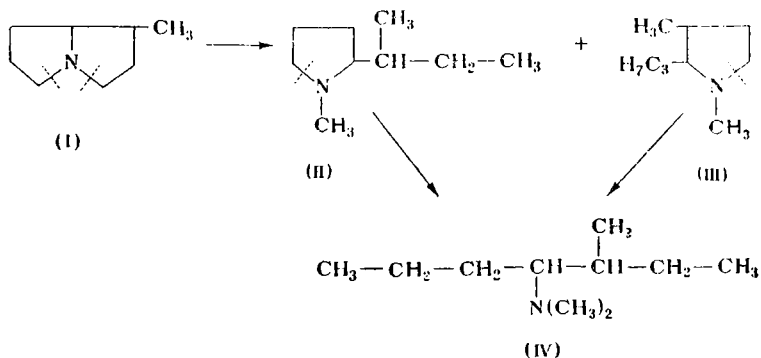
Structura necinelor. Alcaloidul *heliotrina*, din *Heliotropium lasiocarpum*, dă prin hidroliză necina $C_8H_{13}O_2N$, numită *heliotridină*. Aceasta conține două grupe OH, un atom de azot terțiar de care nu este legată o grupă alchil și o dublă legătură. Prin hidrogenarea acesteia și înlocuirea grupelor OH cu H s-a obținut o bază saturată, numită (–)-*heliotridan* (Menșikov, 1932):



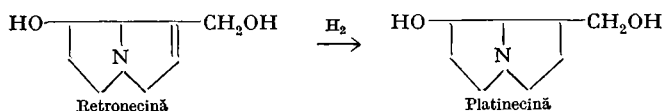
Retronecina, obținută prin hidroliză bazică din alcaloidul *retrorsină* (din *Senecio retrorsus*) are aceeași formulă ca heliotridina dar proprietăți puțin diferite de ale acesteia, de unde s-a dedus că este un stereozomer al ei (Barger, 1935). Tratată la fel ca heliotridina, retronecina trece de asemenea în (–)-heliotridan (Konovalova și Orekov, 1937). *Platinecina*, obținută din alcaloidul *platifilină* (din *Senecio platyphyllus*), conține, ca și celelalte două necine, un atom N și două grupe HO, dar nu conține dubla legătură; prin eliminarea grupelor OH trece de asemenea în (–)-heliotridan.

(–)-Heliotridanului i s-a atribuit structura unei *metil-pirolizidine* (I), cu poziția grupei metil încă nedeterminată (Menșikov, 1933). Este de remarcă că substanța de bază, pirolizidina (pag. 734), era încă necunoscută la acea dată. Structura (–)-heliotridanului a fost stabilită prin degradare Hofmann, urmată de metilare la azot și hidrogenarea dublei legături formate. Se obțin astfel două pirolidine optic active (II și III), care dau ambele, prin metilare, degradare Hofmann și hidrogenare, aceeași amină alifatică (IV), a cărei structură a fost apoi stabilită prin

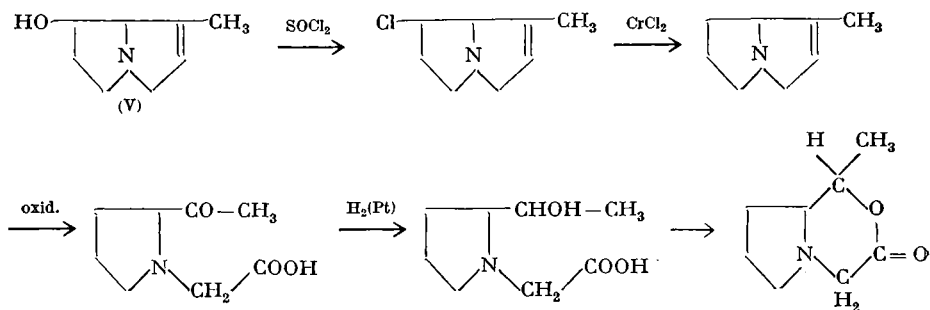
sinteză. De aci rezultă că (-)-heliotridanul are structura (I), a unei 1-metil-pirrolizidine (Menşikov, 1936):



Prin încercări de esterificare s-a stabilit apoi că cele două grupe HO din platinecină au reactivitate deosebită. Una din aceste grupe aparține unui alcool primar căci trece, după protejarea sau eliminarea celeilalte grupe OH, prin oxidare, într-o grupă carboxil, iar cealaltă aparține unui alcool secundar. Grupa OH primară din retronecină se bucură de o reactivitate deosebită, explicabilă numai prin poziția ei alilică. În sfârșit, retronecina trece, prin hidrogenare, în platinecină. S-a ajuns astfel la următoarele formule pentru aceste două necine:



Grupa CH₂OH din retronecină a fost transformată într-o grupă CH₃ (prin protejarea grupe HO secundare, înlocuirea grupe HO primare cu Cl și reducere). Compusul (V) astfel obținut a fost supus următoarelor transformări, care confirmă poziția dublei legături (Adams, 1942):



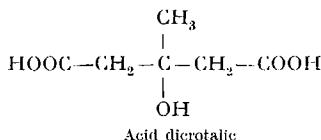
Configurația sterică a principalelor necine este cunoscută în linii largi. Din cauza structurii tetraedrice a atomului C⁸, planurile celor două inele ale nucleului pirrolizidinic formează între ele un unghi. Atomul H de la C⁸ este orientat în spre partea exterioară „deschisă” a moleculei.

Din primii doi alcaloizi, menționați mai sus, au fost izolați *acidul trachelantic* și *acidul viridifloric*; aceștia sînt stereozomeri *treo-eritro*, cu următoarele structuri (Menșikov, 1941, 1947):



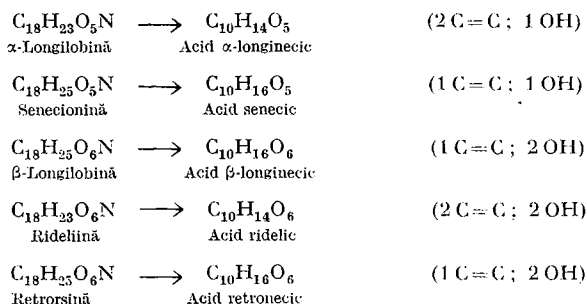
Acidul heliotric, din heliotrină, este eterul metilic, la grupa OH din poziția β , a acidului trachelantic. Structurile acestea au fost confirmate prin sinteză (Adams; Warren, 1952). Se va observa prezența unui rest izopentanic (v. pag. 798), în moleculele acestor acizi.

Cel mai simplu acid dicarboxilic, izolat dintr-un alcaloid piroli-zidinic, este *acidul dicrotalic* (acid β -hidroxi- β -metil-glutaric), obținut (alături de retronecină) din *dicrotalină*, alcaloidul din *Crotalaria dura* și *C. globifera* (sinteza: Adams, 1953):



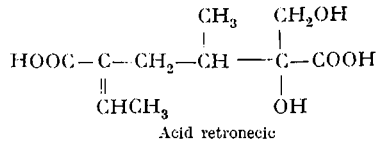
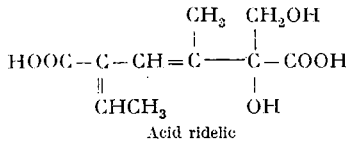
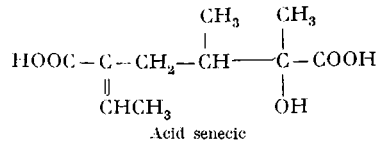
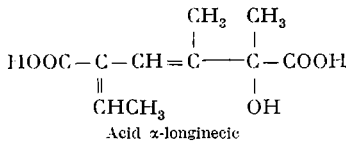
Descoperirea acestui acid în plante prezintă un interes deosebit, căci el este înrudit cu acidul mevalonic, un intermediar esențial în biosinteza compușilor cu schelet poliizopentanic (v. pag. 893)

Unii alcaloizi de *Senecio* dau prin hidroliză, pe lângă necine, acizi dicarboxilici cu 10 atomi de carbon. Examinarea formulelor brute arată că acești acizi diferă între ei prin numărul dublelor legături și al grupelor OH, după cum se poate vedea în cazul următorilor acizi neciei (primii patru izolați din *Senecio longilobus*, al cincilea din *S. retrorsus*):



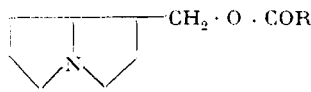
Lucrările pentru stabilirea structurii (Warren, Adams, 1949) au arătat că toți acești acizi neciei (și alți câțiva) posedă același schelet, diferențiindu-se, așa cum s-a mai spus, prin numărul și pozițiile grupelor OH

și al dublelor legături (în unele cazuri și prin izomerie *cis-trans*). Pentru exemplificare se redau formulele câtorva acizi necici :

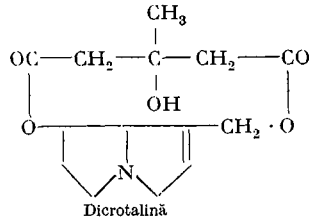


Configurațiile dublelor legături C=C și ale atomilor de carbon asimetrici sînt în parte cunoscute.

Structura alcaloizilor. Alcaloizii care dau prin hidroliză un acid monocarboxilic, au structuri de tipul (I); cei care dau acizi dicarboxilici conțin inele de 11 sau 12 atomi, cu structură neobișnuită. Un inel de 11 atomi se întilnește în *dicrotalină*.

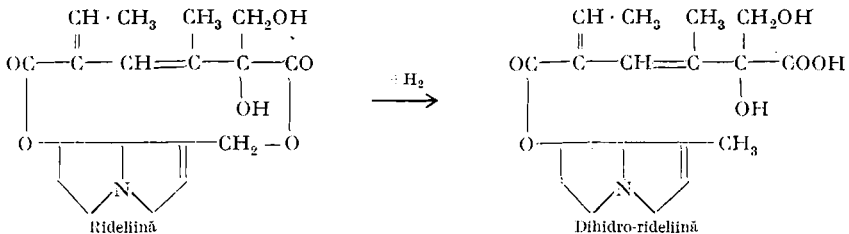


(I)



Dicrotalină

Ca exemplu al unui alcaloid cu un inel de 12 atomi vom menționa *rideliina*. La hidrogenarea cu paladiu, compusul acesta suferă o interesantă deschidere de ciclu; prin ruperea hidrogenolitică a legăturii C—O din poziția alilică, se obține așa-numita *dihidro-rideliină*:



Rideliina

Dihidro-rideliină

Reacția aceasta a servit la stabilirea structurii acestui alcaloid: prin oxidarea dihidro-rideliinei cu tetraacetat de plumb se elimină un mol CO₂ (o reacție specifică a α -hidroxi-acizilor). Urmează de aici că în rideliină, acidul ridelic este legat prin grupa α -hidroxi-carboxilică de grupa de alcool primar a retronecinei.

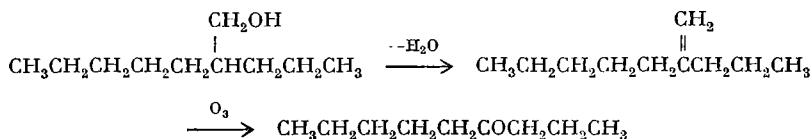
10. ALCALOIZI CU NUCLEU CHINOLIZIDINIC

Așa-numiții *alcaloizi de lupinee* se găsesc în mai multe genuri din familia leguminoaselor, subfamilia papilionaceelor, de ex. în nirală (*Lupinus luteus*) și în alte specii de *Lupinus*, în salcîmul galben (*Laburnum vulgare*), în *Spartium scoparium* etc. Alcaloizi de același tip au fost găsiți în plante din familiile chenopodiaceelor, berberidaceelor și papaveraceelor.

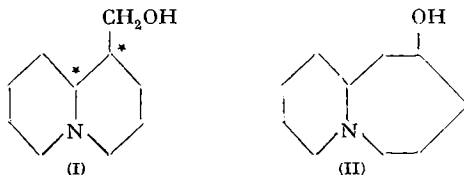
Alcaloizii din această clasă sînt înrudiți mai de grabă prin structura lor chimică, decît prin speciile botanice din care au fost izolați; toți conțin nuclee de *chinolizidină* (pag. 735). Acest sistem, ciclic a fost cunoscut abia în momentul cînd a fost descoperit în alcaloizii de lupinee (v. un caz similar la alcaloizii de senecio, pag. 992).

S-au izolat pînă astăzi vreo 50 de alcaloizi de lupinee, printre care cei mai răspîndiți sînt : *lupinina*, *citisina* și *sparteina*. Alcaloizii din lupinee sînt toxici; sparteina are aplicații în medicină.

Lupinina, $C_{10}H_{19}ON$, p. t. 69° ; lichid p.f. 270° , levogiră, a fost descoperită în 1835; formula moleculară a fost determinată de Willstaetter și Fourneau (1902), care au stabilit că molecula conține două cicluri cu un atom de azot comun, căci sînt necesare trei degradări Hofmann (trei metilări totale, tratări cu oxid de argint și descompuneri termice consecutive) pentru a se obține trimetil-amină și un alcool nesaturat. Această degradare a fost repetată de Karrer (1928), cu diferența că după fiecare treaptă a degradării, produsul a fost hidrogenat. Structura alcoolului saturat, astfel obținut, a fost stabilită prin deshidratare și ozonizare; aceasta din urmă duce la *n*-amil-*n*-propil-cetonă :

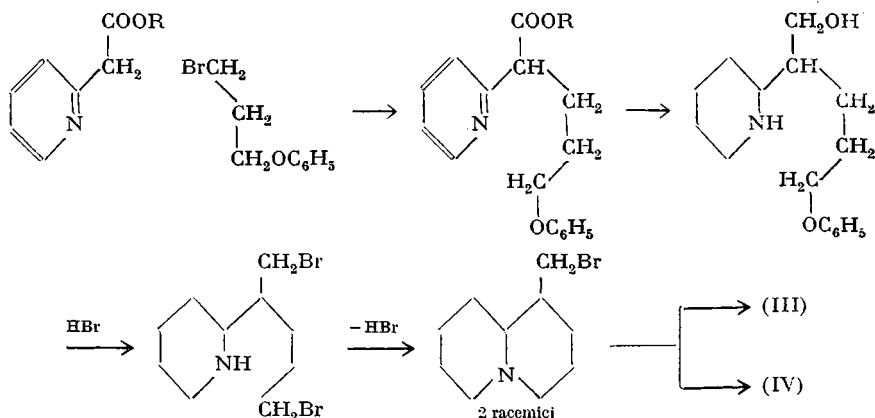


De aici urmează că lupinina are una din următoarele două structuri :

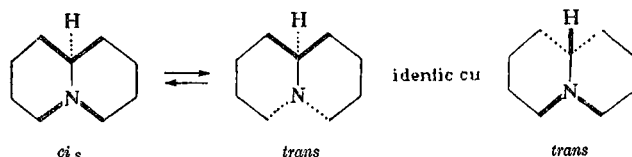


Alegerea s-a făcut pe baza unei sinteze pornind de la esterul acidului piridin-2-acetic, care a fost transformat, cu potasiu metalic, într-un derivat potasic și apoi condensat cu 1-brom-3-fenoxi-propan. Prin reducere cu sodiu și alcool și tratare cu HBr conc., se obține 1-brommetilchinolizidina, sub forma unui amestec a doi racemici. Aceștia au fost

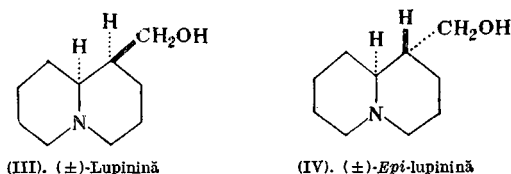
separați prin cristalizare fracționată și transformați, prin hidroliză, în cei doi stereozomeri (III) și (IV) (G. R. Clemo, 1937):



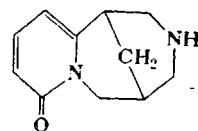
În ce privește stereochemia acestor compuși, sînt de făcut următoarele observații. Sistemul ciclic de bază al lupininei, *nor-lupinanul* sau chinolizidina (v. pag. 735) (care se obține ușor din lupinină), nu prezintă o izomerie *cis-trans* de tipul celei întîlnite la decalină (I, pag. 200), fiindcă atomul de azot își schimbă cu mare ușurință configurația (I, pag. 470):



Molecula lupininei (formula I) conține doi atomi de carbon asimetrici; sînt deci posibili patru izomeri optic activi sau doi racemici, corespunzînd formulelor (III) și (IV):

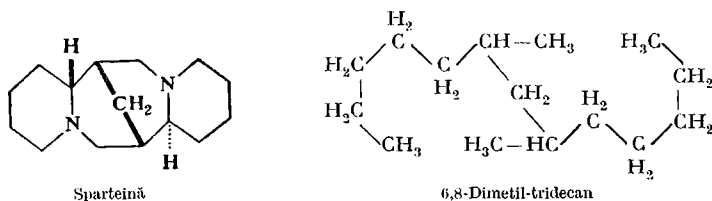


Citisina, $C_{11}H_{14}ON_2$, conține doi atomi de azot, dintre care unul are funcție de amină secundară. Cel de-al doilea atom de azot este terțiar, iar oxigenul este inert. Compusul are caracter aromatic, căci poate fi bromurat și nitrat. Prin reacții de degradare sistematică s-a stabilit alăturata formulă de structură (R. Ing; E. Späth; F. Galinovsky; 1932—1952) care a fost confirmată prin două sinteze (E. van Tamelen, 1955; F. Bohlmann și colab., 1956).



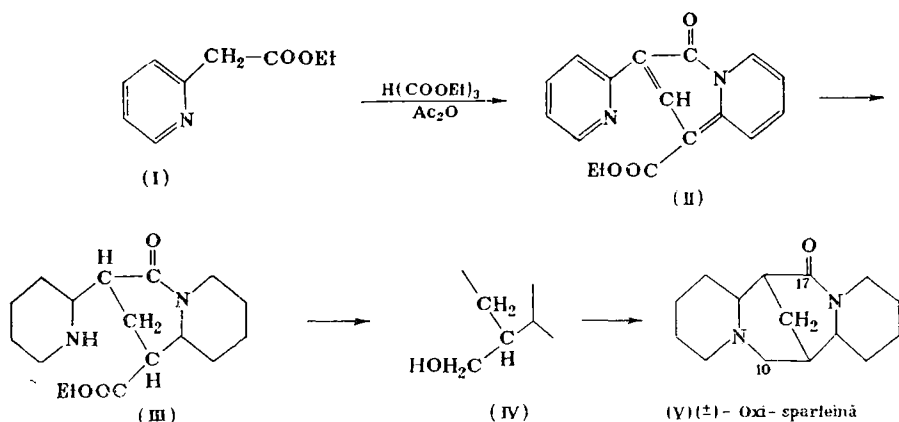
Citisină

Sparteina, $C_{15}H_{26}N_2$, lichid cu p. f. 326° , a fost găsită în natură, atît într-o formă dextrogiră cît și într-o formă levogiră. Prin metilare totală și degradare Hofmann (C. Moureu și A. Valeur, 1905—12) în șase trepte, urmată de hidrogenare catalitică după fiecare treaptă (P. Karrer, 1930), s-a obținut un pentadecan, $C_{15}H_{32}$, a cărui structură (de 6,8-dimetil-tridecan) a fost exact stabilită prin sinteză (M. Schirm, 1942). Formula corectă a sparteinei a fost propusă de G. R. Clemo (1933).



Sparteina este rezistentă la oxidarea cu permanganat. Prin oxidare cu fericianură de potasiu dă naștere unui compus care a fost numit *oxi-sparteina*, deși numele corect ar fi mai de grabă *oxo-sparteina* (v. mai departe).

Primele încercări sintetice în grupa sparteinei au fost efectuate de Clemo (1936). Prin condensarea esterului acidului piridin-2-acetic (I), cu ortoformiat de etil, în prezența anhidridei acetice, se obține un compus tricyclic (II), care a fost întâi hidrogenat cu PtO_2 (III) și apoi redus după Bouveault (IV); după transformarea grupei CH_2OH în CH_2Br și ciclizare cu KOH, se obține așa-numita (\pm) -*oxi-sparteina* (V):

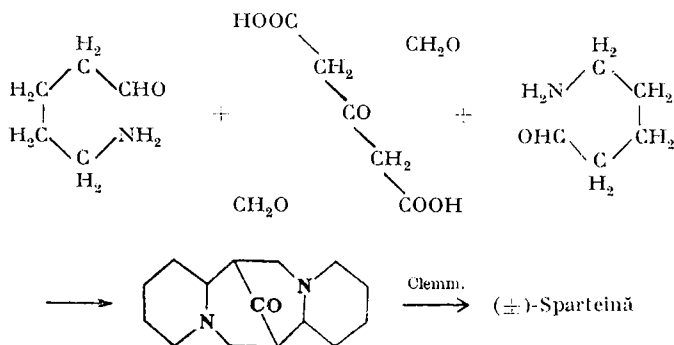


(\pm) -Oxi-sparteina, astfel obținută, s-a dovedit a fi identică cu produsul care se formează la oxidarea (\pm) -sparteinei. Aceasta constituie o indicație prețioasă a structurii scheletului acestui alcaloid. Deși oxi-

sparteina nu a putut fi redusă la sparteină, prin metodele cunoscute la data obținerii ei, compusul acesta a servit mai tîrziu ca punct de plecare al sintezei sparteinei.

Sinteza totală a sparteinei a fost realizată aproape simultan în cinci laboratoare diferite. Reducerea oxo-sparteinei la sparteină a fost realizată cu hidrură de litiu-aluminiu (Clemo, 1948) și pe cale electroli-tică (F. Galinovsky, 1948). În mod similar decurge reducerea electroli-tică a unui compus dicetonc (10,17-dioxo-sparteina) (Șorm, 1948). O altă sinteză a fost realizată pornindu-se de la compusul (II); acesta trece, prin hidrogenare la presiune înaltă, cu un catalizator de cupru-crom-oxid, direct în (\pm)-sparteină (N. J. Leonard, 1950).

Deosebit de interesantă este o sinteză a (\pm)-sparteinei „în condiții fiziologice”. Aldehida δ -amino-valerianică (un produs de degradare bio-chimică a lisinei) se condensează cu acid aceton-dicarboxilic, în soluție apoasă diluată, la pH 13; se aduce apoi pH -ul la 8 și se adaugă formal-dehidă. 8-Oxo-sparteina astfel obținută se reduce prin metoda Clemmen-sen (E. Anet, G. K. Hughes și E. Ritchie, 1950):



(-)-Sparteina, identică produsului natural, a fost obținută pe mai multe căi: (\pm)-oxo-sparteina a fost scindată în antipozii, cu ajutorul acidului tartric (Galinovsky); (-)-oxo-sparteina a fost redusă la (-)-sparteină pe cale electroli-tică (Galinovsky) sau cu hidrură de litiu-aluminiu (Clemo); în sfîrșit (\pm)-sparteina a fost scindată în cei doi antipozii, cu ajutorul acizilor (-) și (+)- β -camfor-sulfonic, obținindu-se ambele forme optice active ale sparteinei (Leonard).

INDICE ALFABETIC

(Semnul * indică menționarea unei substanțe într-o tabelă; litera u. = vezi și paginile următoare. Cifrele tipărite cu caractere grase indică pagina unde substanța respectivă este studiată mai amănunțit)

- Acetaldehidă 250, 254
—, acetali 19
Acetaldehid-cianhidrină 107
Acet-aldol 204
Acetat activ, v. Acetil-coenzimă A
— de celuloză 309 u.
Acetil-acetat de etil, v. Ester acetil-acetic
Acetil-acetonă 55, 78, **82**, 658
Acetil-celuloză, v. Acetat de celuloză
Acetil-coenzimă A 259 u., 352, 395, 413, **772**, 893
Acetil-colină 352
Acetil-condrozamină 331 u.
Acetil-dibenzoil-metan 64
Acetil-fenil-metanol, v. Fenil-propanol-onă
Acetil-glucozamină 331, 454
Aceto-brom-glucoză 230, 272, 287 u.
Acetofenonă 95
Acetofenon-cianhidrină 113
Aceto-halogenoze 230 u.
Acetoină 198 u., **200**
Acetol, v. Hidroxi-acetonă
Acetonil-acetonă 73, 592
Acid abietic 856
— acetamido-acrilic 375
— acetic 20*, 21*, 263
— acetic „activ”, v. Acetil-coenzimă A
— acetil-acetic 51
— acetil-acetic, anilida 61, 79
— —, ester, v. Ester acetil-acetic
— acetil-butiric 82
— acetilen-dicarboxilic 163, 168
— acetil-salicilic 177
— aceton-dicarboxilic 119 u.
— aconitic 119, 261, 339
— acridinic 725
— acrilic 23*, 109
— adenilic, (v. și Acid adenosin-trifosforic) 765
— adenosin-difosforic 252, 257, **769**
— adenosin-fosforic, v. Acid adenilic
— adenosin-trifosforic 252, 254 u. 257, 266, 325, **768**
— alantoiic 762
— alginic 330
— alozaharic 270
Acid aloxanic 752
— ambretolic 124
— amino-acetic, v. Glicocol
— amino-benzoic 409
— amino-etan-sulfonic 405
— amino-glutaric, v. Acid glutamic
— amino-izocapronic, v. Leucină
— amino-izovalerianic, v. Valină
— amino-propionic (v. și Alanină) 377
— amino-succinic, v. Acid asparagic
— anilin-sulfonic 33
— anisic 178
— antrachinon-sulfonic 539
— antranilic 377, **409**, 649
— apofilenic 968
— arabonic 236
— arginin-fosforic 408
— ascorbic 275 u., 277*
— asparagic 115, 131, 260, 364, 375, 382*
389, 391* **400**, 424*
— atrolactic **113**, 137
— atropic 113
— azido-propionic 139
— barbituric 185, 745, **751**, 757
— benziliden-levulic 104
— benzofenon-carboxilic 125
— benzoic 23*
— —, constanta de aciditate 25*
— benzoil-acetic 52
— benzoil-amino-acetic, v. Acid hipuric
— berberonic 711*, 985
— brevifolin-carboxilic 188
— bor-salicilic 178
— brom-acetic 22*
— brom-acetil-acetic 79
— brom-benzoic 9
— brom-butiric 9 u.
— brom-camfor-sulfonic 130
— brom-fenil-acetic 141
— brom-lactic 150
— brom-levulic 104
— brom-malonic 9
— brom-propionic 10, 108, 132, 135, 139, 141, 146, 365

- Acid brom-salicilic 180
 -- brom-stearic 9
 -- brom-succinic 10, 106
 -- butiric 21*, 262
 -- cafeic 182, 693
 -- camfanic 840
 -- camfenilic 843
 -- camforic 130, 133, 831, 840
 -- camforonic 840
 -- camfor-carboxilic 842
 -- camfor-sulfonic 130, 142
 -- carboxi-cincomeronic 711*
 -- cariofilenic 851
 -- carminic 543
 -- caronic 825
 -- celobiuronic 330
 -- ceto-gluconic 263
 -- ceto-glutaric 51, 260, 261, 263, 276, 393
 -- ceto-valerianic, v. Acid levulic
 -- chavicinic 183
 -- chaulmoogra 73
 -- chebulagic 190
 -- chebulic 188
 -- chebulinic 190
 -- chelidonic 680, 682
 -- Chicago 465
 -- chinaldic 725
 -- chinic 113, 182, 959
 -- chininic 725, 957
 -- chinolinic 711*, 721
 -- chinolin-sulfonic 721
 -- cicloheptatrien-carboxilic 346
 -- ciclohexanon-carboxilic 178
 -- ciclohexenil-acetic 110
 -- ciclohexiliden-acetic 110
 -- cinamic 7, 23*, 171
 -- cincoloiponic 956 u.
 -- cincomeronic 711*, 730
 -- cinconinic 725, 956, 959
 -- cisteinic 405
 -- citidilic 765
 -- citraconic 120
 -- citric 119 u., 260 u, 269
 -- Cleve 465
 -- clor-acetic 8, 11, 12, 21*, 22*, 106, 365, 649
 -- cloranilic 493
 -- clor-butiric 11, 21*
 -- clor-crotonic 77
 -- clor-fenil-acetic 133, 141
 -- clor-fenil-propionic 133
 -- clor-fumaric 168
 -- clor-maleic 168
 -- clorogenic 113, 182
 -- clor-propionic 9, 21*, 106
 -- clor-succinic 140
 -- clor-sulfo-acetic 133
 -- clor-sulfo-propionic 133
 -- colanic 881, 883
- Acid coleic 881
 -- colenic 881
 -- colic 880
 -- condroitin-sulfuric 278, 332, 454
 -- convolvulic 273
 -- convolvulinolic 273
 -- cotarnic 968
 -- creatin-fosforic 397, 769
 -- crisofanic 543
 -- croconic 502
 -- crotonic 10, 11, 23*, 109, 375, 560*
 -- cumalinic 679, 706
 -- cumaric 181, 338
 -- cumarilic 601
 -- cumarinic 181
 -- dehidracetic 78, 680
 -- dehidro-ascorbic 275
 -- dehidro-desoxicolic 884
 -- dehidro-digalic 187
 -- dehidro-mucic 596
 -- desoxibilianic 885 u.
 -- desoxicolic 880
 -- dextropimaric 856
 -- dialuric 752
 -- diamino-capronic, v. Lisină
 -- diamino-valerianic, v. Ornitină
 -- diazo-benzen-sulfonic 460
 -- dibrom-adipic 9
 -- dibrom-fumaric 163
 -- dibrom-glutaric 51
 -- dibrom-levulic 104
 -- dibrom-maleic 163
 -- dibrom-succinic 117, 164
 -- diceto-succinic 81
 -- diclor-acetic 8, 12, 21*, 47
 -- diclor-fenoxi-acetic 5
 -- dicrotalic 996
 -- digalic 183
 -- diglicolic 109
 -- dihidro-cumaric 182
 -- dihidro-lisergic 980
 -- dihidroxi-benzoic 27, 183
 -- dihidroxi-cinamic, v. Acid cafeic
 -- dihidroxi-maleic 81, 196
 -- dihidroxi-tartric 81, 672
 -- dimetil-adipic 809
 -- dimetoxi-ftal-aldehidic, v. Acid opianic
 -- dimetoxi-ftalic, v. Acid hemipic
 -- dimetoxi-succinic 226
 -- dodecandioic, mononitril 73
 -- egoninic 946
 -- elagic 186, 187
 -- epoxi-succinic 167
 -- etilen-diamino-tetracetic 383
 -- etiobilianic 884
 -- etiocolanic 884
 -- farnisic 845
 -- fenil-acetic 22*
 -- fenil- α -amino-propionic, v. Fenil-alanină
 -- fenil-glicidic 126

- Acid fenil-glicino-*o*-carboxilic 649
 -- fenil-glioxilic 49, 50 137
 -- fenil-hidrazin-sulfonic 461, 672
 -- α -fenil- β -hidroxi-propionic, v. Acid tropic
 -- fenil-piruvic 375, 402
 -- fenil-propionic 23*
 -- fenil-propionic 23*
 -- fenil-*p*-tolil acetic 138
 -- fenol-disulfonic 13, 14
 -- fenol-sulfonic 13
 -- fenol-trisulfonic 13
 -- fenoxi-acetic 11
 -- ferulic 182, 693
 -- floretinic 338
 -- floroglucin-carboxilic 176
 -- fluoracetic 12, 22*
 -- folic 277*, 775
 -- folinic 775
 -- fosfo-*enol*-piruvic 253
 -- fosfo-gliceric 253, 255, 268
 -- fosfo-gluconic 245
 -- ftal-aldehydic 104
 -- ftalonic 104
 -- fumaric, 10, 109, 164, 171, 260 u., 375
 -- furan-sulfonic 594
 -- furil-acrilic 595
 -- furilic 595
 -- furoic, v. Acid piro mucic
 -- G 465
 -- galacto-zaharic 221
 -- galacturonic 223, 229, 293, 329, 330
 -- galic 180, 186
 -- *m*-galoil-galic 183, 187
 -- γ 464, 465
 -- genoic 913
 -- gentisic 180
 -- geranic 805
 -- geronic 809, 863
 -- giroforic 185
 -- gliceric 107, 108, 113, 149, 150, 227
 -- glicocolic 880
 -- glicolic 106 u., 114
 -- glicoil-glicolic 109
 -- glioxilic 47, 51
 -- gluconic 221, 237, 247, 263, 284
 -- gluco-zaharic 221, 270
 -- glucozaminic 278
 -- glucuronic 222 u., 229 u.
 -- glutaconic 54
 -- glutamic 130, 260 u., 269, 364, 369 u., 382*, 389, 391*, 393, 400, 424*
 -- guanilic 765
 -- gujaretic 693
 -- H 464, 465
 -- harminic 983
 -- heliotric 996
 -- hematic 621
 -- hemipic 871, 968
 Acid hepten-oic 128
 -- hesperetic 182
 -- hexahidroxi-difenic 187
 -- hialuronic 331, 454
 -- hidantoinic 667
 -- hidracrilic 2, 10, 107, 109, 121
 -- hidratropic 113
 -- hidrazino-cinamic 673
 -- hidroxi-amino-butiric, v. Treonină
 -- hidroxi-benzoic (v. și Acid salicilic) 174, 178
 -- hidroxi-butiric 11, 106, 109, 112, 121
 -- hidroxi-ceto-succinic 80
 -- hidroxi-ciclohexil-acetic 108, 110
 -- hidroxi-fumaric 79
 -- hidroxi-hidrocinamic 338
 -- hidroxi-izobutiric 112
 -- hidroxi-maleic 79
 -- hidroxi-malonc 114
 -- hidroxi-metil-benzoic 105
 -- hidroxi-miristic 112
 -- hidroxi-naftoic 176
 -- hidroxi-palmitic 112
 -- hidroxi-pirolidin-carboxilic, v. Hidroxi-prolină
 -- hidroxi-propionic, v. Acid lactic și acid hidracrilic
 -- hidroxi-succinic, v. Acid malic
 -- hidroxi-toluic 813
 -- hidroxi-tricarbalic 119
 -- hidroxi-valerianic 104, 110, 122
 -- higric 936, 942
 -- hipuric 372, 384, 398
 -- homocamforic 157
 -- homoftalic 124
 -- homogentisic 402 u.
 -- homopilopic 992
 -- homoterpenilic 814 u.
 -- I 465
 -- idozaharic 270
 -- indol-carboxilic 633
 -- indolil-acetic 638
 -- indoxilic 649
 -- indoxil-sulfuric 396
 -- inosin-fosforic 765
 -- iod-acetic 10, 22*
 -- iod-gorgoic, v. Diiod-tirosină
 -- iod-propionic 10, 108
 -- isatinic 646, 719
 -- isatogenic 648
 -- isopropil-malonc 132
 -- itaconic 120, 263
 -- izochavicinic 113
 -- izocitric 261
 -- izoferulic 182
 -- izogeronic 809, 866
 -- izohemicpic 311
 -- izolisergic 980
 -- izonicotinic 711*, 712
 -- izonipecotinic 716

- Acid izopilopic 991**
 — izopiperic 182
 — izovanilic 179
 — juniperic 124
 — kinurenic 409
 — Koch 465
 — kojic 682
 — lactic 10, 50, 106 u., **111**, 147, 150 u., 197, 223, 258, 262, 390
 — lactil-lactic 109
 — lactobionic 284
 — Laurent 465
 — lecanoric 185
 — levopimaric 856
 — levulic 72, 102 u., 122, 224, 598 u., 805
 — leuconic 502
 — lignin-sulfonic 313
 — lipoic 128, 269
 — lisergic 980
 — loiponic 956 u.
 — longinecic 996
 — litocolic 880
 — luteic 187
 — lutidinic 711*
 — maleic 164, 171
 — malic 80, 106, 109, **115**, 130 u., 140, 150, 260, 261, 266
 — maltobionic 283
 — mandelic 107 u., 110, **112**, 131, 133, 138, 141, 151, 274
 — manonic 221, 237, 247
 — manozaharic 221, 247, 270
 — manuronic 223, 330
 — marrianolic 897
 — meconic 682
 — melilotic 182
 — mesitoic 159, 161
 — mesoxalic 51, 752
 — metanilic 356, 459
 — metil-adipic 72
 — metil-amino-valerianic, v. Isoleucină
 — metil-butiric 136
 — metil-etil-malonic 136
 — metil-granatic 954
 — metil-guanidino-acetic, v. Creatină
 — metil-hexanoic 210
 — metil-maleic 62
 — metil-orcin-carboxilic 184
 — metoxi-benzoic 27
 — metoxi-cinamic 359
 — mevalonic 893
 — monoclor-acetic, v. Acid clor-acetic
 — mucic 221, 242, 270, 608
 — naftionic 465
 — naftol-sulfonic 194
 — Newille-Winter 465
 — nicotinic 406, 409, 711*, 770, 943
 — nipecotinic 716
- Acid nitranilic 493**
 — nitrilo-triacetic 383
 — nitro-fenil-piruvic 633
 — nitro-fenil-propiolic 648
 — nopinic 827
 — norpinic 826 u.
 — opianic 104 u., 967 u.
 — orcin-carboxilic, v. Acid orselic
 — ornituristic 399
 — orselic 179, 184, 269
 — ortanilic 460
 — oxalic 111
 — oxalil-acetic 51, **79**, 260 u.
 — oxalil-succinic 261
 — oxaluric 667
 — pantotenic 277*, 399, 772
 — parabanic 667, 753
 — pectic 329
 — penaldic 660
 — peri 465
 — picolinic 711*, 937
 — picric 13 u., 16, 24*
 — pilopic 991
 — pimelic 178, 340
 — pinic 826
 — pinonic 826
 — pipecolinic 716
 — piperic 182
 — piperonilic 179
 — pirazin-dicarboxilic 740
 — piridin-sulfonic 702, 709
 — pirimidin-carboxilic 747
 — pirogalol-carboxilic (v. și Acid galic) 180
 — piro-glutamic 615
 — pirolidin- α -carboxilic, v. Prolină
 — pirolidon-carboxilic 615
 — piromucic 592, **596**
 — piruvic 49, **50**, 152, 253 u., 257 u., 261, 266, 374 u. 393, 560*, 636
 — pivalic 20*
 — poliglicolic 109
 — polilactic 109
 — poliporic 503
 — propionic 20*, 21*, 72,^f263
 — protocatechic 176 u.
 — psoromic 185
 — pseudo-opianic 971
 — pseudo-uric 757
 — pterotic 774
 — pteroil-glutamic 774
 — puberulic 339
 — puberulonic 339
 — R 465
 — racemic, v. Acid tartric
 — resorcilic 176, **179**
 — retronecic 996
 — riboflavin-fosforic 777
 — ricininic 940
 — ricinoleic 73, 112

- Acid ridelic** 996
 — rodizonic 502
 — rozolic 533
 — ruberitric 274
 — salicilic 27, 174, **177**
 — salicil-salicilic 178
 — de scindare, v. Acid chebulic
 — Schäffer 465
 — senecic 996
 — siringic 181
 — stifnic 17
 — stipitatic 339 u., 344
 — stricninic 988
 — succinic 72, 261
 — sulfanilic 459
 — sulfo-acetic 127
 — talomucic 242
 — talozaharic 270
 — tanacetone-dicarboxilic 824
 — tartric **116**, 130, 240
 — —, configurație 149 u.
 — — —, absolută 152 u.
 — tartronic 114
 — taptic 124
 — taurocolic 405, 880
 — tetrahidroxi-ciclohexan-carboxilic, v. Acid chinic
 — tetrametil-gluconic 225
 — tetrolic 23*
 — tioctic 128
 — tiodiglicolic 127
 — tioglicolic 127
 — tiofen-sulfonic 602
 — tiopiruvic 373
 — tiosalicilic 607
 — trachelantic 996
 — treonic 275
 — tribrom-acetic 12
 — triclor-acetic 8, 10, $\frac{1}{2}$ **12**, 21*
 — trifluor-acetic 13
 — trihidroxi-glutaric 241
 — triiod-acetic 12
 — trimetil-galic 311
 — trimetoxi-glutaric 225
 — tropic 113
 — tropinic 946
 — tropinon-carboxilic 950
 — uric 392, 755 u., 760, **761**
 — uridilic 765
 — uroxamic 757
 — valoneic 188
 — vanilic 179
 — veratric 179, 311, 337
 — vinyl-acetic 23*
 — viridifloric 996
 — violuric 751, 757
 — xantilic 765
 — zaharic 221, 243, 247
- Acizi-alcooli** 106 u.
- Acizi aldehidici** 47 u.
 — β -aldehidici 51 u.
 — aldonic 113, 220
 — anilin-sulfonici 459
 — biliari 880 u.
 — biuronici 330
 — cetonici 47 u., 51 u., 392
 — desoxi-ribonucleici 764
 — fenolici 173 u.
 — fenol-sulfonici 13
 — fluorurați 12
 — glicidici 126
 — glucuronici împerechiați 223
 — halogenați 9
 — —, constante de aciditate 21*
 — lignin-sulfonici 194, 307
 — necici 993
 — nucleici 275, 456, 762, 764
 — ribonucleici 764
 — timonucleici 764
 — tiol-carboxilici 127
 — uronici 222
 — zaharici 221
 — zimo-nucleici 764
- Accelerare sinartetică** 839
Acridan 732
Acridină 725, 731
Acridiniu, săruri 733
Acridonă 732
Acroleină 6, 263 684
Acrosazonă 263
Acrosonă 264
Acroză 263
ACTH, v. Hormoni adreno-corticotropici
Aerosporină 416
Aesculetină 686
Adamkiewicz-Hopkins, reacția 444
Adenină 755, 759 u., 762, 764, 770
Adenosină 765 u.
Adermină 713
ADF, v. Acid adenosin-difosforic
Adrenalină 151, **360**, 412
Aducți cu uree 131
Agar 332
Aglicon 272
Aglutinine 330
Alanină 131, 141, 151 u., 260 u., 391*, 393, 399, 364 u. 368, 371, 374 u., 377, 382*, 389, 424*
Alantoină 756
Albastru de cianină 726 u.
 — acid de crom 2K 473
 — — R 467
 — alcali 532
 — de anilină 532
 — — alizarină 542
 — antracen 542
 — fenilen 508
 — de galamină 517

- Albastru hidron 522, 654
 -- imedial 522
 -- indantren 545, 582
 -- Meldola 517
 -- metilen 517, 518, 580
 -- α -naftol 509
 -- negru-eriocrom B 473
 -- neutral 520
 -- pirazol 671
 -- sirius G 470
 -- supra sirius 518
- Alb de indigo, (v. Dihidro-indigo) 651
- Albumine 418, 445
- Albumoze 425
- Alcaloizi 932 u.
- Alcool coniferilic 273, 312, 693
 -- dehidro-coniferilic 312
 -- dimesitil-vinilic 158
 -- fenilic 830, 838, 844
 -- furfurilic 595 u.
 -- izoamilic 396
 -- izobutilic 396
 -- izofenilic 844
 -- piruvic (v. Hidroxi-acetonă) 197
 -- sinapic, v. Siringenină
 -- tetrahidro-furfurilic 600, 683
 -- tuiic 823
- Aldehidă dibrom-propionică 263
 -- diglicolică 227
 -- glicolică 196
 -- glutaconică 708
 -- lactică 196
 -- propargilică 658
 -- protocatehică 182
 -- salicilică 181
 -- siringilică 311
- Aldehide fenolice 332 u.
 -- halogenate 9
- Alder-Rickert, descompunerea 494
- Aldo-cetone 83
- Aldolază 252
- Aldoli 204 u.
- Aldosteronă 906
- Aldoze 208, 238
- Algarobillă 186
- Alită 270
- Alil-senevol 274
- Alizarină 540
- Alizarin-bordeaux 542
 -- oranj 542
- Aloocimen 802
- Aloxan 51, 752, 756, 775
- Aloxantină 752, 753
- Aloxazină 775
- Aloză 209, 242
- Alstirină 986
- Alstonină 986
- Altroză 209, 242
- Amanitină 417
- Amarină 662
- Ambretolidă 124
- Amidol 357
- Amidon 265, 325, 314 u.
- Amidoxime 673
- Amigdalină 112, 272, 274, 285
- Amilază 321
- Amilopectină 315 u., 324 u.
- Amiloză 315 u., 324
- Amine biogene 395
 -- proteinogene 395
- Amino-acetaldehidă 361
- Amino-acetofenonă 361
- Amino-acetonă 361
- Amino-acizi 363 u.
 -- cetogenici 392
 -- esențiali 391
 -- glucogenici 392
- Amino-alcooli 349
- Amino-aldehide 361 u.
- Amino-antrachinonă 539
- Amino-azobenzen 462, 498
- Amino-benzaldehidă 362 u., 719
- Amino-carbazol 654
- Amino-cetone 361 u.
- Amino-chinolină 722
- Amino-fenoli 356 u.
- Aminoferază 393
- Amino-indol 636
- Amino-izochinolină 730
- Amino-peptidaze 427
- Amino-pirazol 670
- Amino-piridină 82, 702, 701, 706
- Amino-pterină 775
- Amino-tiofen 605, 659
- Amino-tropolonă 343
- Amino-troponă 341
- Amirină 799, 858
- Anabasină 941, 944
- Anatabină 941, 944
- Anestezină 409
- Aneurină 753
- Androstan 901
- Androsten-diol 902
- Androsten-dionă 902
- Androsteronă 889, 900, 908
- Angelica lactonă 103, 599
- Anhalimină 964
- Anhidridă acetică, condensări cu, 61
- Anisaldehidă 334, 336
- Anisidină 358
- Anisol 334
- Anisoină 200
- Anomerie 211
- Anteroxantină 869
- Antibiotice 462 u.
- Anticorpi 330, 449
- Antigeni 330, 449
- Antipirină 672

- Antipozi optici 129
 —, separare mecanică 130
 —, — prin transformare în diastereoizomeri 130
 —, — — reacții biochimice 131
 Antociani 690
 Antocianidine 690
 Antrachinonă 125, 483, 487*, 537 u.
 Antragol 542
 Antranil 658
 Antranol 538
 Antronă 538, 547
 Antrimide 545, 653
 Apigenidină 691
 Apioză 210
 Apomorfină 976
 Aposafarine 519, 743
 Araban 245, 326
 Arabinoză 209, 236 u., 240 u., 245, 278, 326, 330
 Arabani 293
 Arabită 270
 Arabo-manan 327
 Arbutină 273
 Arecaidină 939
 Arecolidină 939
 Arecolină 939
 Arginină 365, 382*, 391*, 394*, 407, 427*
 Ascariol 819
 Asparagină 130, 391*, 400
 Asparaginază 139, 575
 Asparagozină 328
 Aspirină, v. Acid acetyl-salicilic
 Astacină 870
 Astaxantină 870
 Atebrină 733
 ATF, v. Acid adenosin-trifosforic
 Atofan 718 u.
 Atromentină 503
 Atropină 946
 Auramină 525
 Aurantia 459
 Aurină 533
 Auroxantină 869
 Axerofol, v. Vitamina A
 Azaserină 401
 Azlactonă 49, 372
 Azimido-benzen, v. Bentriazol
 Azine 736
 Azocarmin 520
 Azofenină 492, 507
 Azoli 589, 656
 Azotoli 475
 Azoxime 657, 673
 Azulenă 851

Bacitracină 416
 Bacteriolizine 330
 Baeyer-Villinger, reacția 122
 Balata 914

 Batocromie 552
 Baze, relații între structură și tărie 20
 Benzaldehid-cianhidrină 107, 113
 Benzantronă 547
 Benzaurină 533, 577
 Benzil 203
 Benzil-celuloză 310
 Benziliden-acetonă 7
 Benziliden-ftalidă 126
 Benzil-metil-acetazidă 134
 Benzimidazol 667
 Benzizoxazoli 658
 Benzoat de etil 31*
 Benzochinonă, (v. Chinonă) 481, 482
 Benzo-furan, v. Cumaronă
 Benzoil-acetonă 55,73
 Benzoil-carbinol, v. Hidroxi-acetofenonă
 Benzoil-fluoren 57
 Benzoil-piperidină 716
 Benzoină 150, 200 u.
 Benzo-piran 684
 Benzo-pirazină, v. Chinoxalină
 Benzo-piridazină 739
 Benzo-piriliu, săruri 684, 689
 Benzo-pirimidină, v. Chinazolină
 Benzo-purpurină 469
 Benzo-tiazol 464, 660
 Benzo-tiofen, v. Tionaften
 Benzo-tropolone 347
 Benzoxazol 657
 Benzotriazol 675
 Berberal 971
 Berberină 970
 Bergaptol 686
 Bertrand, metoda 222
 Betaină 290, 398, 406
 Betaine 385, 398
 Betonicină 398
 Bilirubină 726
 Bios I 277*
 Biosinteza
 — alcaloizilor 934
 — hidraților de carbon 265
 — sterolilor 892
 Biotină 607
 Bisabolen 846
 Biuretică, reacția 443
 Bixină 871, 872
 Bixin-dialdehidă 861
 Borneol 135, 830, 833, 835, 838
 Bornil-amină 841
 Bornilen 830, 832
 Brevifolină 188
 Brevilagină 188
 Brom-acetaldehidă 5
 Brom-acetat de etil 10
 Brom-acetofenonă 5, 6, 634, 657
 Brom-acetonă 6, 87, 88, 197
 Bromal 7
 Brom-anilină 18

- Brom-benzen, viteze relative la nitrare 31*
 Brom-butanol 152
 Brom-butanonă 5
 Brom-ciclohexanonă 5
 Brom-fenol 4
 Bromhidrine, v. Halohidrine
 Bromoniu, ion 153, 165
 Brom-tropolonă 339
 Brom-troponă 341
 Bromură de tropiliu 346
 Brucină 130, 131, 988
 Brun Bismark 466
 — imedial 522
 — supramin R 467
 Bucherer, sinteza 371
 Buco-camfor 822
 Bufogenină 911
 Bufotalină 911
 Bufotenină 638
 Bufotoxină 911
 Buna 924
 Butadienă 614, 924
 Butan-diol 122, 199, 263
 Butanol 131, 132, 138, 143, 147
 Buteină 337
 Butenă 169, 171, 931
 Butil-cauciuc 934
 Butil-piridină 700
 Butină 338
 Butiro-lactonă 11, 106, 121, 122, 375
- Cadalină 847
 Cadaverină 395, 701
 Cadinen 799, 847
 Cadinol 848
 Cafeină 762
 Calamendiol 848
 Calciferol, v. Vitamina D
 Camfan 822, 830, 832
 Camfen 829 u.
 Camfen-glicol 843
 Camfenilol 843
 Camfenilonă 831, 843
 Camfolidă 841
 Camfor 135, 310, 830, 835, 839
 Camfor-chinonă 842
 Canadină 973
 Capro-lactonă 122
 Capsantină 871
 Caran 822, 825
 Carbazol 652
 Carbazolizare 653
 Carbobenzoxilare, metoda 411
 Carbohidraze 285 u.
 Carboligază 199
 Carbolină 983
 Carbonilare 260
 Carbestiril 720, 722
- Carboxi-amino-acizi 384, 412
 Carboxilare hidrogenantă 266
 Carboxilază 254
 Carboxi-metil-celuloză 311
 Carboxipeptidaze 427
 Carbazol 677
 Carenă 824 u.
 Cariofilenă 850
 Caronă 825
 Carotină 562*, 862 u.
 Carotinoide 454, 859 u.
 Carotină 863
 Carotol 850
 Carr-Price, reacția 859
 Cartamină 338
 Carvacrol 812
 Carvenonă 820, 825
 Carvestren, v. Silvestren
 Carvomentol 816
 Carvomentonă 820
 Carvonă 811, 821, 836
 Carvon-oximă 812
 Carvotanacetona 820, 824
 Caseină 453
 Catalază 455, 624, 781
 Catalizator optic activ 138
 Catechină 692 u.
 Catechu 186
 Cauciuc 913 u.
 — butil 931
 — nitril 930
- Celită 310
 Celobiază 291
 Celobioză 280, 284, 286, 289, 291, 294
 Celofan 309
 Celofibră 309
 Celon 310
 Celotetraoză 294
 Celotrioza 294
 Celulază 291, 306
 Celuloid 310
 Celuloză 293 u.
 —, tehnologia 306
- Cerebrozide 275
 Cetenă 120
 Cetoli 204 u.
 Cetone fenolice 332 u.
 Cetoze 208, 238
 Chalcone 337
 Chavicină 183
 Chimotripsină 427
 Chinaldină 718
 Chinazarină 541
 Chinazolină 755
 Chinenă 956
 Chinhidrone 484, 487*
 Chinidină 138, 964
 Chinină 130, 138, 725, 955 u.
 Chino-dimetan 523
 Chinolină 717 u.

- Chinolinu, săruri 723
 Chinolizidină 735
 Chinolizină 735
 Chinolone 722
 Chino-metan 523 u.
 Chinonă 480, 481, 485, 487*, 490 u, 523, 634
 Chinon-azină 487
 Chinon-dianil 506
 Chinon-diazide 358
 Chinon-diimină 506
 Chinon-dioximă 495
 Chinon-imină 506
 Chinon-monoanil 506
 Chinon-monoximă 495
 Chinon-sulfonimide 507
 Chinotoxină 958
 Chinoxalină 740, 741
 Chinuclidină 960
 Chitină 278, 331
 Chitoză 278
 Chitozamină, (v. Glucozamină) 278
 Cian-chinonă 491
 Cianhidrine 107 u.
 Cian-hidrochinonă 491
 Cianidină 690 u.
 Cianină 692
 Cibetonă 199
 Cîcibabin, hidrocarbura 524
 —, -reacția 704
 Ciclocitral 808
 Ciclofenchenă 844
 Ciclogeraniol 807
 Cicloheptandionă 339 u.
 Cicloheptanonă 339, 345, 947
 Cicloheptatrienă 340, 345
 Cicloheptatrienol-onă, v. Tropolonă
 Cicloheptatrien-onă, v. Troponă
 Ciclohexan-diol 154 822
 Ciclohexandionă 101
 Ciclopentadienă 57
 Ciclopentandiol 167
 Ciclopenteno-perhidro-fenantren 875
 Ciclul acidului citric (v. Krebs, ciclul) 260
 Cimaroză 249
 Cimen 807, 809
 Cinalchină 747
 Cinamil-cocaină 951
 Cinchenă 956
 Cincoloipon 958
 Cinconidină 963
 Cinconină 130, 725, 955
 Cinconinonă 956
 Cincotoxină 958
 Cineol 819
 Cinolină 739
 Ciperonă 848
 Cisteamină 400
 Cisteină 364, 370, 375 u, 405, 424*
 Cistină 364, 370, 375 u, 391* 405, 424*
 Citidină 765
 Citisină 998 u.
 Citocromi 262, 455, 624
 Citocrom-oxidază 262
 Citosină 745, 751, 764
 Citral 804
 Citraurină 868
 Citronelal 802 u.
 Citronelol 802
 Citropten 686
 Citrulină 407
 Clor-acetaldehidă 5, 6, 659, 740
 Clor-acetilenă 168
 Clor-acetofenonă 6
 Clor-acetonă 5 u.
 Cloral 5, 6, 9, 12
 Cloramfenicol, v. Cloromicetină
 Cloranil 485, 487*, 493
 Clor-antrachinonă 539
 Clor-chinolină 635
 Clor-ciclohexanonă 8
 Clor-cresol 4
 Clor-fenol 3
 Clorhidrat de camfen 837
 — de pinen 838
 Clorhidrine, v. Halohidrine
 Clor-hidrochinonă 490
 Clor-metil-benzil-sulfură 370
 Clorochină 725
 Clorocruorină 624
 Clor-octan 131
 Clorofenină 661
 Clorofilă 265, 627 u.
 Cloroform 6, 7, 12
 Clorometilare 342
 Cloromicetină 354
 Cloroplaste 265
 Cloroplastină 627
 Clororafină 743
 Clorpromazină 738
 Clor-tiofen 604
 Clor-troponă 341
 Clorură de bornil 828 u., 831, 838 u.
 — — carbenă 332
 — — fenil-etil 141, 145
 — — geraniol 845
 — — isatină 647, 648
 — — izobornil 830, 831, 837, 839
 — — metil-etil-izohexil-metan 145
 — — metalil 368
 — — picril 17, 42
 — — trifenil-piriliu 678
 Clor-xilenol 4
 Cocaină 949 u.
 Cocarboxilază 254, 259, 753
 Codecarboxilază 714
 Codehidrază 251, 253, 266, 712, 769
 Codeină 973 u.
 Coedinonă 974
 Coenzimă A 259, 395, 400, 626, 771, 893
 — acetilării, v. Coenzima A

- Coerulignonă 503
 Colagen 192, 418, 425, 452
 Colamină, v. Etanol-amină
 Colchicină 339, 348
 Colestan 878, 882
 Colestanol 878 u.
 Colestanonă 879
 Colestenă 882
 Colestenonă 879
 Colesterol 877, 878, **881**
 Colidine 698, 699, 700*
 Colină 277*, 352, 406
 Colinesterază 352
 Colodiu 310
 Coloranți acridinici 536
 — antrachinonici 540
 — azoici 462 u.
 — azometinici 573 u.
 — chinolinici 726
 — cianinici 573 u., 726
 — de sulf 521
 — difenil-metanici 523, 525
 — dipiril-metanici, v. Pirometene
 — disazoici 467
 — fenazinici 516, 519
 — oxazinici 516 u.
 — parțial cianinici 584
 — polimetinici 573 u.
 — cu sistem cromofor ionic 570, 573
 — — neionic 587
 — tiazinici 516, 518
 — trifenil-metanici 523, 526, 576
 — xantenic 698
 Colorantul singelui 620 u.
 Combinații mezoionice 675
 — moleculare de adiție ale nitro-derivațiilor 17
 — polidisperse 298
 Complexoni 383
 Compuși chelatici 69
 — racemici 129
 Condensare aciloinică 340
 — benzoinică 200
 Condensări de esteri 52 u.
 —, mecanism 58 u.
 — de nitrili 58
 Condrozamină 277 u.
 Configurație absolută 147 u.
 —, înrudiri de, 142, 147
 —, mecanismul inversării 144
 — relativă 147 u.
 — sterică a monozaharidelor 239
 Conformație, a monozaharidelor 219
 —, efecte de 155
 Conhidrină 936 u.
 Coniceină 936 u.
 Coniferină 273, 312
 Coniină 936 u.
 Conirină 937
 Contenben 363
 Contransaminază 393, 714
 Copaen 848
 Coprostan 878, 882
 Coprostanol 878, 880
 Coprostanonă 880
 Coprosterol, v. Coprostanol
 Coramină 712
 Cori, esterul 257, 324
 Coridalină 973
 Coriină 192
 Corilagină 190
 Corticosteronă 906 u.
 Cortisol 906, 908
 Cortisonă 889, 906
 Cotarnină 967
 Cotoină 337
 Creatină 397
 Creatinină 397
 Criptocianină 727
 Criptofenoli 158
 Criptopirrol 620
 Criptoxantină 868
 Crisoidină 466
 Cristal violet 531, 578
 Crocetină 871
 Crocetin-dialdehidă 862
 Crocină 871
 Croman 685
 Cromatografie 131, 422
 Cromenă, v. Benzopirran
 Cromenoli 684, 689
 Cromo-izomerie 498
 Cromonă 685 u.
 Cromo-proteide 454
 Culoare 549 u.
 Cumalină, v. Pironă
 Cumaran 601
 Cumaranonă 601
 Cumarină 181, **685**, 690
 Cumaronă 601
 Cuplare, reacție de 463
 Cuprare 473
 Cupreină 964
 Cuproxam 298, 304
 Curara 398
 Curcumină 338
 Cuschigrină 936
 2,4-**D**, v. Acid diclor-fenoxi-acetic
 Dachin-West, reacția 385
 Darapsky, metoda 374
 Decarboxilare, a acizilor cetonici 49
 — oxidativă 259
 Decondensare aldolică 252, 821
 Dehidrare, teoria 789
 Dehidraza alcoolului 252, 254
 — lactică 252
 — malică 252
 Dehidraze 781
 Dehidrobenzen 43

- Dehidro-ciclocitral, v. Safranal
Dehidro-*epi*-androsteronă 901
Dehidro-indigo 651
Dehidro-licopină 861
Delfinidină 691
Demerol, v. Dolantină
Depside 183
Depsidone 185
Dermatol 181
Desactivare selectivă a pozițiilor *orto-para* 32
Descompunere asimetrică 136
Desmotropo-santonină 849
Desoxi-benzoină 203
Desoxi-corticosteronă 889, 906 u.
Desoxi-galactoză 249
Desoxi-manoză 249
Desoxi-riboză 245, **249**, 764
Desoxi-zaharuri 248 u.
Deuteroporfirină 622
Dextran 289
Dextrani 326
Dextrine 317
— ciclice 323
Diacetil 199
Diaceton-alcool 205
Diaceton-amină 362
Diaceton-galactoză 229
Diaceton-glucoză 228
Diaceton-manită 244
Diaforază 262, 778
Diamant-flavin G 472
Diamino-difenil 652
Diamino-pirimidină 746
Diamino-uracil 758
Dianilino-chinonă 491
Dianin, reacția 187
Dianisidină 469
Diaril-sulfonă 194
Diastereoizomeri 130
Diazine 736
Diazo-acetonitril 346
Diazo-amino-benzen 462
Diazo-camfan 833
Diazo-fenoli 358
Diazotipie 358
Diazo-toluen 673
Dibenzantronă 547
Dibenzil 203
Dibenzo-furan 602
Dibenzoil-metan 55
Dibenzoil-ornitină, v. Acid ornituristic
Dibenzo-pirazină, v. Fenazină
Dibenzoil-piren 548
Dibenzo-pirol, v. Carbazol
Dibrom-butan 169
Dibrom-chinonă 4
Dibrom-indigo 651
Dicarbazil 653
Dicetenă 61
Diceto-hidrinden 73
Diceto-indolină, v. Isatină
Dicetone, (v. și Esteri cetonici), reacții 70 u.
— tautomerie 62 u.
Diceto-piperazină 373, 384 u, 410, 741
Diclor-acetaldehidă 5 u.
Diclor-acetonă 119
Diclor-butan 600
Diclor-dietil-sulfură, v. Iperită
Diclor-difenil-etenă 7
Diclor-etenă 168, 171
Diclorhidrină 2, 3
Diclor-indofenol 509
Diclor-silben 163
Dicrotalină 997
Dieckmann, condensări de esteri 54
Dietanol-amină 349, 350
Dietil-amino-etanol 352
Difenil 162
Difenil-benzofuran 125
Difenil-cetenă 523
Difenil-chinometan 523
Difenil-chinonă 492
Difenilen-oxid 602
Difenil-formazan 235
Difenil-ftalidă 125
Difenil-oxazol 657
Difenil-tricetonă 75
Difeno-chinonă 483
Difosfat de fructo-furanoză 252
Digitaline 910
Digitonină 877, 912
Digitoxigenină 910
Digitoxoză 249
Dihidro-acridină 534
Dihidro-carveol 812
Dihidro-carvonă 812, 820
Dihidro-chinină 960
Dihidro-codehidrază I 253 u, **771**
Dihidro-cumarină 182
Dihidro-fenazină 516, 743
Dihidro-indigo 651
Dihidro-indol, v. Indolină
Dihidro-izochinolină 729
Dihidro-lanosterol 858
Dihidro-piran 600, 683
Dihidro-pirazină 362
Dihidro-pseudoiononă 845
Dihidro-resorcină 82
Dihidro-ridclilină 997
Dihidroxi-acetofenonă 492
Dihidroxi-acetonă 208, **244**
Dihidroxi-chinonă 502
Dihidroxi-difenil 483
Dihidroxi-dioxan 196
Dihidroxi-fenil-alanină 391*, 402.
Diindol 635
Diiod-tirosină 403
Diisatogen 649
Diizopropiliden-galacto-piranoză 228
Diizopropiliden-gluco-furanoză 228

- Diizopropiliden-xilo-furanoză 228
 Diluție izotopică, metoda 421
 Dimedonă, v. Dimetil-dihidro-resorcină
 Dimesitil 162
 Dimetil-amino-benzaldehidă 363, 617
 Dimetil-amino-etanol 974
 Dimetil-carbetoxi-pirol 610
 Dimetil-dihidro-resorcină 83
 Dimetil-furan 592
 Dimetil-furazan 673
 Dimetil-izoxazol 658
 Dimetilol-uree 195
 Dimetil-pirazol 78
 Dimetil-pirol 609
 Dimetil-pironă 680
 Dimetil-toluidină 162
 Dimetil-xilidină 156, 162
 Dimetoxi-ftalidă, v. Meconină
 Dimetoxi-izochinolină 965
 Dinitro-anilină 459
 Dinitro-benzen 17
 Dinitro-clor-benzen 14, 42
 Dinitro-cresol 17
 Dinitro-difenil-butadiină 649
 Dinitro-fenol 13, 24*
 Dinitro-fluor-benzen 434
 Dinitro-furan 597
 Dinitro-stilben 98
 Dinitro-stiren 634
 Dinitro-toluen 98
 Diosfenol, (v. Ciclohexandionă) 822
 Dioxindol 643, 647
 Dipenten, v. Limonen
 Dipeptidaze 427
 Dipiridil 714, 941
 Dipiril-metan 615
 Diplosal, v. Acid salicil-salicilic
 Diterpen 853 u.
 Dixantilenă 695
 Dizaharide 279 u, 289
 Dizaharide, sinteze chimice 287 u.
 Doebner-Miller, reacția 342, 718
 Dolantină 715
 Dopa 402
 Dopa-amină 402
 Dowex, 50, 422
 Dublă reactivitate 86 u.
 Dulcină 358
 Dulcită 248, 270 u.
 Durochinonă 514

 Ecarlat de Ciba 652
 — — tioindigo 652
 Ecgonină 945, 950
 Echinocrom 504
 Efecte de conformație 155
 — — conjugare 32, 37
 — — sterice 26, 38
 — — primare 26
 — — secundare 26, 161

 Efedrină 151, 155, 353
 Efelonină 354
 Ehrlich, reacția 444, 617
 Elagotaninuri 186, 190
 Elastomeri 919
 Embelină 503
 Emeraldine 510
 Emetic 118
 Emulsină 139, 215, 272, 274, 285, 289
 Endiol 202, 203
 Enolază 253
 Enterokinază 427
 Enzimă P 324
 Enzimă Q 324
 Enzimă R 323, 325
 Enzimă Z 322
 Enzime 139, 251, 285, 448, 779 u., 427
 Eosină 536
 Epibromhidrină 369
 Epicatechină 692
 Epiclorhidrină 3, 374
 Epimerie 253, 238
 Epoxi-acizi 126
 Epoxizi 3, 167
 Equilenină 896, 898
 Equilină 896
 Eremofilonă 849
 Ergobasină 982
 Ergobasinină 982
 Ergocornină 982
 Ergocrptină 982
 Ergocristină 982
 Ergocristinină 982
 Ergometrină 982
 Ergonovină 982
 Ergosină 982
 Ergostanol 890
 Ergosterol 889, 891
 Ergotamină 982
 Eritrină 185
 Eritrită, (v. și Treită) 240, 269
 Eritroză 209, 236, 240, 241
 Eritruloză 244
 Eserină 979
 Eserolină 979
 Ester acetamido-malonic 368, 369
 — acetil-acetic 48, 52 u., 78, 106, 609
 — acetil-succinic 72
 — aceton-dioxalic 56
 — adipic 54
 — amino-crotonic 77, 610, 634
 — amino-malonic 368
 — benzoil-acetic 53
 — benzoil-acetil-acetic 71, 73
 — benzoil-piruvic 56
 — brom-acetil-acetic 79
 — ciclohexanon-carboxilic 80
 — ciclohexanon-glioxilic 56
 — clor-acetil-acetic 79
 — crotonic 97

- Ester diacetil-succinic** 67, 71, 73, 82
 — diazo-acetic 62, 79, 107, 340, 386, 610, 668, 744, 852
 — diceto-succinic 81
 — dimetil-acetil-acetic 70, 72
 — fenil-malonic 80
 — formamido-malonic 369
 — formic 56
 — formil-acetic 56, 83
 — formil-fenil-acetic 57, 83, 113
 — ftalil-amino-malonic 368
 — glicolic 107
 — glutaconic 98
 — β -hidroxi-butiric 77
 — β -hidroxi-crotonic, v. Ester acetil-acetic
 — imino-butiric 77
 — indenil-glioxilic 57
 — izonitroz-acetil-acetic 75, 375, 609
 — mesoxalic 81
 — metil-acetil-acetic 70, 72
 — metil-ciclohexanon-dicarboxilic 74
 — metil-ciclopentanon-carboxilic 70, 72
 — metilen-acetil-acetic 74
 — metilen-bis-acetil-acetic 74
 — oxalic 54
 — oxalil-acetic 54, 80, 672
 — oxalil-crotonic 54
 — sorbic 54
 — succinic 55
 — succinil-succinic 55
 — trimesic 56
- Esteri β -cetonici** 52 u., 173
 — — , combinații metalice 66
 — — , reacții 70 u.
 — — , scindări 71
 — — , tautomerie 62 u.
 — β -aldehidici 83
 — condensări de 52 u.
 — *p*-toluen-sulfonici 142
- Esterii acizilor β -cetonici, v. Esteri β -cetonici**
- Etanol-amină** 349, 350
Etil-celuloză 310
Etil-chinuclidină 960
Etilenclorhidrină 2
Etilen-imină 351
Etilen-oxid 3
Etil-metil-piridină 955
Etioporfirină 618, 620
Eucaliptol 819
Eucarvonă 821
Eudalină 848
Eudesmol 848
Eurodine 519
Eurodol 519
Euxantonă 695
Exaltolidă 124
- Factor de ramificare** 324
 — — viteză parțială 31
- Faloidină** 417
Farnesol 845
Favorsky, transpoziția 8
Fenacetină 358
Fenantren-chinonă 483
Fenantridină 731, 733
Fenantridonă 733
Fenantrolină 734
Fenazhidrină 743
Fenazină 741
Fenaziniu, săruri 742
Fenchan 822, 844
Fenchenă 830, 844
Fenchonă 844
Fenetidină 358
Fehling, soluția 118, 222
Felandren 810, 811
Fenil-acetat de etil 31*, 34*
Fenil-alanină 359, 364, 368, 372, 374, 375, 391*, 424*, 982
Fenil-acetil-metanol 354
Fenil-benzotriazol 653
Fenil-ciclohexanol 168
Fenilen-diamină 466
 α -Fenil-etanol 141, 143
Fenil-etil-amină 358 u., 729
Fenil-ftalidă 125
Fenil-glicocol 649
Fenil-glicol 198
Fenil-glioxal 198
Fenil-hidrazină 201
Fenil-indandionă 126
Fenil-indol 634
Fenil-metil-pirazolonă 473, 671
Fenil-nitro-metan 57
Fenil-oxazol 657
Fenil-piridină 613
Fenil-propandionă 354
Fenil-propanol 142
Fenil-propanol-onă 200
Fenil-tiohidantoină 434
Fenil-tolil-cetenă 138
Fenil-triclor-metan 34*
Fenil-xanthidrol 696
Fenochinonă 485
Fenol 10, 11, 24*
Fenolftaleină 533
Fenosafranine 518
Fenotiazină 516, 652, 737
Fenotiaziniu, săruri 737
Fenoxazină 516, 736
Fenoxaziniu, săruri 737
Fenoxazonă 737
Fenton, reactivul 44, 196
Feofilaktov, metoda 374
Feofitină 627
Feoforbide 627
Fermentație acetonică-butirică 262
 — alcoolică 250 u., 256
 — butirică 262

- Fermentație citrică 262
 — lactică 262
 Fermentații oxidative 262
 Ferment galben de oxidare 781
 Ferment respirator 455, 624
 Fibre artificiale 308
 — vulcan 304
 Fibroină 418, 451
 Filochinonă 277*, 855
 Filopiroi 620
 Fischer H.O.L.-Sowden, metoda 237
 Fisostigmină 979
 Fitol 627, 854
 Fitosteroli 889
 Flavan 685
 Flavanone 687
 Flavantren 549
 Flavin-adenin-dinucleotidă 778
 Flavindulină 520
 Flavine 776
 Flaviniu, săruri 689
 Flavin - mono-nucleotidă, v. Acid riboflavin-
 fosforic
 Flavonă 685, 686 u.
 Flavonol 687
 Flavoprotide 778
 Flavoxantină 869
 Fleină 329
 Flobafene 693
 Florbenzofenonă 337
 Floretină 338
 Florină 338
 Florizină 338
 Floroglucină 41
 Fluoresceină 535
 Fluorescianină 774
 Fluoro-chinonă 484
 Formamidă 701
 Formazani 77, 235
 Formil-acetonă 56
 Formil-ciclohexanonă 100
 Formil-piroi 612
 Formoză 263
 Formule perspective 218
 Fosfat de dihidroxi-acetonă 253
 — — fructoză 252
 — — gliceril-aldehidă 252, 255
 — — glucoză 230, 252, 257
 Fosfo-glucoză 245
 Fosfo-hexokinază 252
 Fosfokinază piruvică 253
 Fosfoproteide 453
 Fosfo-riboză 246
 Fosfo-ribuloză 246
 Fosforilază 324
 Fosfo-serină 453
 Fotosinteză 265 u.
 Fries, transpoziția 333, 360
 Fructoză 210, 211, 217, 238, 248, 264, 281
 292, 329
 Fructozani 248, 293, 328
 Ftalaldehidă 347
 Ftalazină 739
 Ftaleine 533
 Ftalidă 105, **124**
 Ftalhidrazidă 739
 Ftalocianine 655
 Fticol 504, 855
 Fuchsia 520
 Fucsină 529
 Fucsonă 523, 533, 577
 Fucson-imină 526
 Fucoză, 230, 249, 272, 330, 331
 Fulmicoton 310
 Fumarază 139
 Fumigatină 503
 Funcțiuni mixte 1
 Furan **592** u.
 Furano-lactone 221
 Furanoze 216
 Furanozide 216
 Furazan 657, 673
 Furfurol 224, 592, **595**
 Furul 595
 Furoină 595

Gabriel, metoda 366
 Galactofenonă 336, 337
 Galactan 328
 Galactani 247, 327
 Galacto-araban 247
 Galactocaroloză 328
 Galactogen 328
 Galacto-manan 327
 Galactoză 209, 217, 236, 242, 245, 247, 272,
 284, 292, 327, 330, 331
 Galactozani 293
 Galactozide (v. și Glicozide) 247, 272
 Galalită 453
 Galben-acid cromabil 472
 — de acridină 536
 — — alizarină 337
 — — anilină 466
 — — chinolină 726
 — helindon 491
 — indantren 545
 — sirius G 471
 Galobenzofenonă 337
 Galocatehină 693
 Galocianină 517
 Galotaninuri 186, 188
 Gattermann, sinteza 334
 Gentianoză 248, 284, 292
 Gentiobioză 274, 284, 286, 288, 289, 292
 Gentisină 695
 Geranial, v. Citral
 Geranil-acetonă 858
 Geraniol 803, 806
 Gliadină 425, 447

- Glicali** 232
Glicerin-aldehida 148, 208, 209, 227, 239, 243, 263, 264
Glicerină 250, 254
Glicero-mutază 253
Glicil-alanină 414
Glicil-glicină 410
Glicină, v. **Glicocol**
Glicocol 107, 361, 364, 365, 366, 371, 382*, 391*, 397, 424*
Glicocol-oxidază 392
Glicogen 257, 261, 314 u., 320, 324, 325
Glicol-aldehidă 196, 201, 207, 263
Glicolidă 109
Glicoliză 257
Glicoproteide 331, 454
Glicozani 232
Glicozene 232
Glicozidaze 285
Glicozide 214, 226, 289
 — naturale 272 u.,
 — cardiotonice 909
Glioxal 81, 201, 502, 662, 701
Glioxalină, v. **Imidazol**
Globină 454
Globuline 418, 445
Glucal 232
Glucan 327
Gluco-manan 327
Glucoză 147, 209, 210, 211, 214, 217, 225, 236 u., 242, 246, 261, 263, 264, 272, 281, 292, 294, 314, 316, 449
 — fosfat 324
 — pentagaloi 189
 — penta-*m*-digaloi 189
Glucozani 232, 326
Glucozamină 277, 278, 332, 389
Glucosenă 232
Glucozidază 274
Glucozide (v. și **Glicozide**) 272, 289
Glutamină 391*, 400
Glutation 405, 414
Gluten 447
Glutenină 447
Gnoscopină 970
Gramicidină S 416
Gramină 370, 636, 639, 979
Graminină 328
Greutăți moleculare, metode de determinare
 — metoda difracției luminii 299
 — — grupelor marginale 299
 — — oxidării cu acid periodic 300
 — — presiunii osmotice 298
 — — ultracentrifugării 299
 — — viscozității 298
Grupa vinil, efecte de orientare în substituiția aromatică 37
Grupe acceptoare de electroni, efecte de orientare 32
 — activante 94 u., 133
Grupe alchil, efecte de orientare în substituiția aromatică 35
 — atrăgătoare de electroni, efecte de orientare 32
 — auxocrome 553, 568
 — cromofore 552
 — negative, v. **Grupe activante**
 — oniu, efecte de orientare 32 u.
 — respingătoare de electroni 35
Guaiazulenă 850
Guaiol 850
Guanină 755, 759, 760, 762, 764
Guanosină 765
Guloză 209, 243
Gumă arabică 331
Gutapercă 914
Guvacină 939, 940
- Halocromie** 572
Halogeno-acizi 8
 — alcoolii (v. **Halohidrine**) 1 u.
 — aldehide 5 u.
 — benzeni 30
 — cetone 5 u.
 — chinoline 721
 — fenoli 3 u.
 — furani 594
 — piridine 703
Halohidrine 9
Hamameloză 189, 210
Haptenă 450
Harden-Young, esterul 252
Harmalină 983
Harmalol 983
Harman 983
Harmină 983
Harmirină 983
Hecogenină 913
Heliantină, v. **Metil-oranj**
Helicină 273, 336
Heliotridan 993, 995
Heliotridină 993
Heliotrină 993
Heliotropină, v. **Piperonal**
Hell, Volhard, Zelinski, reacția 9
Hem 454, 620
Hematină 620
Hemato-porfirină 620
Hemiceluloză 307, 326
Hemină 620, 622, 454
Hemocianină 431
Hemoglobină 437, 620
Hemopirrol 620
Heparină 332
Heptoze 248 u.
Hercinină 398
Heterocicli 585 u.
Hexaclor-ciclohexan 169
Hexahidroxi-benzen 502

- Hexametil-acetonă 157
 Hexametil-benzil 203
 Hexil 459
 Hexite 220, 270
 Hexokinază 252
 Hexozamine 277 u.
 Hexozani 326
 Hexoze 208, 246 u, 263
 Hialuronidază 332
 Hidantoină 372, 373, 385, 666
 Hidrat de câmfer 830, 843
 — — celuloză 303, 304, 309
 Hidrați de carbon 207 u.
 Hidrazidă maleică 739
 Hidrobenzamidă 662
 Hidrobenzoină 203
 Hidroceluloză 304
 Hidrochinonă 485
 Hidrocotarnină 968
 Hidrocotoină 337
 Hidrogenarea triplei legături 163
 Hidrolaze 792*
 Hidroliza enzimatică
 — a oligozaharidelor 285
 — a polizaharidelor 321 u.
 — a proteinelor 427 u.
 Hidroxi-acetofenonă 198, 336, 337
 Hidroxi-acetonă 196, 197, 347
 Hidroxi-acizi 106 u.
 Hidroxi-alanină, v. Serină
 Hidroxi-aldehide 195 u.
 Hidroxi-azobenzen 462
 Hidroxi-benzaldehidă 332, 336, 373
 Hidroxi-benzofenonă 337
 Hidroxi-berberină 971
 Hidroxi-camfor 843
 Hidroxi-capronaldehidă 206
 Hidroxi-carotină 863..
 Hidroxi-cetone, (v. Aciloine și Cetoli) 195 u
 Hidroxi-ciclopentanonă 340
 Hidroxi-chinoline 720
 Hidroxi-chinonă 501 u.
 Hidroxi-difenil-sulfonă 194
 Hidroxi-fenil-alanină, (v. Tirosină)
 Hidroxi-fenil-etilamină 359
 Hidroxi-izochinolină 730
 Hidroxi-hidrochinonă 340, 491
 Hidroxi-lisina 364, 424*
 Hidroxi-malondialdehidă 197
 Hidroximetil-furfural 224, 596, 599
 Hidroxi-metilgloxal 197
 Hidroxi-naftochinone 504 u.
 Hidroxi-picolină 713
 Hidroxi-piridină 706
 Hidroxi-prolină 365, 369, 374, 391*, 424*
 Hidroxi-propil-ciclohexan 311
 Hidroxi-propionitril 107
 Hidroxi-tropolonă 343
 Hidroxi-valeraldehidă 206, 372
 Higrină 936
 Hiosciamină 945, 946
 Hipaforină 398, 979
 Hiperconjugare 35
 Hiper Cromie 552
 Hipoxantină 755, 758, 760, 762
 Hipsocromie 552
 Hirsutidină 691
 Histamină 395, 665
 Histazarină 540
 Histidină 365, 373, 382*, 391*, 395, 424*, 665
 Histone 448, 456
 Homocincoloipon 960
 Homocisteină 406
 Homolka, baza 527
 Homomerochinen 961
 Hordenină 360
 Hormoni 448
 — adreno-corticali 905
 — adreno-corticotropici 905
 — sexuali 894 u.
 Ichtiopterină 774
 Idită 270
 Idoză 209, 243
 Imidazol 589, 657, 662
 Imidazolidină 665
 Imidazolidonă 666
 Imidazolil-alanină, v. Histidină
 Imidazolil-etil-amină, v. Histamină
 Imino-nitrili 58
 Imperatorină 686
 Incruste 293
 Indamine 507 u.
 Indan-dionă 73
 Indantren 544
 — Corinth 545
 Indazol 673
 Inden 57
 Indican 247, 409, 645, 647
 Indicatori 499 u, 501*
 — redox 489
 Indigo 171, 631, 644, 647
 — carmin 651
 Indigoide 651
 Indigosoli 651
 Indirubină 652
 Indoanilină 507
 Indofenoli 507 u.
 Indogenide 645
 Indol 396, 409, 631, 980
 Indol-aldehidă 635
 Indolenine 639
 Indolil-alanină, v. Triptofan
 Indoliu, baza 641
 Indolină 642
 Indolizină 735
 Indoxazen 658
 Indoxil 396, 409, 631, 644, 647

- Inducție asimetrică 136
 Induline 521
 Inosină 765
 Inosită 272, 277*
 Insulină 431, 434, **448**
 Inulină 248, 328
 Inversia Walden 140 u, 388
 — zaharozei 290
 Invertază 286
 Iod-acetat de etil 10
 Iod-fenol 4
 Iod-hexan 210
 Iodhidrine, v. Halohidrine
 Iod-octan 143
 Iod-troponă 341
 Iononă 808, 864
 Iperită 155
 — azotată 350
 Ironă 809
 Isatină 87, 643, **645**
 Isatin-anil 646
 Isatoximă 644, 647
 Isomanidă 271
 Isomeraze 793*.
 Isonitrozo-acetonă 52
 Isopelletierină 938
 Isopren 799, 914, 926
 Izoaloxazină 776
 Izoborneol 135, 830, **834**
 Izobornilan 822, 844
 Izobutiroină 198
 Izocamfan 822, 830, 833
 Izocarbostiril 730
 Izocitosină 746
 Izochinolină 711, 729
 Izochinolinu, săruri 731
 Izo Eugenol 335
 Izoflavonă 685
 Izohidrobenzoină 130
 Izoindol 654
 Izoleucină 364, 391*, 424*
 Izomaltoză 318
 Izomentol 817
 Izomentonă 817
 Izomeraza fosfaților de trioze 253
 Izomeria $\alpha \rightleftharpoons \beta$, a monozaharidelor 211
 Izomerie de complex 18
 Izomeri geometrici, interconvertire 170
 Izonitrozo-acetofenonă 57
 Izonitrozo-camfor 842
 Izonitrozo-dibenzoil-metan 75
 Izopilocarpină 991
 Izopropil-metil-cetonă 72
 Izopulegol 818
 Izopulegonă 818
 Izosafrol 335
 Izoserină 150
 Izotiazol 657
 Izotrehaloză 287
 Izotuionă 824
 Izovanilină 336
 Izoxazol 657, 658
 Izoxazolone 658
 Împiedicare sterică 156 u.
 Înrudiri configurative 142, 147
 Întârziere sterică, v. Împiedicare sterică
 Juglonă 504
 Keratină 417, 425, 437, 451
 Kiafenină 743
 Kiliani — Fischer E., metoda 237
 Kinurenă 725
 Kinurenină 409
 Knorr, sinteza 609
 Kolbe-Schmitt, sinteza 174 u.
 Koproporfirină 625
 Krebs, ciclul 260
 Lactame 387
 Lactide 109
 Lactol 210
 Lactone, 11, 110, **120** u, 146, 220, 221
 — macrociclice 123 u.
 Lactoză 247, 280, 284, 286, 291
 Laminaria 327
 Lanosterol 858, 893
 Lapachol 504
 Largactil 738
 Laudanidină 967
 Laudanină 967
 Laudanosină 967
 Lawsonă 504
 Legături bogate în energie 255
 — chelatrice 27, 65, 69, 383, 474
 — dicarbonilice 280
 — monocarbonilice 280
 — sărace în energie 255
 Lepidină 718, 955, 956
 Leuchs, anhidride 414
 Leucină 131, 364, 368, 374, 382*, 389, 391
 396, 424* 982
 Leucopterină 773
 Levan 329
 Levani 248
 Levoglucosan 232
 Levulamidă 103
 Levulin-aldehidă 915
 Levuloză v. Fructoză
 Licofilă 868
 Licopină 562* 860
 Licopinal 861
 Licoxantină 868
 Lignani 312, 693
 Lignină 307, 311 u, 693

- Limonen 799, 810, 836
 Linalool 804, 806
 Linamarină 274
 Lipoproteide 454
 Lisină 364, 366, 367, 372, 382*, 389, 391*
 394, 395, 424*
 Lixoză 209, 236, 242
 Lină artificială 453
 Lobelanidină 938
 Lobelanină 938
 Lobelină 938
 Lobry de Bruyn-van Eckenstein, transpo-
 ziția 197, 238, 252
 Lofină 662
 Longilobină 996
 Lumicrom 776
 Lumiflavină 776
 Luminal 751
 Luminol 739
 Lumisterol 891
 Lupinină 998
 Luteină 866
 Luteolină 688
 Lutidină 698, 700*
- Maleinimidă 612
 Malet 186
 Malonil-urce, v. Acid barbituric
 Maltază 215, 286, 291
 Maltol 682
 Maltotetroză 289
 Maltotrioză 289
 Maltoză 280, **282**, 286, 289, 291, 316, 321
 Malvină 689
 Manani 247, 293, 327
 Maninotrioză 292
 Manită 247, 248, 270
 Manitan 271
 Mannich, reacția 195
 Mano-heptuloză 248
 Manoză 136, 209, 237, 238, 242, **247**, 264, 327
 Marescină 416
 Marfanil 462
 Maron-diamin M 469
 Mauveina 517
 Meconină 105, 124
 Meerwein-Ponndorf-Verley, reacția 138
 Melanină 402
 Melibioză 292
 Mentadienă 810
 Mentan 809
 Mentatriol 814
 Mentol 137, 143, 816
 Mentonă 133, 817, **820**, 836
 Mercaptalul glucozei 211
 Mercapto-benziazol 661, 923
 Mercapto-tiazolină 373
 Mercerizare 303
 Merichinoide 512
- Merochinen 956, 958
 Merocianină 728
 Mersoli 193
 Metabolism 249
 — al grăsimilor 261
 Metabolism, al proteinelor 261
 — al hidraților de carbon 261
 Metaloproteide 454
 Methonă, v. Dimetil-dihidro-resorcină
 Metil-antrachinonă 537
 Metil-benzil-glioxal 101
 Metil-benzoxazol 357
 Metil-butanol 138
 Metil-celuloză 310
 Metil-ciclohexanol 143
 Metil-ciclohexanonă 95
 Metil-ciclohexenonă 74
 Metil-ciclohexil-cetonă 138
 Metil-ciclopentanonă 72
 Metil-cloretil-sulfură 370
 Metil-coniină 936, 937
 Metil-diclor-dietilamină 350
 Metilen-chinone 523 u.
 Metil-etil-cetonă 72, 609
 Metil-fenazinonă 742
 Metil-fenil-imidazol 664
 Metil-fenil-pirazolonă 78, 671
 Metil-glicocol, v. Sarcosină
 Metil-glioxal 196, 197, 223, 244
 Metil-heptanonă 138
 Metil-heptenonă 805, 806, 861
 Metil-hexan 132
 Metilhidrocotoină 337
 Metil-indol, 631, **636**, 640
 Metil-izoindol 654
 Metil-izoxazonă 78
 Metil-mesitil-cetona 158
 Metil-morfenol 975
 Metil-morfimetină 974
 Metil-morfinan 976
 Metil-morfol 974
 Metilol-cian-guanidină 195
 Metilol-melamină 195
 Metilol-urce 195
 Metil-oranj 466, 498
 Metil-piridonă 707
 Metil-pirol 609
 Metil-pirolidonă 943
 Metil-succinimidă 104
 Metil-tiofen 603
 Metil-veratrol 965
 Metil-violet 531
 Metil-xantină 759
 Metionină 352, 364, 370, 372, 374, 375, 389,
 391*, 398, **406**, 424*
 Metoda cinetică 19
 — comparației optice 150
 — reacțiilor concurente 30
 — termodinamică 19
 Metol 357

- Metoxi-lepidină 956
 Metoxi-toluchinonă 887
 Metzoză 263
 Mezcalină 360, 964
 Mezo-porfirină 620
 Miceli 297
 Michael, reacția 74
 Michler, cetona 363, 525, 531
 — ,hidrol 525
 Micosteroli 889
 Microfibrile 297
 Millon, reacția 443
 Miokinină 398
 Miosină 446, 769
 Mircen 799, 802
 Miristicin-aldehidă 969
 Mirozinază 274
 Mitochondrii 257
 Monoaceton-glucoză 229
 Monoclorhidrină 2
 Monohidroxi-aldehide 195 u.
 Monohidroxi-cetone 195 u.
 Monoterpenoide acielice 802 u.
 Monozaharide 207 u.
 — , configurație sterică 239
 — , reacții 220
 — , sinteze totale 263
 — , structură 210 u.
 — , transformări biochimice 249
 Morfină 973 u., 977
 Morfinan 976
 Morfolină 350
 Morină 337, 688
 Muco-polizaharide 331
 Mucoproteide 331, 454
 Murexid 753
 Muscarufină 503
 Mutarotație 135, 211, 964

 Naftazarină 505
 Naftochinonă 482, 487*
 Naftofenazină 520
 Naftol-albastru-negru B 468
 Naftol AS 176, 475
 Narcotină 967
 Nebularină 761
 Necine 993
 Negru de alizarină S 505
 — — anilină 509
 — — sulf T 522
 — diamant F 472
 — direct RW 469
 — eriocrom A 473
 Neobornil-amină 841
 Neo-carotină 872
 Neocianină 727
 Neozomentol 817
 Neomentol 817
 Neopren 924, 930

 Neovitamină A 873
 Neradoli 193
 Neral, v. Citral
 Nerol 803
 Nerolidol 845, 846
 Neuberg, esterul 252
 Neurină 353
 Niacină 712
 Nicotină 941, 942
 Nicotin-amidă 277*, 770, 771
 Nicotirină 941, 943, 944
 Nigranilină 510
 Nigrosine 521
 Ninhidrină 76, 387, 423
 Nitrat de celuloză 309
 Nitrili, condensări de 58
 Nitril lactic, v. Acetaldehid-cianhidrină
 Nitril mandelic, v. Benzaldehid-cianhidrină
 Nitro-acetofenonă 355
 Nitro-amino-acetofenonă 355
 Nitro-aniline 14, 25, 33, 42, 457
 Nitro-benzaldehidă 648
 Nitro-carbazol 654
 Nitro-celuloză, v. Nitrat de celuloză
 Nitro-derivați, combinații moleculare de
 adiție 17
 Nitro-dimetil-anilină 161
 Nitro-etil-benzen 355
 Nitro-fenoli 13 u., 24*, 41
 Nitro-fluoren 57
 Nitro-furan 597
 Nitro-furfurol 597
 Nitronă 676
 Nitro-pirazol 670
 Nitro-piridină 702
 Nitro-resorcină 15
 Nitro-stiren 359
 Nitro-tiofen 605
 Nitro-toluen 98
 Nitro-tropolonă 342
 Nitrozo-carbazol 654
 Nitrozo-dimetil-anilină 75, 495, 496
 Nitrozo-fenol 495
 — , tautomerie 496
 Nitrozo-indol 636
 Nitrozo-tropolone 342
 Nopionă 827
 Nor-adrenalină 361
 Nor-bixină 861, 871
 Nor-efedrină 155, 354
 Nor-harman 983
 Nor-lupinan 999, 736
 Nor-nicotină 941
 Nor-pseudo-efedrină 354
 Novocaină 352, 410
 Novolac 193, 194
 Nucleoproteide 447, 456, 762
 Nucleoside 764, 765
 Nucleotide 275, 764
 Nylander, reactivul 222

- Ocimen** 802
Octaacetil-celbioză 294
Octan-dionă 104
Octanol 131, 143
Oestradiol 898
Oestriol 896, 897
Oestrogeni 895
Oestronă 895, 900
Oligaze 285
Oligozaharide 279 u.
Oniu, v. Grupe oniu
Opsopiroi 620
Oranj I 497
Oranj II 467
Oranj III, v. Metil-oranj
Oranj G 467
Ornitină 364, 366, 370, 389, 391*, 395, **407**
Orto-efecte 26
Osazone 201, 233
Osone 235
Osootriazol, (v. și Triazoli) 235
Ovomucoidă 331
Ovoverdină 870
Oxadiazol 657
Oxalil-acetofenonă 56
Oxalil-acetonă 55
Oxalil-diacetofenonă 56
Oxalil-diacetonă 56
Oxantronă 538
Oxazine 736
Oxazol 385, 657
Oxixeluloză 304
Oxichinolizină 735
Oxidaze 259, 455, 794*
Oxido-reducere, 488, 514
Oximino-acetonă 52
Oxindol 631, 643, 647
Oxi-nitrilază 139, 274
Oxisparteină 1000
Oxitocină 405, **415**
Oxo-izomerază 252
Ozalid 358
- Paeonol** 337
Panteteină 399, 400, 772
Papaverină 965
Paraldol 204
Pararozanilină 527, 529
Paration 16
Parteniol 850
Pauli, reacția 443
Pectine 293, 329
Pelargonidină 691
Pelletierină 938
Penicil-amină 407, 660
Penicilină 659
Penilo-aldehidă 660
Pentaacetil-glucoză 211, 230
Pentaclor-fenol 5
- Pentagaloi-glucoză** 189
Pentametilen-tetrazol 677
Pentametil-glucoză 224
Pentazol 677
Pentite 220, 270
Pentozani 326
Pentoze 207, 208, 244 u.
Peonidină 691
Pepsină 427, 781
Peptidaze 414, 427
Peptide 410 u.
Peptone 410
Pergament 304
Perhidro-carotină 862
Perhidro-licopină 860
Periston 615
Peroxidază 455, 624
Piceină 337
Picoline 698, 700
Picramidă 16, 17, 457
Picrocrocină 808
Pigmenți 532
Pilocarpină 665, 990, 991
Pimantren 857
Pinacianol 727
Pinan 822, 828
Pinen 826 u., 830, 836, 838
Pinorezinol 312
Piociantină 513, 743
Piperazină 351, 740
Piperidină 351, 700, **714**
Piperilenă 716
Piperină 182
Piperitol 817
Piperitonă 817, 820
Piperonal 182, 335, **336**
Piramidon 672
Piran 677 u.
Piranoze 216
Piranozide 216
Pirantronă 547
Pirazină 362, **739**
Pirazol 657, 668 u.
Pirazolidine 670
Pirazolonă 78, 671
Piridazină 738 u.
Piridin-etanol 709
Piridină 698 u.
Piridin-oxid 702
Piridocolină 735
Piridonă 706
Piridon-metidă 710
Piridoxal 713
Piridoxamină 393, 713
Piridoxină 613
Piriliu, săruri 678 u.
Pirimidină 744 u.
Pirocatechină 4, 13, **41**
Pirocolină 735
Pirogen-indigo 522

- Pirol 588, 599, 608 u.
 Pirolidină 614
 Pirolidonă 614, **615**
 Pirolină 614
 Pirolizidină 734
 Pirolizină 734
 Pirometan 615
 Pirometene 616
 Pironă 679
 Pironine 535
 Plasmochină 725
 Platinecină 993, 994
 Poliaze 285
 Polimixine 416
 Polinucleotide 456, 764
 Polipeptină 416
 Polipran 915
 Polivinil-pirolidonă 615
 Poliuronide 223, **329**
 Polizaharide 293 u.
 Ponceau 2G 467
 Populină 273
 Porfină 617
 Porfirine 617 u.
 Porfobilinogen 626
 Pregnan 904
 Pregnan-diol 903
 Pregnenolonă 904
 Primulină 661
 Procaïnă 410
 Procese aerobe 250
 — anabolice 249
 — anaerobe 250
 — catabolice 249
 Proflavină 536
 Progesteronă 903, 904, 907
 Prolină 365, 367, 369, 389, 391*, 424, 982
 Prontosil 461
 Propanol-onă, v. Hidroxi-acetonă
 Propilen-glicol 197
 Propiofenonă 353
 Propio-lactonă 121
 Protamine 447, 456
 Proteaze 425
 Proteide 418, 453
 Proteinaze 427
 Proteine 261, 268, 414, 417 u.
 — conjugate, v. proteide
 Protoanemonină 104
 Protocatechu-aldehidă **336**
 Protoporfirină 454, 620, 622
 Prototropie 93 u.
 Prunasină 274
 Pseudo-acid 64, 92
 Pseudo-amiloză 325
 Pseudo-berberină 972
 Pseudo-ecgonină 954
 Pseudo-efedrină 151, 354
 Pseudo-iononă 808
 Pseudo-pelletierină 954
 Pseudo-racemat 128
 Pseudo-tropină 945, 948
 Pteridină 773
 Pterine 773
 Pulegonă 818, 820, 836
 Punct izoelectric 381, 435
 Purină 755, 760, **761**
 Purine 755 u.
 Purpură antică, v. Dibrom-indigo 651
 Purpură vizuală 874
 Purpurină 541
 Purpurogalină 347
 Putrescină 395, 614

Quebracho 186
 Quercetină 688, 690

Racemic, amestec 129
 — compus 129
Racemici 128
 — separare 129
 — — biochimică 131
 — — prin diastereoizomeri 130
 — — mecanică 130
Racemizare 132 u.
 Rafinoză 247, 292
 Ramnoză 249, 272, 330
Reacție cianhidrină 371
 — haloformă 5, 7
 — indofenină 602
 — prototropică 134
 — de adiție la dubla legătură 164
 — — — — tripla legătură 162
 — — cuplare 76, 463
 — — eliminare 168
Reacții endergonice 255, 265
 — exergonice 255
 — prototropice, (v. Prototropie) 94
Reactivitate, dublă 86 u.
 — a moleculelor organice, relații între struc-
 tură și, 18 u.
Reducere catalitică 164
 — chimică 163
Reductonă 197, 223
 Reformatski, reacția 108
 Reimer-Tiemann, reacția 332, 613
 Resacetofenonă 335, 336, 337
 Reserpina 985, 988, 989
 Resorcina 4, 41, 76
 Resorufină 737
 Reten 856
 Retină 874
 Retinol, v. Vitamina A
 Retronecină 993
 Retrorsină 996
 Ribită 270
 Ribitol 776
 Ribodesoză 249

- Riboflavină 277*, 776 u.
 Riboză 209, 241, 245, 268, 764
 Ribuloză 245, 257, 268
 Ricinidină 940
 Ricinină 940
 Rideliină 996, 997
 Robinson, esterul 252, 257
 Rodamine 536
 Rodanină 373, 659
 Rodinal, v. Citronelal 357
 Rodopsină 874
 Rodoxantină 869
 Rosanoff, sistemul 148, 239
 Roșu Congo 468
 — diamin-resistent F 469
 — indantren 545
 — indigo 652
 — neutral 519
 — para 475
 — Sirius 4B 470
 Rozanilină 529
 Rozinduline 520
 Rubrocianină 727
 Ruff, degradarea 236
 Rutină 688
- Sabina-cetonă 823
 Sabinen 823
 Sabinol 823, 824
 Safranal 808
 Safranină 519
 Salicil-aldehidă 332, 336
 Salicil-amidă 178
 Salicilat de fenil 177, 178
 Salicilat de metil 178
 Salicină 273
 Saligenină 273, 697
 Salipirină 672
 Salipurpol 338
 Salipurpozidă 338
 Salmină 425
 Salol, v. Salicilat de fenil
 Sambunigrină 112
 Santenă 843
 Santonină 849
 Sapogenină 912, 913
 Saponine 912
 Sarcosină 397, 407
 Sarsasapogenină 913
 Sarsasaponină 912
 Scatol 396, 409, 631
 Schardinger, dextrine 323
 Scilaren A 911
 Scilirozidă 911
 Scleroproteide 451
 Scleroproteine 418, 445
 Scindare acidă 71 u.
 — cetonică 71 u.
 — de oxid de carbon 80
- Scindare hidraminică 353, 958
 Scindarea racemicilor 129 u.
 Scopină 945, 953
 Scopolamină 945, 949
 Scopolină 949, 953
 Secalină 329
 Sedoheptuloză 248, 257, 268
 Seignette, sarea 118
 Selinen 848
 Semicarotinoză 863
 Semichinone 511 u.
 Semepevirină 988
 Senecionechină 996
 Separarea racemicilor 129
 Serii sterice 147 u., 149
 Serină 350, 364, 367, 368, 369, 371, 382*,
 389, 391*, 401, 424*
 Serotonină 637
 Sextet aromatic 586
 Sfingomieline 353
 Sfingosină 353
 Sidnone 675
 Silvan 592
 Silvestran 824
 Simpatină 361
 Singlet 558
 Sinigrină 274
 Sinistrină 328
 Sintani 194
 Sinteze asimetrice 135 u.
 — absolute 139
 — dien 168
 Siringenină 273, 313
 Siringidină 691
 Siringină 273, 313
 Sirius-rubin-rezistent BBL 473
 Sisteme cromofore cu conjugare $p-\pi$ 568
 — — ionice 570, 573
 — — neionice 581
 — — nesaturate 559
 — viniloge 98, 341
 Skraup, sinteza 342, 542, 717
 SN1 144, 145
 SN2 144
 Solanesol 859
 Sorbită 247, 248, 270
 Sorboză 248, 264, 271, 276
 Sovpren 924, 930
 Sparteină 998, 1000
 Spectre de absorbție 550 u.
 Squalen 857, 893
 Stahidrină 398
 Stahioză 247, 248, 292
 Stanoli 878
 Stenoli 878
 Sterochimie 128 u.
 —, a reacțiilor de adiție la dubla legătură
 164
 —, — — — — tripla legătură 162
 —, — — — — eliminare 168

- Steroide 875 u.
 Steroli 877 u.
 Stigmasterol 904
 Stilbazol 710
 Stilben 171
 Stilbenchinonă 484
 Stilbendiol 203
 Strecker, sinteza 371
 Streptidină 278
 Streptobiozamină 279
 Streptomycină 278 u.
 Streptoză 210, 278
 Stricnină 130, 988
 Strofantidină 910
 Structura moleculelor organice
 —, relații între tăria acizilor și bazelor și, 20
 —, — — reactivitate și, 18 u.
 Suberonă, v. Cicloheptanonă
 Substituție aromatică, electrofilă 27
 — — homolitică 44 u.
 — —, mecanismul orientării 31 u.
 — — nucleofilă 40 u., 704
 — —, orientarea 27 u.
 Succin-dialdehidă 597
 Sulfadiazină 462
 Sulfamide 461 u.
 Sulfanil-amidă 461
 Sulfanil-amide, v. Sulfamide
 Sulfatiazol 462, 659
 Sulfoftaleine 534
 Sulfurō-acizi 127
 Sumach 186
 Suprarenină, v. Adrenalină

 Tachisterol 891
 Talită 270
 Taloză 209, 242
 Tanant QE 194
 Tanigan extra B 194
 Tanin chinezesc 189
 — de hamamelis 189
 — turcesc 188
 Taninuri 185 u.
 — auxiliare 194
 — catechinice 186, 693
 — cationice 195
 — condensate 186
 — hidrolizabile 186
 — sintetice 193 u.
 Tartrazină 672
 Taurină 405
 Tautomeria 83 u.
 — azolilor 589, 657
 — benzoïdo-chinoidă 495 u.
 — carbostirilului 722
 — cetimino-enaminică 77
 — ceto-*cis-trans*-enolică 101
 — ceto-lactol 213
 — chinon-hidrazone—hidroxi-azo-derivați
 497 u.
 Tautomeria cotarninei 968
 — de trei carboni 110
 — esterilor β-cetonici 62 u.
 — fenil-metil-pirazolonei 671
 — hidroxi-pirimidinelor 749
 — imidazolilor 664
 — indoxilului 645
 — inel-catenă 103, 105, 206
 — izocarbostirilului 730
 — lactam-lactimă 86, 749, 756
 — naftazarinei 505
 — oxindolului 643
 — oxo-ciclică 103, 206
 — pirazolilor 670
 — pirometenelor 616 u.
 — tropolonelor 343 u.
 Tăbăcirea pielei 192
 Tb 1 363
 Tebaină 973, 974
 Tebeonă 363
 Teloidină 945
 Teobromină 762
 Teofilină 759, 762
 Teoria polarității alternante 28
 Terpenoide 800 u.
 Terpenoide monociclice 809
 Terpin 807, 811, 818, 828
 Terpinen 810, 816
 Terpineol 807, 811, 817, 828, 836
 Terpin-hidrat 818, 819
 Terpinolen 810
 Testosteronă 889, 902
 Tetraacetat de plumb 47
 Tetraacetil-etan 67
 Tetrabirină 986
 Tetrabrom-fenol 4
 Tetraclor-benzochinonă, v. Cloranil
 Tetraclor-pirol 611
 Tetrafenil-chino-dimetan 524
 Tetrahidro-carbazol 641
 Tetrahidro-carvonă 836
 Tetrahidro-furan 599
 Tetrahidroxi-chinonă 502
 Tetraiod-pirol 611
 Tetrametil-diamino-benzofenonă 363
 Tetrametil-diamino-duren 513
 Tetrametil-fructoză 281
 Tetrametil-glucoză 225, 281
 Tetrazaharide 292
 Tetrazine 736, 744
 Tetrazol 657, 676
 Tetrazoliu, săruri 677
 Tetril 459
 Tetrîte 220, 269
 Tetroze 207, 263
 Tetroxid de osmiu 167, 196
 Tiamină 753
 Tiazine 736 u.
 Tiazol 657, 659
 Tiazolidină 659

- Tiazolină** 659
Tillman, reactivul 509
Tiloză 310
Timină 750, 764
Timinoză 249
Tiocarbanilidă 646
Tiodiazol 657
Tiofan 606
Tiofen 602 u.
Tio-formamidă 659
Tioften 603 u.
Tioglucoză 274
Tioindigo 652
Tioindigoide 608
Tioindoxil 607, 652
Tiolen 604
Tionafte 607
Tiotolen 602
Tiramină 359, 395
Tireoglobulină 448
Tirosină 359, 364, 373, 374, 375, 382*, 391*, 395 **401**, 424*
Tirosol 396
Tiroxină 403, 448
Tocoferol 277*, 854
Tolidină 469
Tollens, soluția 222
Toluchinonă 482, 487*
Toluen 30, 31*, 34*
 — sulfinoclorură 143
Toxine 451
Transaminare 375, 393
Transaminază 393
Transferaze 793*
Transformare asimetrică 134
Transfructozilare, reacția 289
Transglucozilare 289
Transmetilare 406
Transparit 309
Transpozitia amino-alcoolilor 134
 — Beckmann 134
 — benzilică 107, 502, 752
 — Lobry de Bruyn-van Eckenstein 238, 263
 — pinenului 831
 — Wagner-Meerwein **836**
Trehaloză **282**
Treită 269
Treonină 364, 375, 389, 390, 391*, 424*
Treoză 209, 240, 241
Triaceton-amină 362
Triacetyl-benzen 56
Triazine 736, 743
Triazolii 657, 674
Tribrom-acetonă 90
Tribrom-fenol 3
Tribromfenol-brom 4
Triceto-hidrindren 76
Triciclen 833, 836
Trichinoli 502
Triclor-acetonă 7
Triclor-difenil-etan 7
Triclor-etenă 12
Triclor-purină 760
Triclor-trietil-amină 350
Trietanol-amină 349 u.
Trifenil-imidazol 662
Trigonelină 712
Trilon 383
Trimetil-aniliniu, nitrat 32
Trimetil-pirol 609
Trinitro-anilină, v. Picramidă
Trinitro-anisol 16
Trinitro-benzaldehidă 98
Trinitro-benzen 17
Trinitro-clorbenzen, v. și „Clorura de picril”
Trinitro-fenol, v. Acid picric
Trinitro-resorcină, v. Acid stiftic
Trioze 207, **243** u.
Tripaflavină 536
Triplă legătură, adiție la 162
 — —, formare 168
 — —, hidrogenare 163
Triplet 558
Tripsină 427, 781
Triptamină 395, 409, 637, 984
Triptifen 44, 494
Tripofan 365, 371, 373, 391*, 395, **408**, 424*, 631
Triptofol 396
Trizaharide 292 u.
Tropacocaină 951
Tropan 945 u.
Tropeine 946 u.
Tropidină 947, 948
Tropilidenă 340, 345
Tropiliu, ion 345
Tropină 945, 946 u.
Tropinonă 946, 948 u.
Tropolonă 339 u.
Troponă 345 u.
Truxiline 951
Tuian 822
Tuien 823
Tuionă 823 u.
Turicină 398
Tuyaplicină 339
Tyrocidină 416

Uleiuri eterice 800, 801*
Umbeliferonă 686
Uracil 745 u., **750**, 764
Uramil 757
Uree 392, 407 u.
 —, aducți cu 131
Uridină 765 u.
Uroporfirină 625

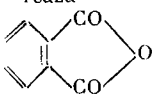
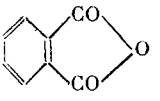
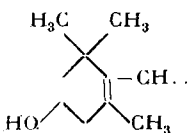
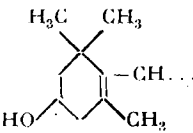
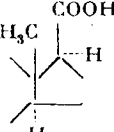
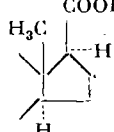
- Valero-lactonă 110, 122, 123
 Valină 364, 366, 368, 374, 396, 399, 424*, 982
 Valonce 186
 Vanilină 273, 311, 335 u.
 Van Slyke, metoda 386
 Vasopresină 416
 Veratrum-aldehidă 336, 968
 Verbenol 829
 Verbenonă 829
 Verde Bindschedler 508, 580
 — dimetil-fenilen 508
 — malachit 529
 — perlon rezistent BT 543
 Veronal 751
 Vesuvină 466
 Vetivazulenă 849
 Vetivonă 849
 Vinil-carbazol 654
 Vinil-chinuclidonă 958
 Vinil-diazometan 669
 Vinologie 54, 97, 341
 Vinil-piridină 711
 Vinil-pirolidonă 615
 Violantronă 547
 Violaxantină 869
 Violetul lui Doebner 527, 529
 — — Lauth 516, 518
 Virusuri 456
 Vjsoză 408 u.
 Vitamine 276 u., 277*
 Vitamină A 277*, 562*, 872 u.
 — antipelagroasă 277*, 712
 — B₁ 277*, 753
 — B₂, v. Riboflavină
 — B₆ 277*, 713
 — C, v. Acid ascorbic
 — D 277*, 890 u.
 — E, v. Tocoferol
 — H, v. Biotină
 — H' 462
 — K, v. Filochinonă
 — Viteză relativă 30 u.
 — Vulcanizare 291
 — Wagner-Meerwein, transpoziția 831, 836
 — Walden, inversia, v. Inversia Walden
 — Warburg, fermentul respirator 455
 — Weerman, degradare 236
 — Winstein, teoria 146
 — Wohl, degradarea 235
 — Wurster, amina 508, 511
 —, coloranți 511
 Xantenă 534, 694
 Xanthidrol 694
 Xantiliu, săruri 694
 Xantină 755, 758, 760 u.
 Xantin-oxidază 778
 Xantofile 265, 866 u.
 Xantogenat de celuloză 308
 Xantonă 177, 694
 Xantopterină 773
 Xantosină 765
 Xilan 245, 293, 326
 Xilită 270
 Xiloză 209, 228, 240 u., 245, 326, 330
 Xiluloză 245
 Yobirină 986
 Yohimban 984, 987
 Yohimbina 985
 Zaharoză 248, 265, 280, 281, 286, 289
 Zeaxantină 868
 Zeină 447
 Zimază 251
 Zingiberen 847

Responsabil de carte: Brădescu Jean
Tehnoredactor: Vasilescu Miliana
Corector responsabil: Vasilescu Constantin

*Dat în lucru: 01-08-58. Bun de tipar: 26-11-58. Hârtie semivelină de
65 gr/m², 70 × 100/16. Coli editoriale 84,28. Coli de tipar: 65. Comanda
P. U. 4522. A. 05802; E. 16786. Indicele de clasificare pentru
bibliotecile mari și mici 647.*

Tiparul executat la Intrepr. Poligrafică Nr. 3, B-dul 6 Martie Nr. 29
București—R.P.R.

E R A T Ă

Pagina	Rîndul	În loc de	Se va citi	Din vîna
39	7 jos	... ionul de nitroniu, NO^+	... ionul de nitroniu, NO_2^+	Editurii
103	formula din paranteze drepte, din mijlocul paginii	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \end{array} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{CO} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{C H}_3 \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{OH} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{H}_3\text{C} - \text{CO} \end{array}$	Tipograficii
125	11	uranic	furanic	"
193	în formula de jos	$x = 0 \dots$	$n = 0 \dots$	Editurii
237	2 jos	emarcată izotopi	marcată izotopic	Tipograficii
264	9	Acid DL-manonic \longrightarrow Acid D-manonic	Acid DL-manonic \longrightarrow Acid L-manonic	Editurii
270	13	pentru perechi	patru perechi	"
331	în legenda formulei	Gu = Acid D-glucopiruvic	Gu = Acid D-glucopiruronic	"
370	2 jos	$\xrightarrow{\text{OCl}_2}$	$\xrightarrow{\text{SOCl}_2}$	Tipograficii
381	7 jos, formula din dreapta	$\left. \begin{array}{l} \text{HN} - \text{COO} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{COO} \end{array} \right\} \text{Ba}$	$\left. \begin{array}{l} \text{HN} - \text{COO} \\ \\ \text{H}_2\text{C} - \text{COO} \end{array} \right\} \text{Ba}$	"
406	12	Homocisteina se regenerează	Homocisteina se metilează	Editurii
540	formula de jos, stînga			Tipograficii
587	1 jos	... NH prin pirol NH din pirol ...	Editurii
658	3 jos	... o-brom-benzofenonoximei o-nitro-benzofenonoximei ...	"
677	9, formula din stînga	$\text{H}_2\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}^+ \end{array}$	$\text{H}_2\text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{N} \\ \diagdown \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}^+ \end{array}$ (I)	Tipograficii
699	6	... fabricarea etil-benzenului dehidrogenarea etil-benzenului ...	Editurii
771	formula din stînga	$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ \\ \dots - \text{O} - \text{OR} \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ \\ \dots - \text{P} - \text{OR} \\ \\ \text{O} \end{array}$	"
868	17 jos, în formulă			Tipograficii
908	formula din dreapta sus			"