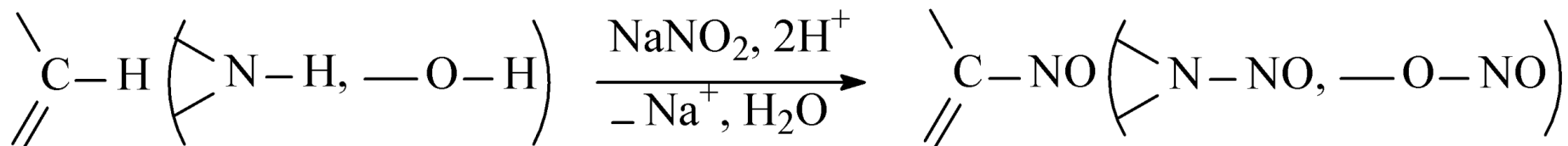


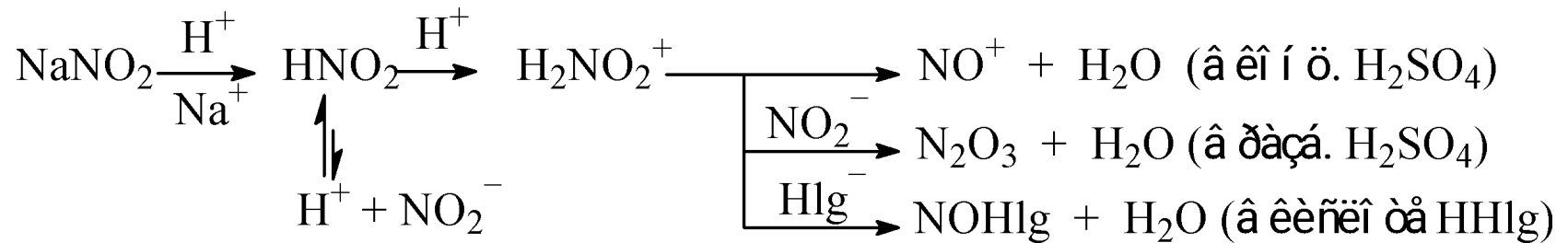
ПРОЦЕССЫ НИТРОЗИРОВАНИЯ И ОСНОВНЫЕ РЕАКЦИИ ДИАЗОСОЕДИНЕНИЙ



- Замещение атома водорода в молекуле органического соединения у атомов углерода, азота, кислорода на нитрозогруппу, называется, соответственно, **C-, N-, и O-нитрозированием**.
- Нитрозирование первичных аминов, с образованием солей диазония ($\text{R}-\text{N}^+\equiv\text{NX}^-$), называется **реакцией диазотирования**.
- **Диазотирование и нитрозирование являются быстрыми, необратимыми, экзотермическими и очень «капризными» процессами.**

Химизм нитрозирования

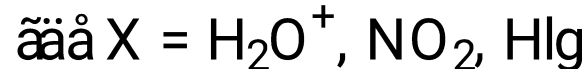
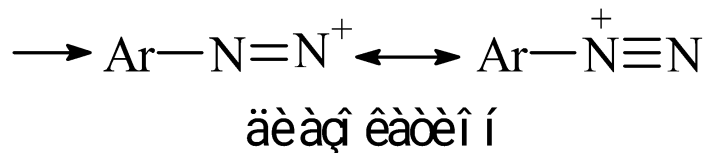
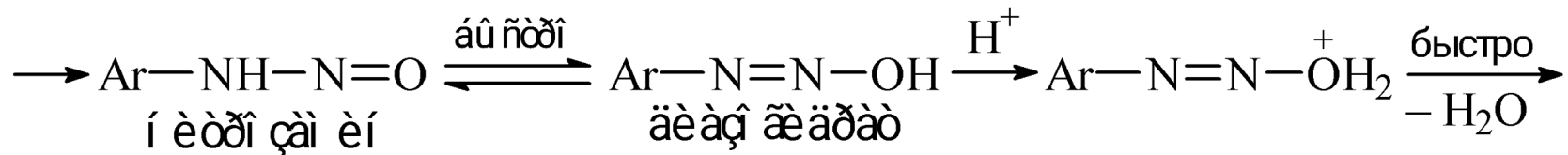
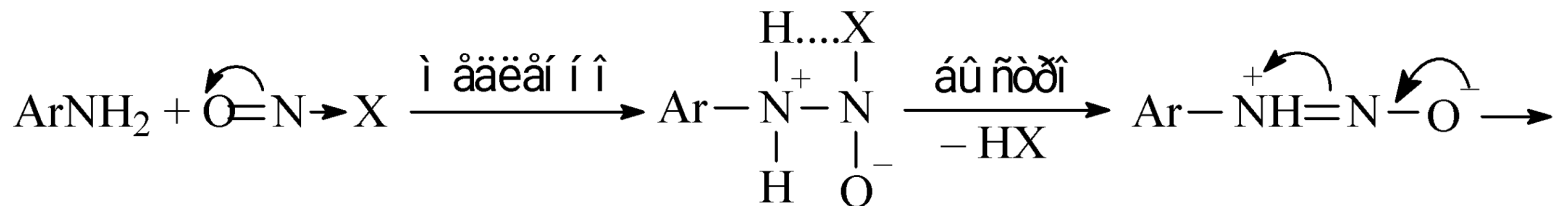
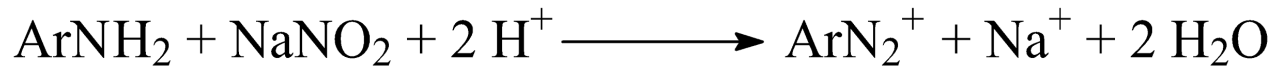
•Формально большинство процессов нитрозирования можно отнести к **реакциям электрофильного замещения**, т.к. нитрит натрия в кислой среде образует **электрофильные частицы**:



•Нитрит натрия с минеральными кислотами образует азотистую кислоту, которая протонируется с образованием активного **нитрозацидий-катиона** (H_2NO_2^+). В воде он гораздо быстрее реагирует с неорганическими анионами, чем с амином. При этом в **среде серной кислоты** в основном образуется **азотистый ангидрид** (N_2O_3), в **соляной кислоте** — **нитрозилхлорид** (NOCl), в **концентрированной H_2SO_4** заметные количества катиона нитрозония (NO^+), которые и нитрозируют субстрат.

Активность частиц уменьшается в ряду: $\text{NO}^+ > \text{NOCl} >$

Механизм реакции диазотирования



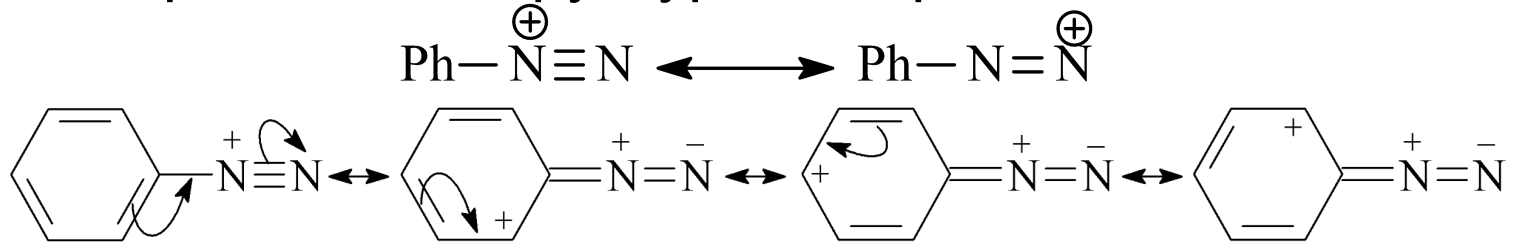
• **Лимитирующей стадией** процесса является **нитрозирование**, поэтому **скорость реакции зависит от рК_a амина и кислотности среды**. Реакция идет тем быстрее, чем в большей степени равновесие смещено в сторону свободного основания.



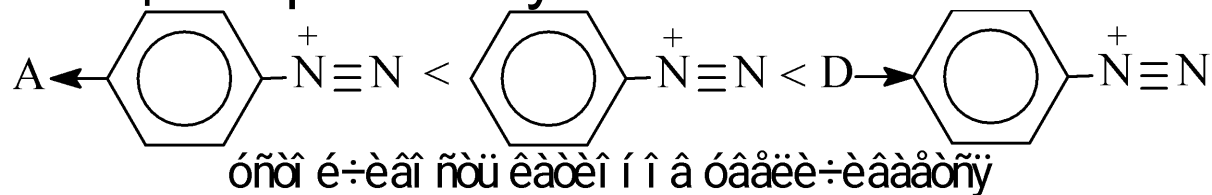
• **Различают арен- и алкандиазокатионы**

Соли арендиазония (ArN_2^+X^-)

• **относительно устойчивые и полностью диссоциированы** в водных растворах минеральных кислот при 0—10 °С. Это связывают с устойчивостью катиона, граничные структуры которого имеют вид:

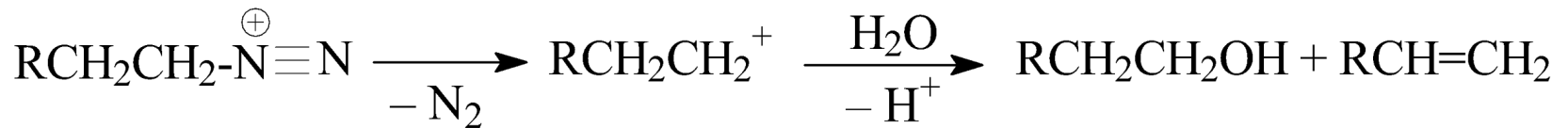


• электронодонорные заместители в *о*- и *п*-положениях участвуют в распределении положительного заряда и увеличивают устойчивость диазокатиона, а электроноакцепторные — уменьшают:



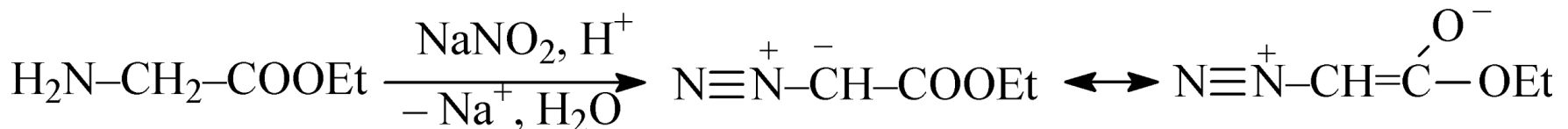
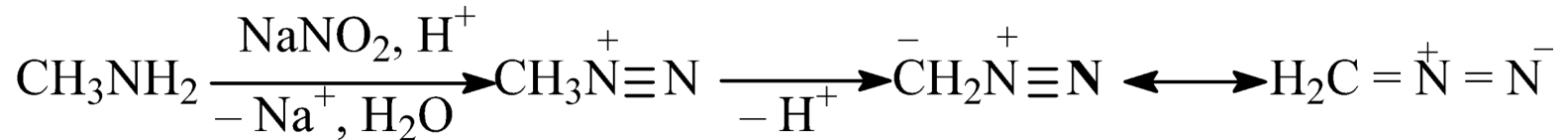
• в сухом кристаллическом состоянии при нагревании или ударе соли диазония иногда разлагаются со **взрывом**. При необходимости они могут быть **стабилизированы**.

Алифатические соли диазония (RN_2^+X^-)

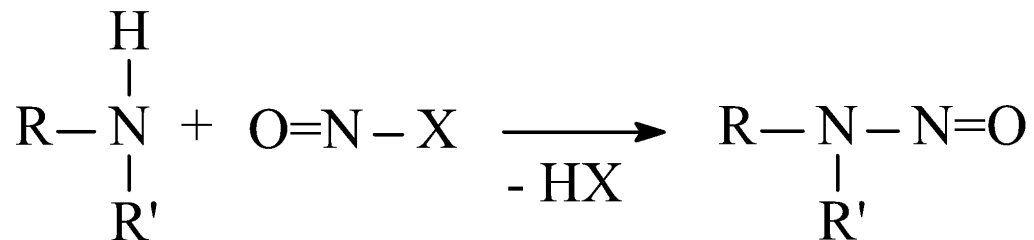


• **неустойчивые** (радикал плохо распределяет заряд), поэтому отщепляется азот, образуется карбокатион и далее спирт, алкен и другие стабильные продукты.

В случае метиламина и соединений с сильными электроноакцепторами в α -положение к аминогруппе, образуются **устойчивые алифатические биполярные ионы диазония** за счет отщепления протона от радикала. В качестве примеров приведены структуры диазометана и диазоуксусного эфира:



N-Нитрозирование вторичных аминов



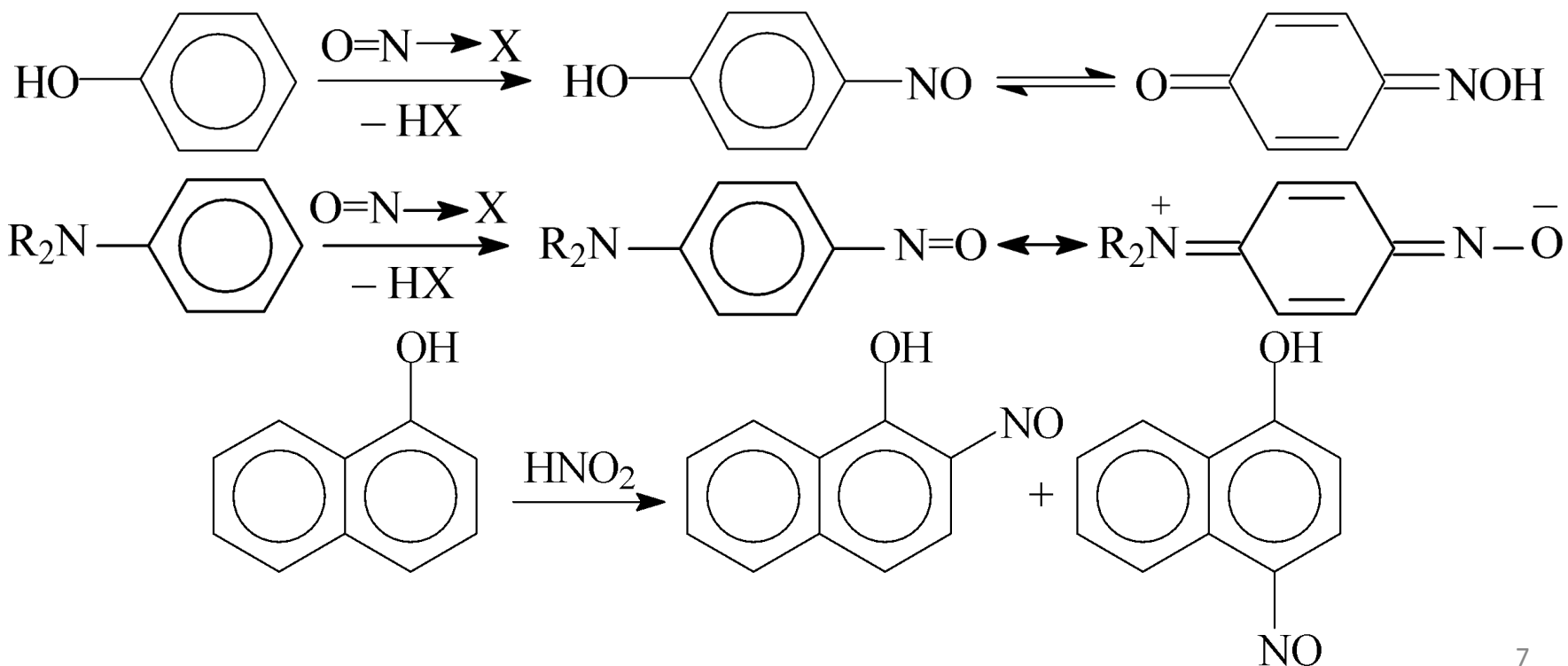
N-Нитрозамины — не могут изомеризоваться в диазогидрат. Это токсичные, неустойчивые соединения. Они разлагаются уже при комнатной температуре.

N-нитрозарилалкиламины могут изомеризоваться в *S*-нитрозосоединения (перегруппировка Фишера-Хеппа). Перегруппировка хорошо идет только под действием HCl. При этом образуются исключительно *пара*-замещенные производные бензола.



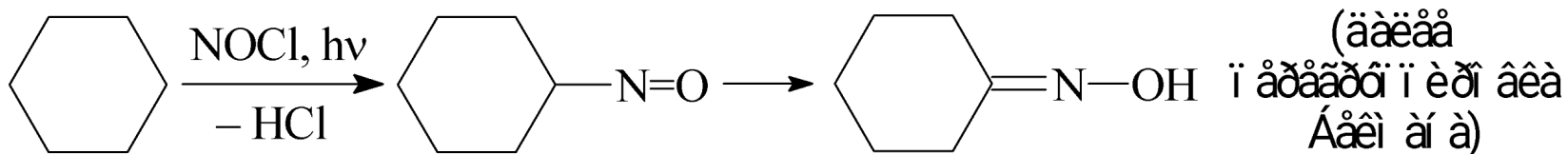
С-Нитрозирование аренов

- Механизм - электрофильного замещения (S_E).
- Нитрозируются только активированные арены: фенолы и N,N-диалкил амины (слабый E^+).
- Производные бензола в п-положение, нафталина – образуют смесь веществ.
- Продукты реакции интенсивно окрашены:



C-Нитрозирование алифатических соединений

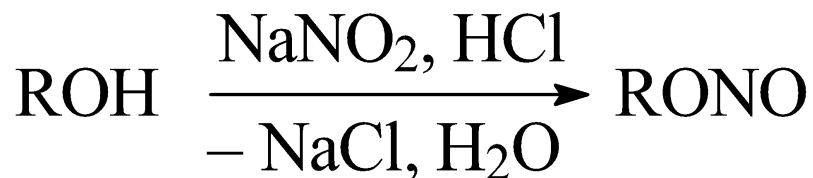
- идет по радикальному механизму (S_R);
- нитрозоалканы неустойчивы и легко перегруппировываются в изомерные оксимы (синтез лизина и ϵ -аминокапроновой кислоты):



O-

Нитрозирование

- осуществляют взаимодействием спирта с азотистой кислотой



Параметры процесса diazotирования. Температура

Обычно diazotирование ведут при температуре (0—5 °C).

При ее повышении:

- увеличивается скорость *разложения соли diaзония*;
- уменьшается *растворимость азотистой кислоты*;
- выделяются нитрозные газы (окислы азота).

В результате - уменьшается выход целевого продукта.

В случае устойчивого diazosоединения, процесс можно проводить при более высокой температуре, однако реакция **экзотермическая** и требует интенсивного отвода тепла.

Кислотность среды - определяется pK_b конкретного амина.

• **Дiazотирование ароматических аминов** ведут при $pH < 2$.

Избыток кислоты необходим для:

1) **растворения амина** в виде соли, т.к. свободный амин плохо растворим в воде, что затрудняет проведение реакции;

2) **стабилизации диазотирующих частиц** ($H_2NO_2^+$, NO^+ , $NOCl$, N_2O_3), которые при небольшой концентрации протона переходят в малоактивные и неактивные формы — свободную HNO_2 и NO_2^- ;

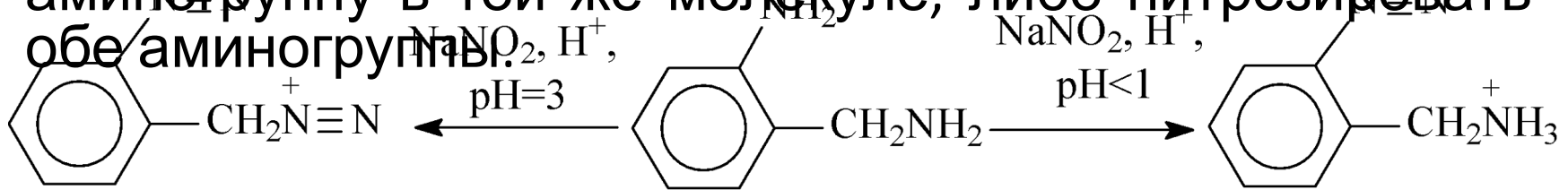
3) **стабилизация диазосоединения** в растворе, которое при небольшой концентрации протона переходит в диазогидрат;

4) **предотвращения реакции** образующейся соли **дiazония с исходным амином**, которая ведет к образованию побочного продукта — **дiazоаминосоединения** ($Ar-N=N-NH-Ar$).

Кислотность среды в случае алкиламинов и очень слабых оснований

• **Алифатические амины (сильные основания) в слишком кислой среде** образуют прочные соли, гидролиз которых подавлен избытком кислоты, **и не диазотируются**. Они реагируют лишь **при pH выше 3**.

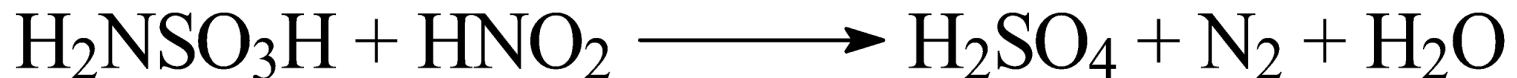
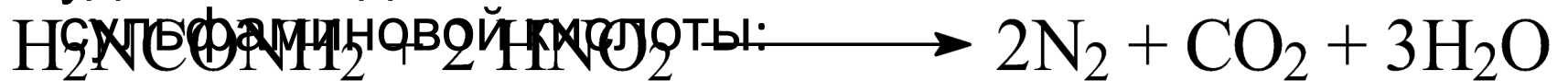
Это дает возможность диазотировать ароматический амин, не затрагивая алифатическую аминогруппу в той же молекуле, либо нитрозировать обе аминогруппы.



- **Очень слабые основания (2,4-динитроанилин)**, диазотируют нитрозилсерной кислотой, растворением амина и сухого NaNO₂ в 100 %-ой H₂SO₄.
- Обычно скорость процесса лимитируется скоростью отвода тепла реакции, а не оптимальной величиной pH.

Концентрация нитрита натрия в процессе диазотирования

- изменяется *в широких пределах до 20 %*.
- Нитрит натрия *не применяется в избытке*, т.к. реакция практически *количественная*. При правильно проведенном диазотировании сразу после окончания процесса реакционная масса должна давать слабую реакцию на азотистую кислоту (фиолетовое окрашивание иодкрахмальной бумаги).
- **Избыток азотистой кислоты** (неисчезающее темное окрашивание иодкрахмальной бумаги) удаляется добавлением мочевины или



Другие параметры процесса дiazотирования

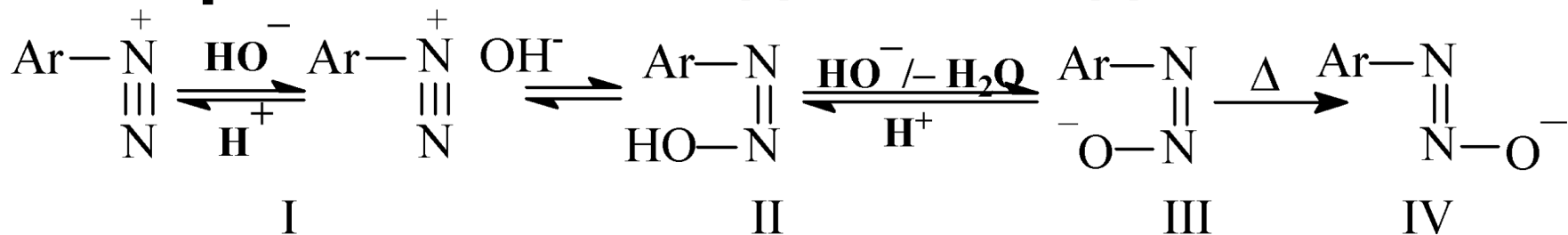
• **Перемешивание** реакционной массы должно быть **интенсивное**, поскольку выделяется большое количество тепла и требуется точное соотношение реагентов. Поэтому используются **быстроходные пропеллерные или турбинные мешалки**.

• **Порядок смешения реагентов** может быть разный. Обычно, к раствору амина в кислоте приливают раствор нитрита **со скоростью**, обеспечивающей поддержание заданной температуры.

• Амин, имеющий **кислотные группы** (SO_3H , COOH), обычно растворяют в воде, добавляя NaOH или Na_2CO_3 . При выливании раствора соли в кислоту образуется **мелкодисперсный осадок** и diaзотирование, несмотря на гетерогенность среды, проходит нацело.

• Как и при нитровании, **скорость ведения процесса diaзотирования** во многих случаях **регламентируется скоростью отвода тепла** реакции.

Кислотно-основные превращения ароматических диазосоединений



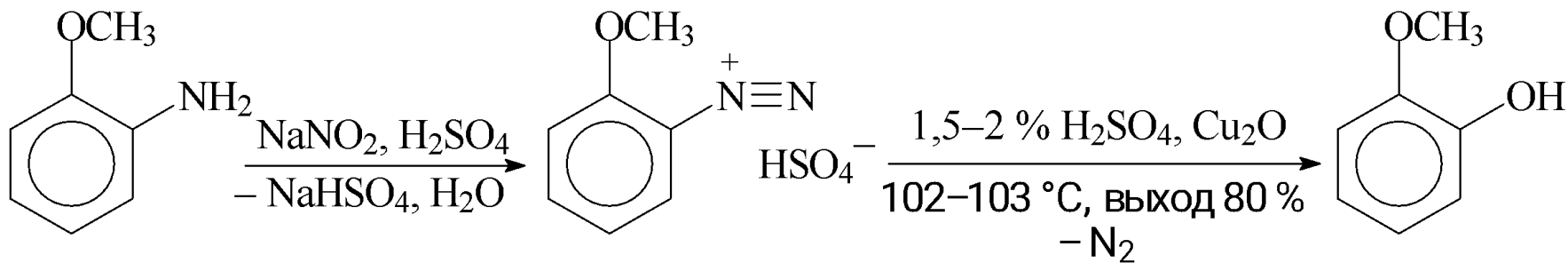
- Строение и свойства диазосоединений зависят от значения pH среды: катион diazonия (I) в водно-щелочной среде образует гидроксид diazonия, затем обратимо превращается в амфотерный *син*-диазогидрат (II) и в *син*-диазотат (III), который изомеризуется в *анти*-форму (IV).
- **Превращение анти-диазотата** в diaзоний катион сопровождается разложением и образованием побочных продуктов. Это необходимо учитывать при выборе условий хранения и реакций солей diazonия.
- Наибольшая стабильность и реакционная способность **соли diazonия** наблюдается в кислой среде, поэтому необходимо обеспечить минимальное время пребывания их в других средах.

РЕАКЦИИ ЗАМЕНЫ ДИАЗОНИЕВОЙ ГРУППЫ

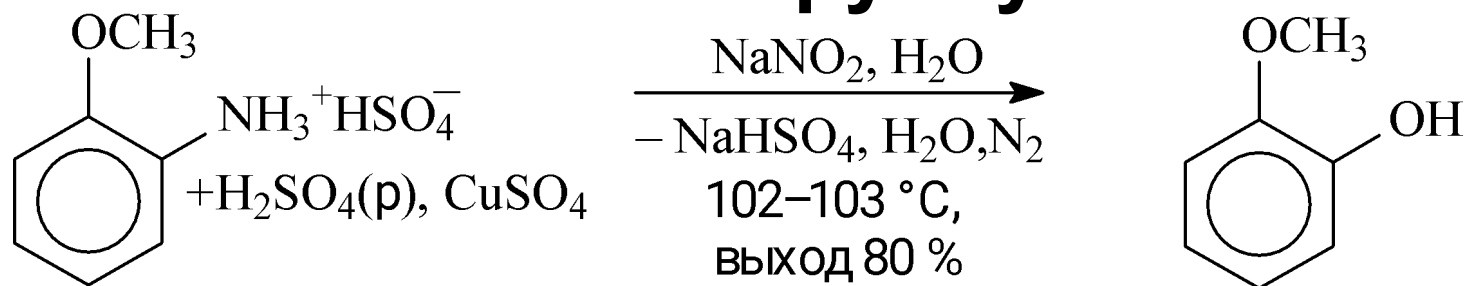
- Диазониевую группу можно заместить на гидроксил, галоген, циано-, нитро- и другие группы.
- Часть этих реакций представляет собой обычное нуклеофильное замещение и проходит по механизму S_N1 , другие протекают по гомолитическому механизму в присутствии соответствующих инициаторов.

Замещение диазогруппы на ОН-группу

- **Ведут в два этапа:** 1) *диазотируют* амин в разбавленной серной кислоте; 2) кислый раствор соли диазония *освобождают* от избытка азотистой кислоты и *кипятят*.
- Разложение диазосоединений всегда сопровождается образованием диазосмол, загрязняющих целевой продукт.
- Добавление Cu_2O с избытком $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ или CuSO_4 ускоряет процесс, увеличивает выход, понижает температуру, например, синтез *гваякола*:



Одноэтапное замещение диазогруппы на ОН-группу



• **Операции** диазотирования и разложения **можно совместить**, так как скорость разложения солей диазония (особенно в присутствии катализаторов) значительно больше скорости диазотирования.

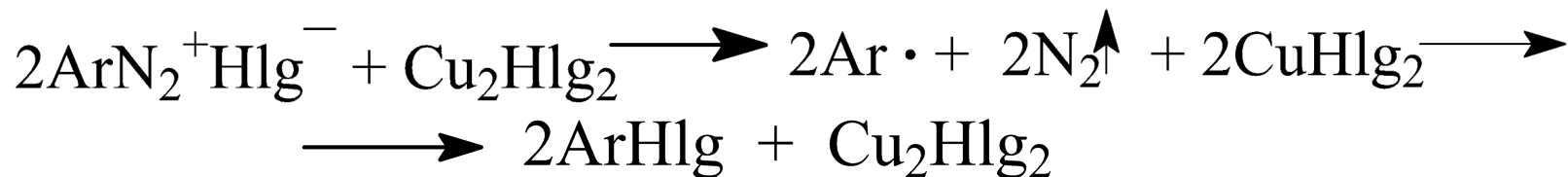
• При получении *гваякола* к кипящему раствору *o*-анизидина в разбавленной H₂SO₄ с CuSO₄ добавляют раствор NaNO₂ и через массу пропускают водяной пар для отгонки *гваякола*.

• **Достоинство** метода — короткая аппаратная схема и малые энергетические затраты. **Недостатки** — трудность регулирования процесса, большое пено- и смолообразование, выделение окислов азота.

Замена диазогруппы на галоген и другие группы (реакция Зандмейера-Гаттермана)

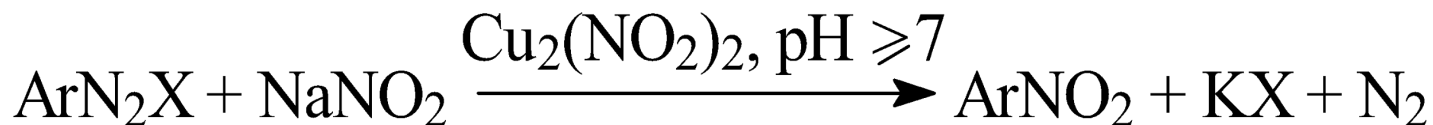
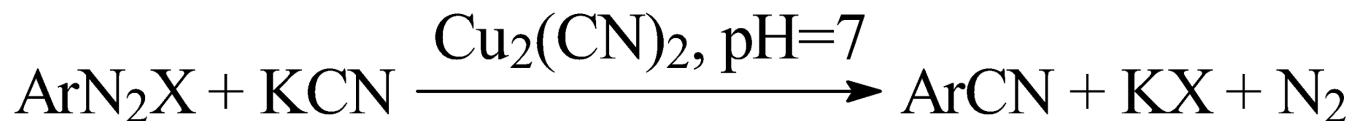


- Целевой продукт получается с высоким выходом.
- *Побочные продукты* - гидроксисоединения.
- Считают, что механизм - радикальный. Галогенид меди (I) регенерируется и служит катализатором:



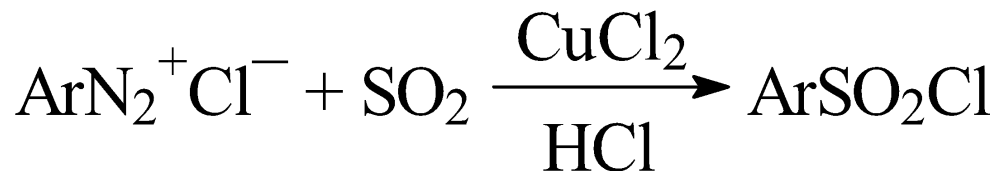
- По методу **Зандмейера** раствор соли диазония обрабатывают хлоридом или бромидом меди (I) при 0—5 °С.
- По методу **Гаттермана** — используют медь с HCl или HBr при температуре около 50 °С, однако выходы продукта ниже и порошок меди должен быть свежеприготовленным (водный раствор CuSO₄ + цинковая пыль). Имеются и другие модификации этого метода.

Реакция Зандмейра

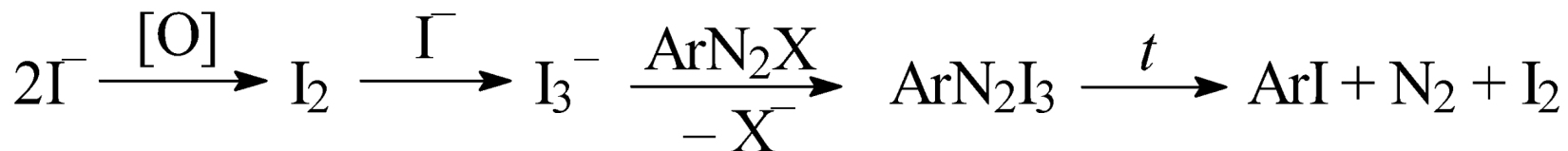
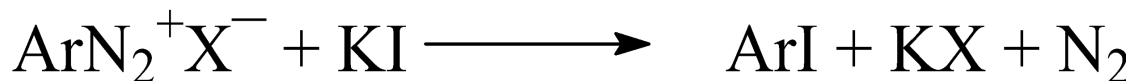


• При замене диазониевой группы на **циано- и нитро-**группу необходимо поддерживать *нейтральную среду или щелочную среду*.

• Для замены диазогруппы на **сульфохлоридную**, соли диазония обрабатывают *диоксидом серы* в присутствии хлорида меди (II):

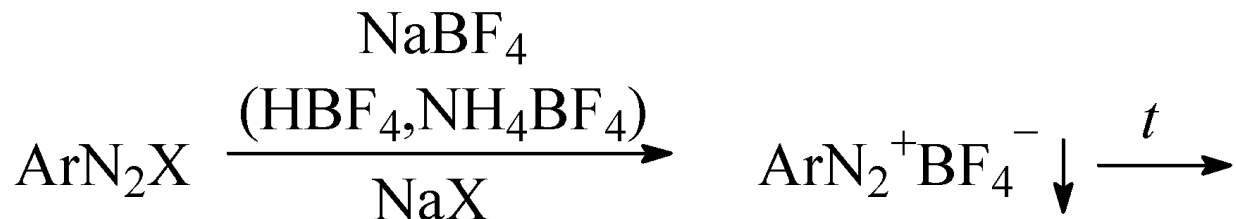


Замена диазогруппы *на иод*



- Реакцию осуществляют **солями иода** в отсутствие катализатора и с хорошими выходами.
- По-видимому, под действием окислителей иодид-ион превращается в иод, который с иодид-ионом образует I_3^- . Это подтверждается выделением солей $\text{ArN}_2^+ \text{I}_3^-$, которые при стоянии превращаются в продукты реакции.
- Исследователи не исключают и свободнорадикальный механизм.

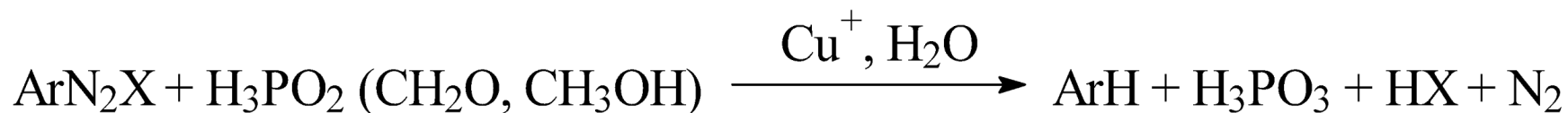
Замена диазогруппы на фтор (реакция Шимана)



- К растворам солей диазония добавляют холодный водный раствор NaBF_4 , HBF_4 или NH_4BF_4 . Выпавший осадок высушивают и сухую соль $\text{ArN}_2^+\text{BF}_4^-$ нагревают.
- Борфториды арилдиазония разлагаются с высокими выходами целевого продукта.
- Реакция идет по механизму S_N1 , промежуточным продуктом является фенил-катион.

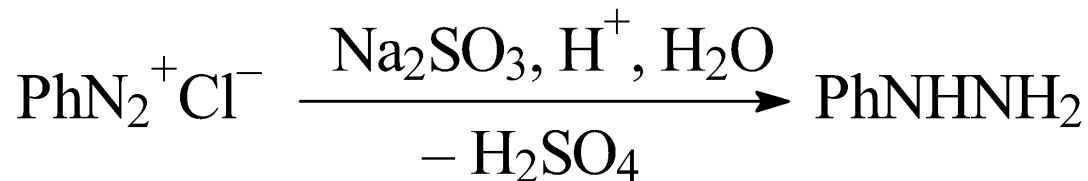
Гидридное замещение диазониевой группы

— метод удаления аминогруппы из ароматического кольца. Используется фосфорноватистая кислота (H_3PO_2) и другие восстановители (формальдегид, метанол):

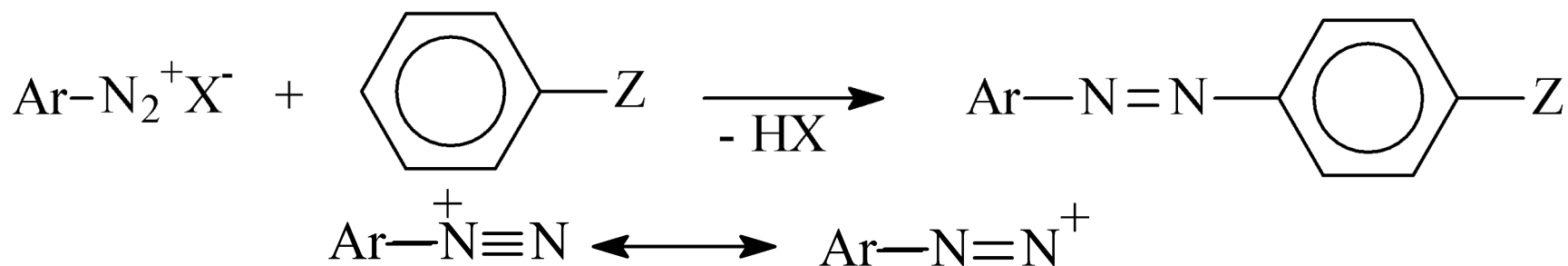


Восстановление солей диазония

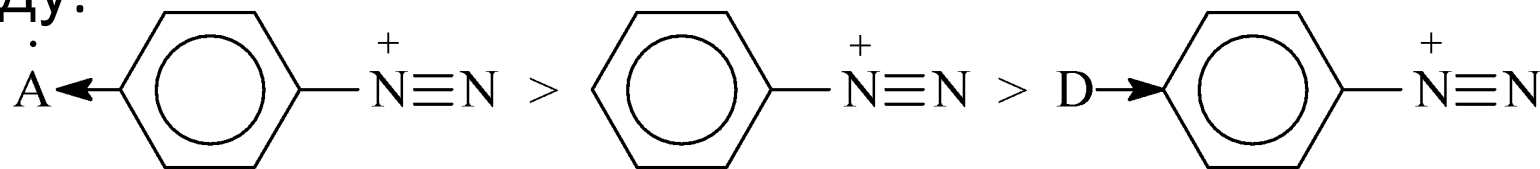
— Используют сернистую кислоту и ее соли, цинк в кислой среде, боргидрид натрия в ДМФА и др. методы. Образуются **монозамещенные гидразины**:



Реакция азосочетания



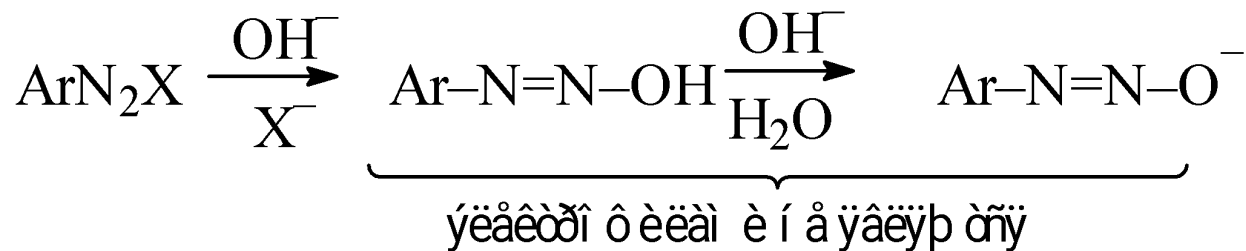
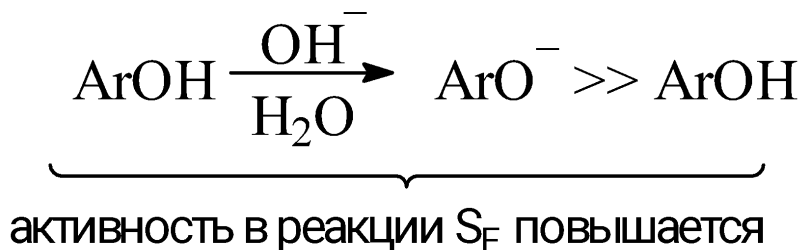
- Азосочетание с аренами идет по механизму S_E .
- Электрофилом (дiazосоставляющей) является диазокатион.
- Diazосоставляющей - чаще всего фенолы и амины. Реакцию ведут при температуре 0—25 °С, поэтому реагируют только **активированные арены**.
- Активность электрофильных частиц уменьшается в ряду:



A – электроноакцептор; D – электронодонор

Азосочетание с фенолами и нафтолами

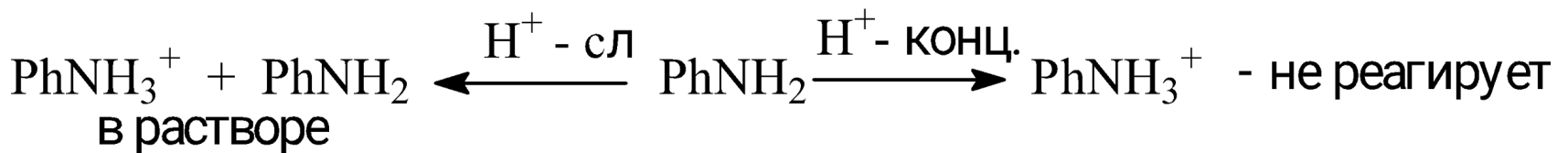
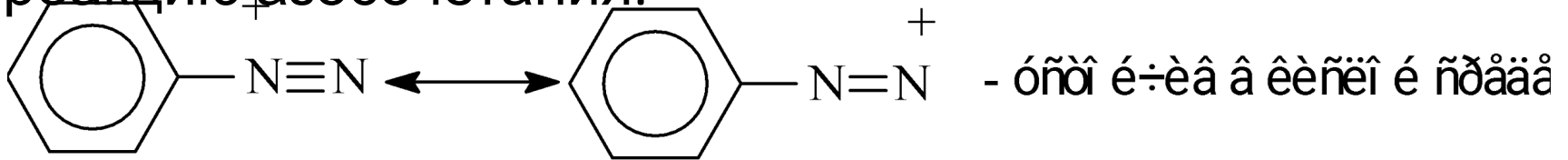
- чаще всего проводят в слабощелочной среде (растворы соды, ацетата натрия), в которой они хорошо растворяются и находятся в активной фенолятной форме.
- Сильнощелочные растворы переводят соли диазония в неактивные формы (диазогидрат и диазотат):



Азосочетание с аминами

• Ведут в **слабокислой среде** (разбавленная уксусная кислота): амины растворяются, и значительная часть их находится в активной форме, а соли диазония устойчивы.

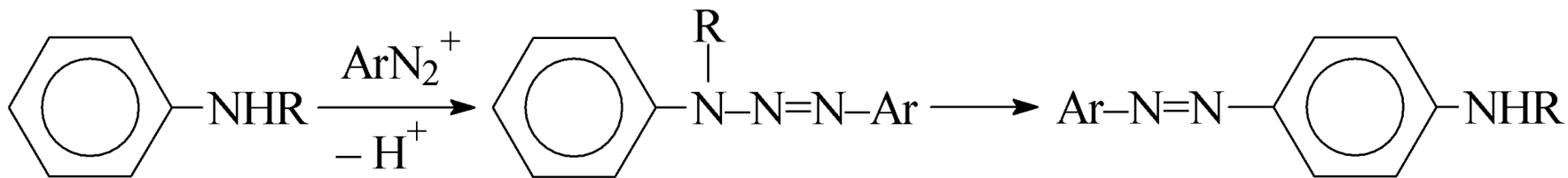
• Сильнокислая среда недопустима, т.к. группа NH_3^+ является акцептором электронов и дезактивирует ароматическое ядро. Соли аминов не вступают в реакцию азосочетания.



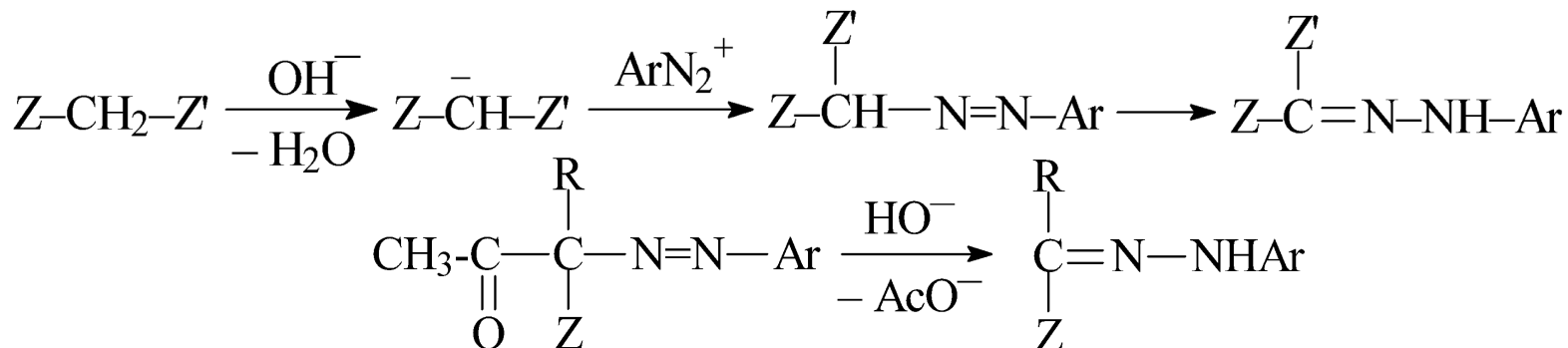
• Реакция проходит практически нацело. Продукт реакции, как правило, **нерастворим** и **окрашены**

Азосочетание с первичными и вторичными аминами

- В случае первичных и вторичных аминов электрофилы **атакуют и атом азота**.
- Чтобы избежать этого поддерживают строго определенную величину **pH среды**.
- Образующиеся при этом диазоаминосоединения (арилтриазены) в ряде случаев **изомеризуются** в С-азосоединения:



Сочетание солей диазония с алифатическими азосоставляющими



- лишь с соединениями **общей формулы $\text{Z-CH}_2\text{-Z}'$** или **$\text{Z}'\text{-CHR-Z}$** , где Z и Z' ацильные, карбоксильные и др. электроноакцепторные заместители;
- вероятный **механизм S_E1** ;
- **азосоединение неустойчиво и изомеризуется в гидразон**; соединения типа $\text{Z}'\text{-CHR-Z}$ отщепляют одну из Z групп (особенно, если это ацил или карбоксил);
- при наличии ацильной и карбоксильной групп преимущественно отщепляется карбоксильная.
- при отсутствии ацильных и карбоксильных групп в молекуле алифатического субстрата азосоединение сохраняется.