

CURS XI

II.3. AMINE 1

II.3.1. Clasificarea si nomenclatura 1

II.3.2. Structura de baza 2

II.3.3. Metode de obtinere a aminelor 2

II.3.3.1. Aminarea compusilor halogenati 2

II.3.3.1.1. Amine alifaticе 2

II.3.3.1.2. Amine aromatice 4

II.3.3.2. Aminarea fenolilor. Reactii Bucherer 5

II.3.3.3. Aminarea prin reducere 6

II.3.3.3.1. Aminarea reductiva a nitroderivatilor aromatici 6

II.3.3.3.2. Alte aminari reductive 10

II.3.3.4. Degradarea Hofmann a amidelor 12

II.3.4. Proprietati fizice si spectrale 13

II.3.5. Reactivitatea aminelor 14

II.3.5.1. Caracterul acido-bazic 14

II.3.5.2. Reactivitatea ca nucleofilicitate fata de gruparea carbonil 17

II.3.5.2.1. N-acilarea 17

II.3.5.2.2. Nucleofilicitatea fata de compusi carbonilici si analogi iminici 18

II.3.5.3. Nucleofilicitate fata de alcooli si compusi halogenati 19

II.3.5.4. Nucleofilicitatea fata de alchine 20

II.3.5.5. Reactia de diazotare si aplicatii 20

II.3.5.5.1. Aplicatii. Gruparea diazoniu ca grupa fugace in reactii SN_1 -Ar 22

II.3.5.5.2. Aplicatii. Gruparea diazoniu ca grupa fugace in reactii S.R. 24

II.3.5.5.3. Sarurile de diazoniu ca agenti electrophili in reactii S.E. aromatice 25

Modificarile ulterioare asupra continutului, operate de catre autor, nu fac obiectul vreunei notificari prealabile.

II.3. AMINE

Definitie: compusi organici care contin **gruparea functionala monovalenta amino $-NH_2$** (Curs 1, pag. 13); pot fi considerati ca **derivand de la amoniac prin inlocuirea succesiva a atomilor de hidrogen ai acestuia cu cate un radical organic hidrocarbonat generand amine primare, secundare si tertiare.**

II.3.1. Clasificarea si nomenclatura

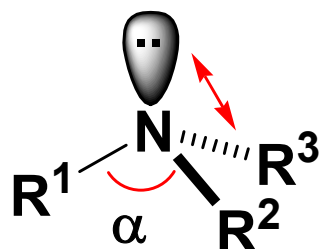
$R-NH_2$ Amine primare	R^1-NH-R^2 ($R^1 = R^2, R^1 \neq R^2$) Amine secundare	$R^1-NR^2-R^3$ ($R^1 = R^2 = R^3, R^1 \neq R^2 \neq R^3$ etc.) Amine tertiare
$CH_3-CH_2-NH_2$ Aminoetan (I.U.P.A.C.) Etilamina Et- NH_2 Amina <i>alifatica</i>	$CH_3-CH_2-NH-CH_3$ Etilmetilamina (I.U.P.A.C.) Amina <i>alifatica</i> Et-NH-Me	$(CH_3-CH_2)_3N$ Trietilamina (I.U.P.A.C.) Et ₃ N Amina <i>alifatica</i>
$C_6H_5-NH_2$ Aminobenzen (I.U.P.A.C.) Fenilamina, Anilina Ph- NH_2 Amina <i>aromatica</i>	$C_6H_5-NH-C_6H_5$ Difenilamina (I.U.P.A.C.) Amina <i>aromatica</i> Ph ₂ NH	$\begin{matrix} 1 & 2 & 3 & 4 \\ CH_3-CH-CH_2-CH_3 \\ \\ N(CH_3)_2 \end{matrix}$ 2-Dimetilaminobutan (I.U.P.A.C.) (s-Bu)-N(Me) ₂
$H_2N-CH_2-CH_2-NH_2$ 1,2-Diaminoetan (I.U.P.A.C.) Etilendiamina Diamina <i>alifatica</i>	$C_6H_5-NH-CH_3$ Fenilmetilamina (I.U.P.A.C.) N-metilanilina Ph-NH-Me Amina <i>secundara mixta</i>	$C_6H_5N(CH_3)_2$ Fenildimetilamina (I.U.P.A.C.) N,N-dimetilanilina Ph-N(Me) ₂ Amina <i>tertiara mixta</i>

In cazul in care pe un radical hidrocarbonat se afla grefate si alte functiuni organice, *cele oxigenate* (COOH > C=O > -OH) au *prioritate de citare* fata de *functiunea monovalenta amino*, de exemplu:



II.3.2. Structura de baza

Geometria de baza a moleculelor aminice este cea **tetraedrica**, cu atomul de azot hibridizat sp^3 .

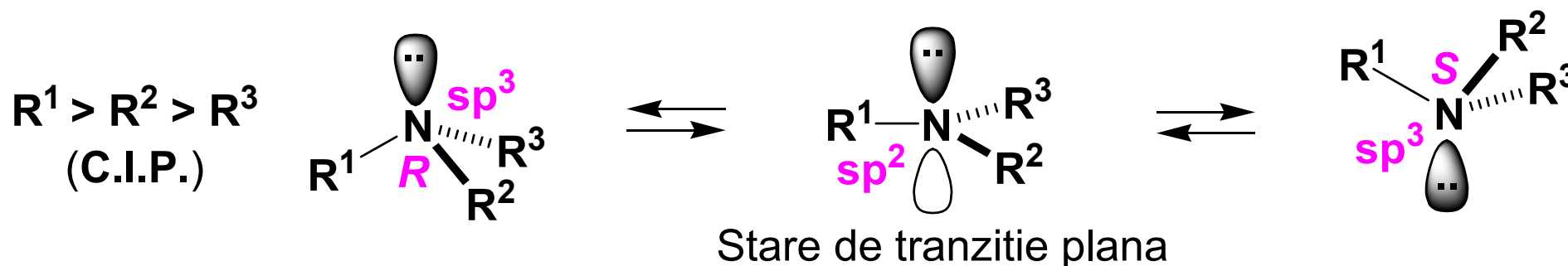


α : **107°** daca $R^1 = R^2 = R^3 = H$ (NH_3 , amoniac)

(vezi teoria VSEPR, Curs 1, 4.5., pag. 42, 43)

> 110° in amine terțiare din cauza *repulsiei sterice*

Aminele prezinta o **mare instabilitate configurationala** ceea ce, in cazul aminelor chirale ($R^1 \neq R^2 \neq R^3$), se manifesta prin **interconversia rapida**, la temperatura ambianta, a unui **enantiomer** in **celalalt**.



Fenomenul se numeste **INVERSIE PIRAMIDALA** (e.g. in cazul amoniacului au loc 10^6 inversii / minut !!).

II.3.3. Metode de obtinere a aminelor

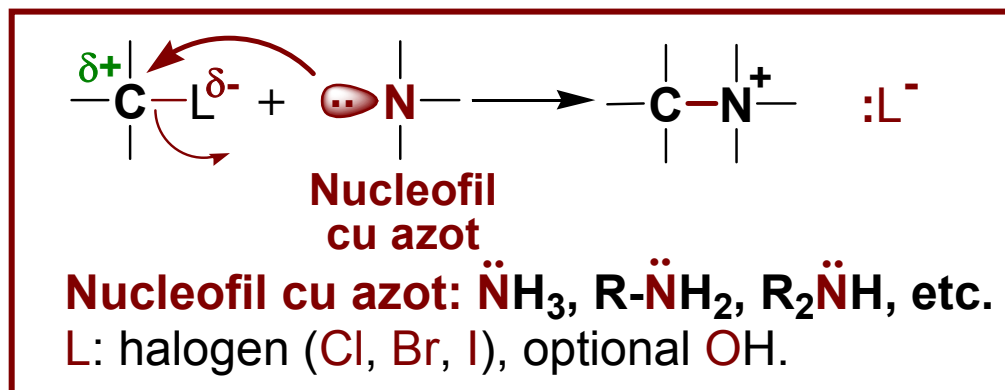
II.3.3.1. Aminarea compusilor halogenati

Consta in **Substitua Nucleofila** a halogenului din compusii halogenati.

TERMINOLOGIE: reactie denumita si **amonoliza** (nucleofil este amoniacul), **aminoliza** (nucleofilul este o alta amina) sau prin termenul cel mai general, **aminare**.

II.3.3.1.1. Amine alifaticе

Se obtin dupa schema generala a reactiilor **SN** in care **nucleofilul nu are sarcina** (Curs 9, II.1.5.1., pag. 17):

**METODA HOFMANN**

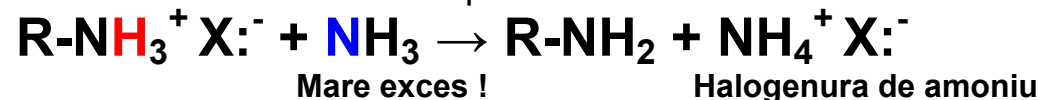
Metoda clasica de obtinere a aminelor alifaticе prin *N*-alchilarea amoniacului cu compusi halogenati cu reactivitate marita sau normala (Curs 9, II.1.5., pag. 16) de obicei prin **mecanism $\text{S}_{\text{N}}2$** la incalzire (Δ si, uneori, la presiune):

Are loc in **doua etape distincte**:

- **Substitutia nucleofila** a halogenului:

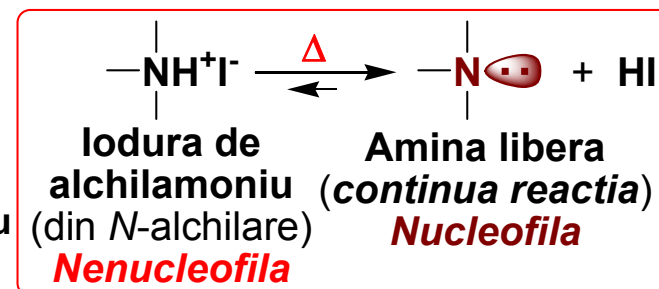
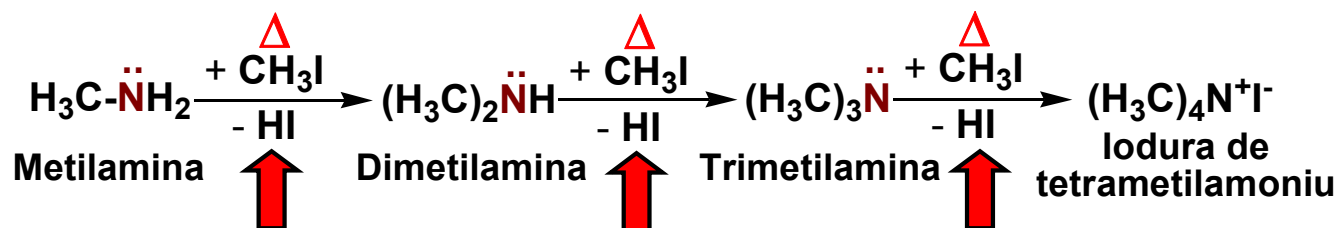


- **Eliberarea aminei libere** din sarea ei de alchilamoniu printr-o reactie **acid-baza**:



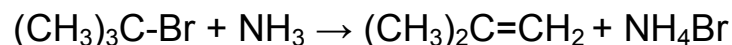
Nota 1: daca **amoniacul este in mare exces**, reactia se opreste in faza de monoalchilare, rezultand **amina primara**.

Nota 2: daca **compusul halogenat este in mare exces**, reactia continua identic pana la **obtinerea halogenurilor cuaternare de amoniu**, de exemplu:

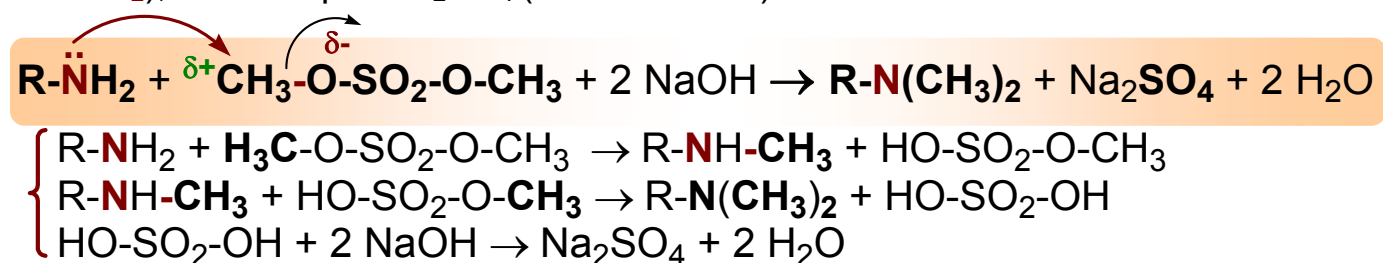


Nota 3: in **cazul intermediar**, acela in care **nici una dintre componente nu este in mare exces** (R-X sau NH₃) se formeaza amestecuri de amine foarte dificil de separat si metoda nu mai este atractiva.

Nota 4: cele mai bune rezultate se obtin in cazul utilizarii ca **agenti de N-alchilare a compusilor halogenati primari** (**mecanism SN₂**); in cazul compusilor **halogenati tertiar**, la incalzire, poate deveni **concurenta reactia de Eliminare E-1** (Curs 9, II.1.1., pag. 11) de exemplu:



Nota 5: se pot utiliza si **alti agenti de N-alchilare**, mai ieftini, de exemplu **sulfatii de alchil** (Curs 10, II.2.1.4.2.3., pag. 16, **mecanism SN₂**), de exemplu Me₂SO₄ (dimetilsulfatul):

(Me)₂SO₄

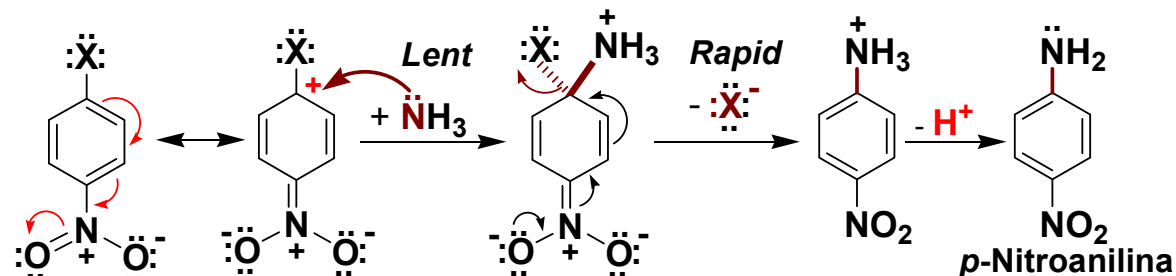
II.3.3.1.2. Amine aromatice (vezi si Curs 9, II.1.5.1.6. si pag. 30)

A) Aminarea **compusilor halogenati aromatici cu reactivitate scazuta** in prezenta **catalitica a Cu fin divizat**:



- viteza de reactie creste in ordinea **Cl < Br < I** odata cu **cresterea polarizabilitatii** electronilor neparticipanti ai atomului de halogen care devine astfel tot mai complexabil, in starea de tranzitie, de catre Cu.

B) Aminarea compusilor halogenati aromatici in care **legatura C^{sp2}-X este labilizata** de catre **grupari cu efecte electronoatragatoare (-I, -E)** plasate in **pozitiile orto / para** (**mecanism SN₂Ar** via complex Jackson – Meisenheimer):



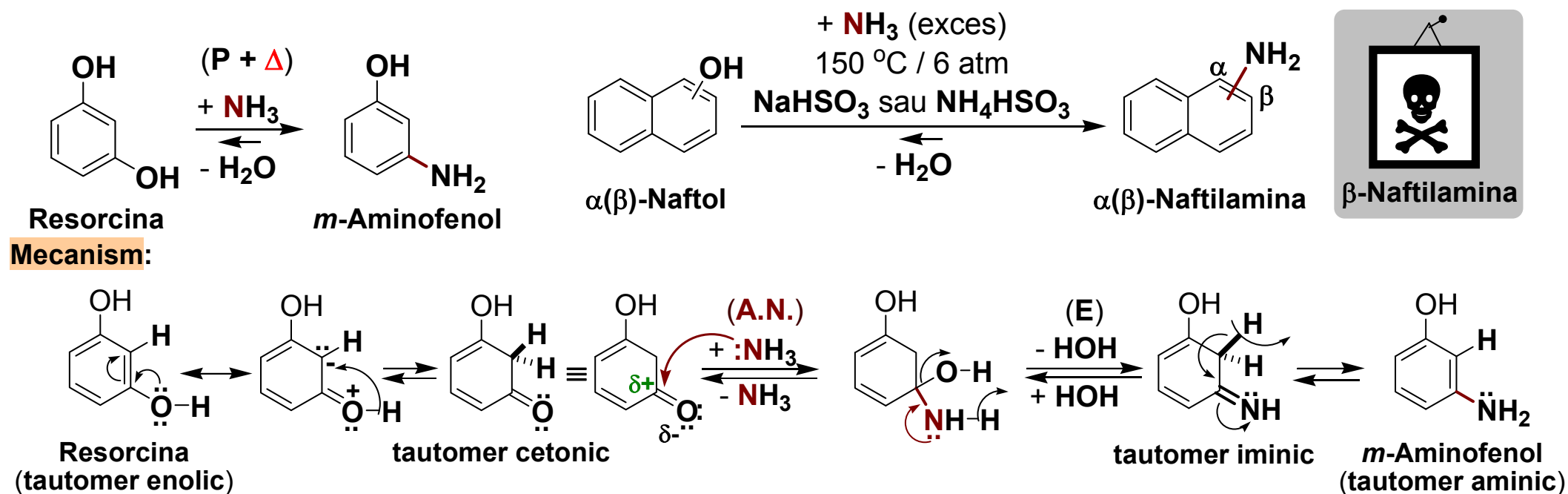
- in aceste sinteze, **amoniacul poate fi inlocuit** cu alti **nucleofili cu azot, amine alifaticе sau aromaticе**.

C) Aminarea prin mecanism E-1cB aplicata asupra compusilor halogentai aromatici cu reactivitate scazuta (Curs 9, II.1.5.1.6.1. pag. 29, 30).

II.3.3.2. Aminarea fenolilor. Reactii Bucherer

Fenolii pot fi transformati in **amine aromatice** prin aminare cu exces de amoniac sau amine primare.

Deoarece **meccanismul reactiei consta in Aditia Nucleofila** a amoniacului urmata de **Eliminare** la **tautomerul cetonic** al fenolului (Curs 10, II.2.2.3., pag. 27, 28) reactia este de interes industrial in cazul polifenolilor si cel al naftolilor:



Nota 1: in cazul fenolului ca atare, proportia de tautomer cetonic este foarte mica si conditiile de reactie sunt cele mai dure (totusi, de interes industrial...). (Despre tautomeria amino-iminica vezi si Curs 8, I.1.5.2.2.4., pag. 15).

Nota 2: cu cat poate fi generat mai usor tautomerul cetonic, conditiile de reactie devin tot mai accesibile.

Nota 3: sunt procese de echilibru, excesul de amoniac deplasand procesul inspre obtinerea aminei cu randamente mari; procesul invers („hidroxilarea aminei aromatice”) este, de asemenea, de interes industrial.

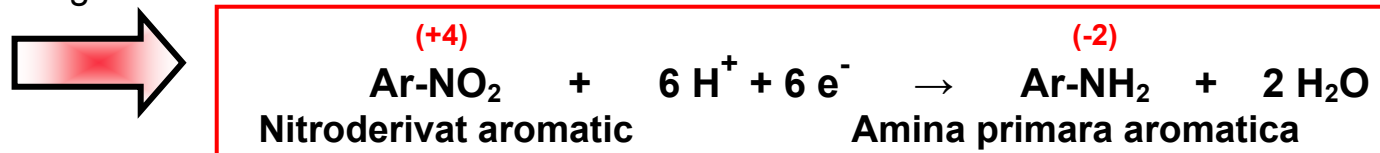
Nota 4: efectul catalitic, esential, al ionului bisulfid (HSO_3^-) este restrans la seria naftolilor.

II.3.3.3. Aminarea prin reducere

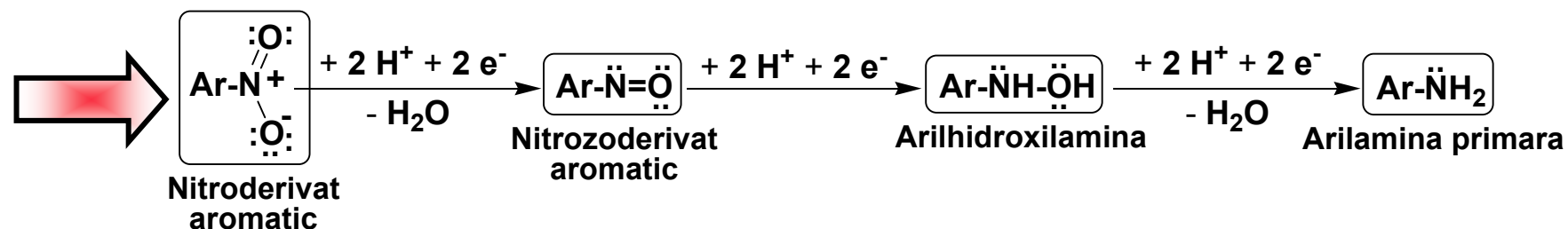
II.3.3.3.1. Aminarea reductiva a nitroderivatilor aromatici

Cuprinde o gama foarte variata de metode, marea majoritate fiind de interes industrial major datorita randamentelor mari. **Materiile prime sunt, totdeauna, nitroderivatii aromatici (Ar-NO₂) obtinuti la randul lor, prin nitrare.**

Stoichiometria generala a reactiei este:



Intermediarii esentiali in proces sunt:

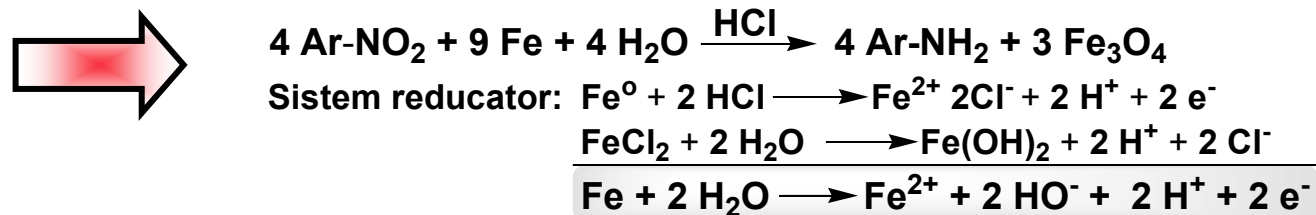


In general, **intermediarii prezinta interes mai scazut sau, in functie de natura restului Ar, nu sunt izolabili.**

VARIANTE DE EFECTUARE A AMINARII REDUCTIVE A NITRODERIVATILOR AROMATICI

METODA BECHAMP de interes industrial

Decurge dupa ecuatia stoichiometrica:

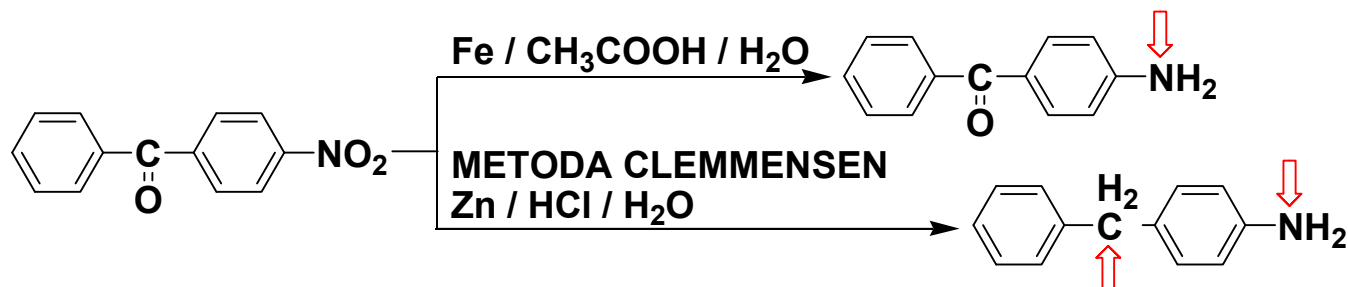


Nota 1: are loc in mediu apos, la pH slab acid, la 80 – 100 °C, cu randamente mari (80 – 100%).

Nota 2: in afara de HCl, mediul slab acid poate fi realizat si cu H₂SO₄, CH₃COOH, etc.

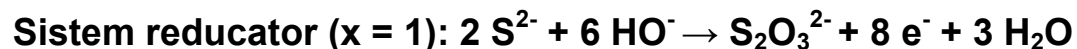
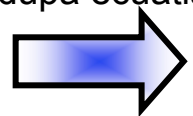
Nota 3: sursa de electroni este Fe iar cea de H⁺ apa si **nu HCl**.

Metoda Béchamp este **chemoselectiva**, in cazul compusilor polifunctionali: **doar grupele nitro sunt reduse**, de exemplu:



REDUCEREA SULFALCALINA de interes industrial

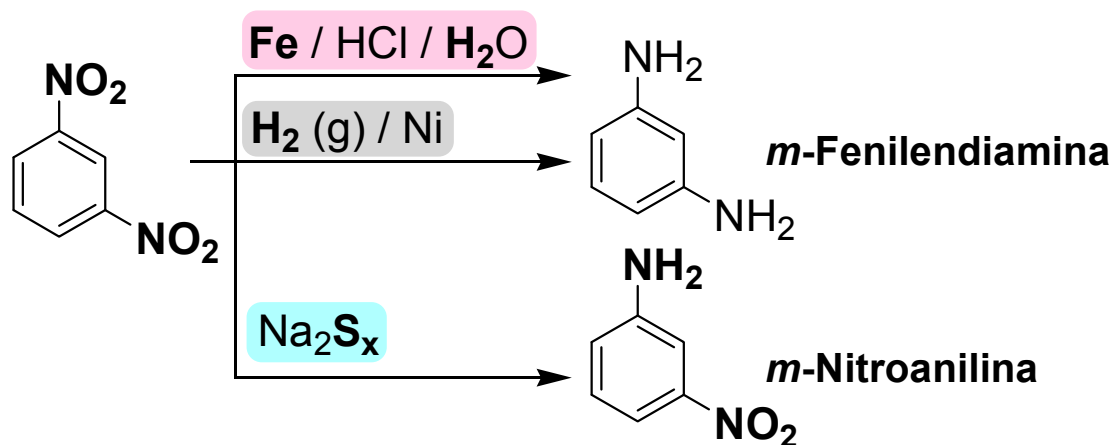
Decurge dupa ecuatia stoichiometrica:



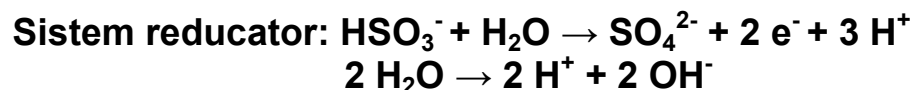
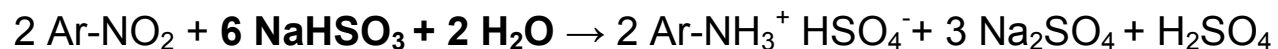
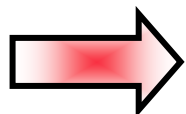
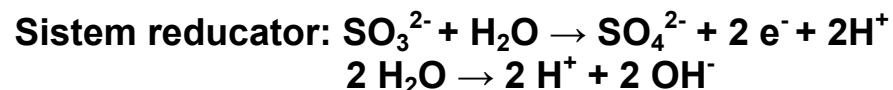
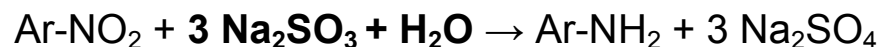
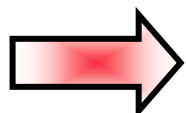
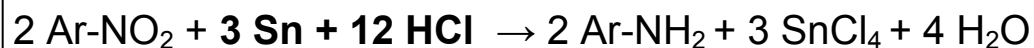
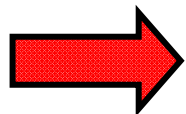
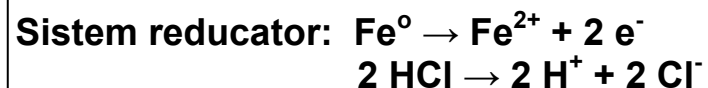
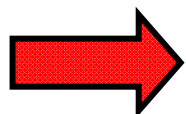
Nota 1: are loc in **mediu apos**, la 60 – 80 °C, cu randamente mari (80 – 100%).

Nota 2: in **afara de Na₂S** se pot folosi **disulfuri Na₂S₂** sau **polisulfuri Na₂S_x**, cu **rezultate similare**.

Nota 3: in cazul **dinitroderivator aromatici**, prin **varianta sulfalcalina**, **doar o singura grupa este redusa**:



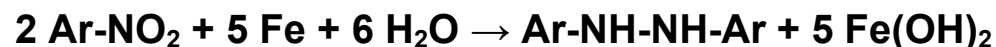
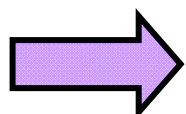
Metoda, **considerata ca blanda**, se aplica mai ales in cazul **aminelor aromatice sensibile la oxidare**.

ALTE SISTEME REDUCATOARE de interes analitic

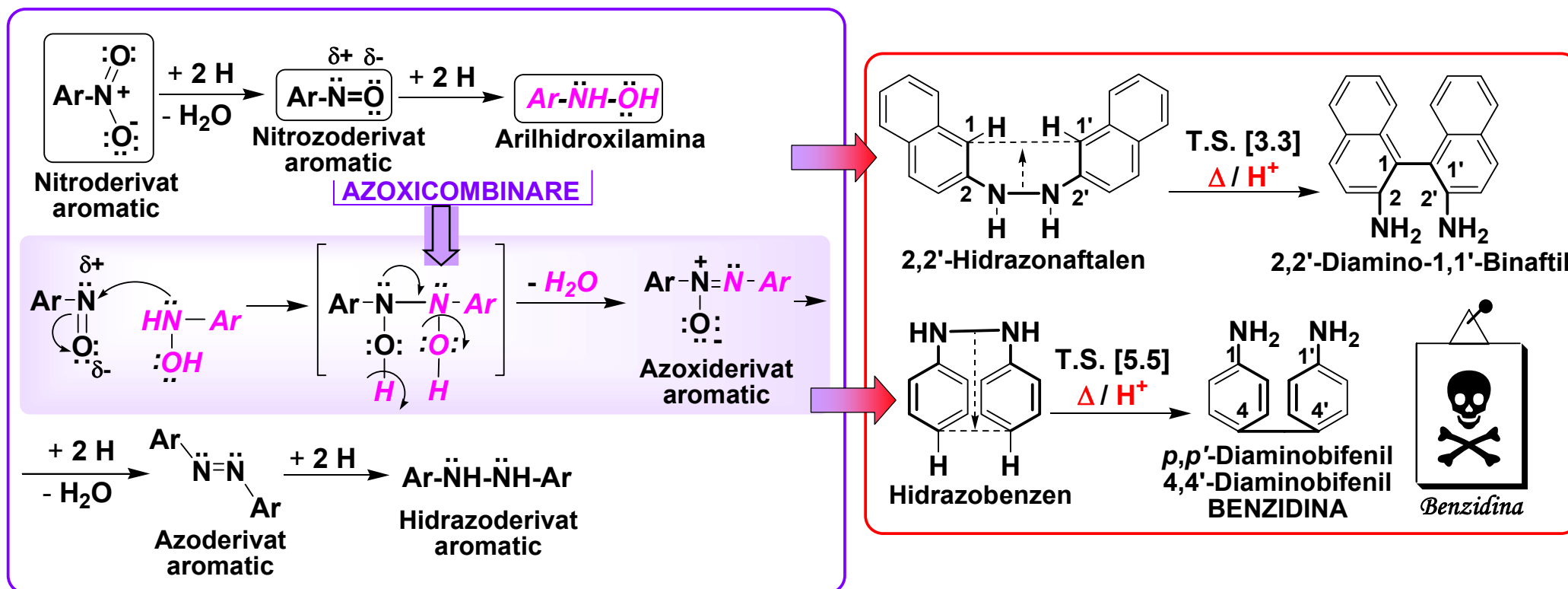
Varietatea de sisteme reductoare tine cont de natura foarte diferita a aminelor aromatice polifunctionale si sensibilitatea lor diferita fata de oxidanti.

REDUCEREA NITRODERIVATILOR AROMATICI IN MEDIU ALCALIN de interes industrial

Sunt reduceri efectuate in **mediu puternic alcalin** (40 – 60 % masa NaOH), la cald (80 – 100 °C), in prezenta Zn sau Fe:



Obiectivul acestor sinteze este obtinerea de hidrazoderivati aromatici Ar-NH-NH-Ar atat in seria benzenica cat si in cea naftalenica dupa schema generala:



Nota 1: primii doi intermediari sunt aceiasi ca si in cazul reducerilor in mediu acid sau neutru.

Nota 2: mediul puternic alcalin este necesar pentru a realiza **etapa de AZOXICOMBINARE** (etapa cheie).

Nota 3: este **posibila dar nu si de interes**, izolarea de intermediari, dupa **etapa de azoxicombinare**.

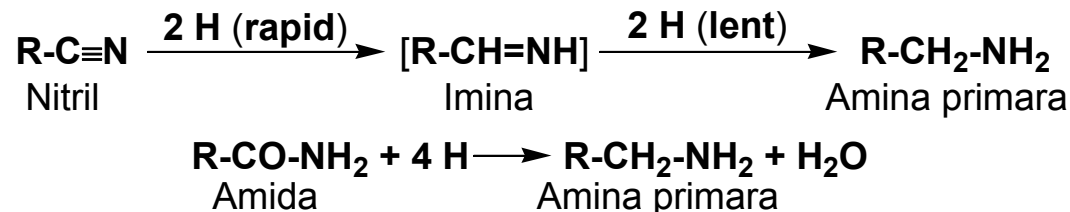
Hidrazoderivatii aromatici, izolati si purificati, sunt transformati in **diamine primare** in **mediu diluat acid** (HCl, H₂SO₄).

Transformarea in **diamine primare** decurge ca o **izomerizare (Transpozitie Sigmatropica [n.n])** (Curs 8, I.1.4.2.4., pag. 9, 10) cu randamente de 60 – 70% si furnizeaza **intermediari esentiali pentru industria farmaceutica, coloranti si reactivi**.

II.3.3.3.2. Alte aminari reductive

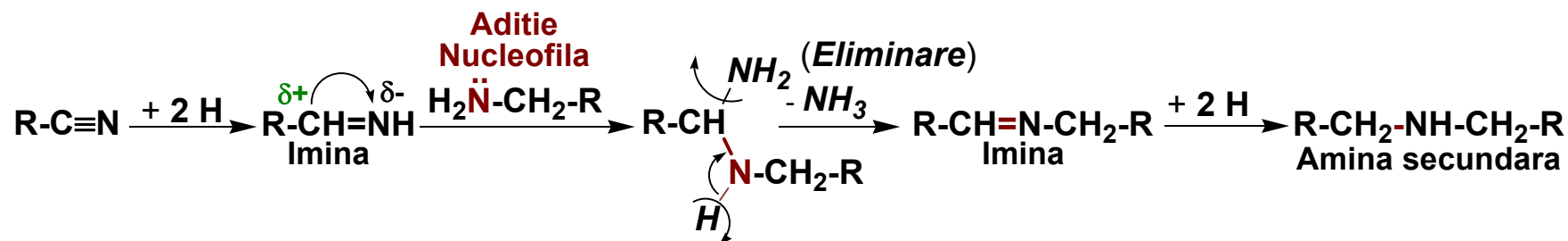
AMINAREA REDUCTIVA A NITRILILOR SI AMIDELOR

Este metoda de preparare a aminelor primare conform schemelor generale:



Nota 1: principalii agenti de reducere sunt cei intalniti si pentru compusi carbonilici si esteri: LiAlH_4 , $\text{H}_2(\text{g})$ / (Ni , Pd fin divizate), NaBH_4 etc. (Curs 10, II.2.1.2.2., pag. 5, 6)

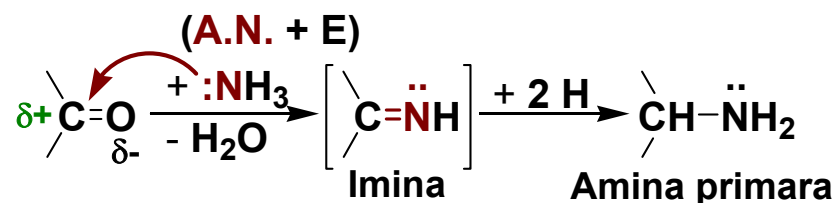
Nota 2: principala reactie secundara (si dezavantaj al metodei) consta in aditia aminei primare dorite la imina intermediara (treapta intermediara de reducere), rezultand si amine secundare:



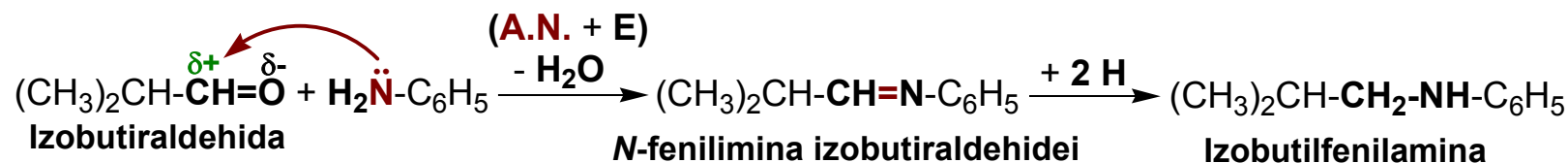
AMINAREA REDUCTIVA A COMPUSILOR CARBONILICI

Este metoda de preparare a aminelor din compusi carbonilici prin tratare cu amoniac sau amine (Aditie Nucleofila + Eliminare) urmata de reducerea intermediarului nesaturat (imina) fara izolarea acestuia:

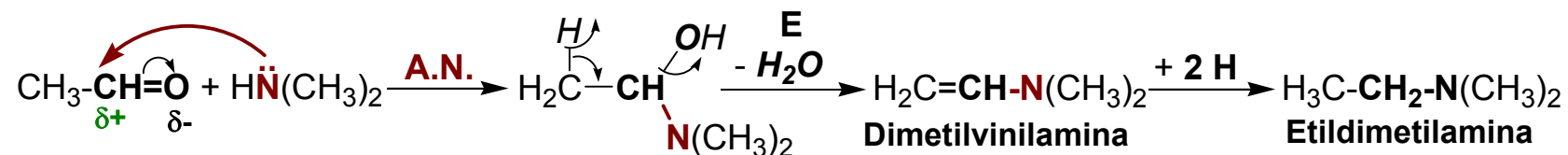
i) se obtin amine primare daca reactia se efectueaza cu amoniac:



ii) se obtin **amine secundare** daca reactia se efectueaza cu **amine primare**, de exemplu:



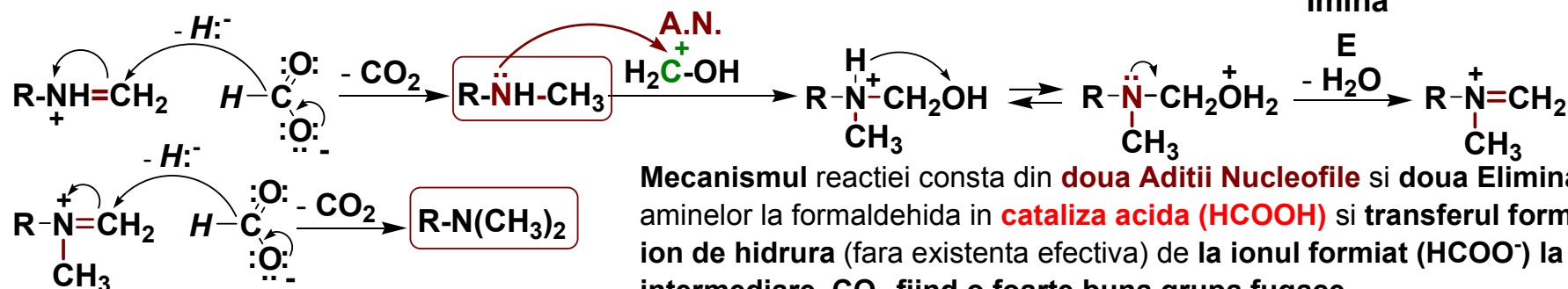
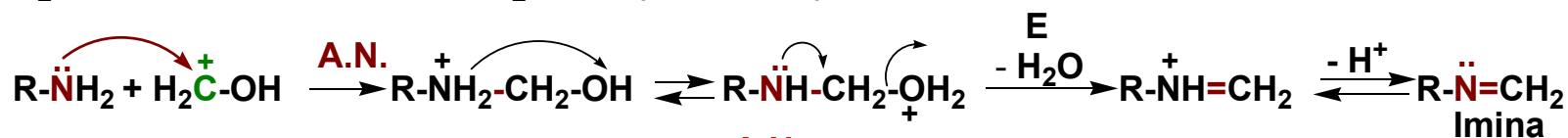
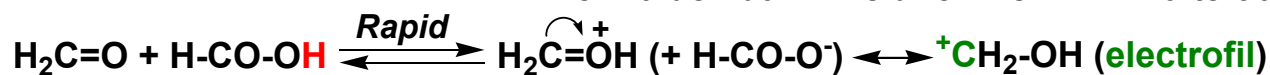
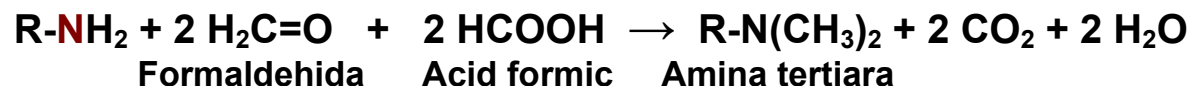
iii) se obtin **amine terțiare** daca reactia se efectueaza cu **amine secundare**, de exemplu:



Reducerea consta dintr-o hidrogenare clasica [H₂(g) / Ni] *dupa* obtinerea intermediarului de condensare dintre compusul carbonilic si amoniac (amine): in caz contrar s-ar hidrogena compusul carbonilic !.

REACTIA LEUCKART – WALLACH (Clarke – Eschwailer)

Metoda de preparare a **aminelor terțiare dimetilate** din **amine primare** sub actiunea **formaldehydei** si a **acidului formic**:



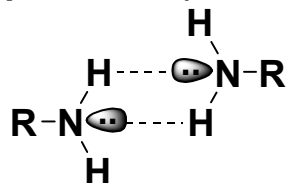
Mecanismul reactiei consta din **doua Aditii Nucleofile** si **doua Eliminari (E)** ale aminelor la formaldehida in **cataliza acida (HCOOH)** si transferul formal al unui ion de hidrura (fara existenta efectiva) de la ionul formiat (HCOO⁻) la iminele intermediare, CO₂ fiind o foarte buna grupa fugace.

Reactia are loc la incalzire (80 - 100 °C) si cu randamente mari (peste 70%)

II.3.4. Proprietati fizice si spectrale

Termenii inferiori ai seriei aminelor alifatiche primare sunt gaze ($\text{CH}_3\text{-NH}_2$) sau lichide cu punct de fierbere scazut. Numai termenii inferiori in fiecare serie sunt solubili in apa: odata cu cresterea radicalului hidrocarbonat (hidrofob) insolubilitatea in apa se accentueaza.

Aminele primare dezvoltă legături de hidrogen intermoleculare mai slabe decât alcoolii și fenolii, totuși suficient de puternice pentru a avea puncte de fierbere și de topire mai ridicate decât cele ale hidrocarburilor corespunzătoare.



Amine cu miros *pestilential* :

$\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{-NH}_2$, **PUTRESCINA** ($n = 4$), **CADAVERINA** ($n = 5$)

AMINE (FOARTE) CANCERIGENE: β -Naftilamina, Benzidina



SPECTRELE I.R.: banda esentiala este cea de intensitate medie datorata vibratiei de valenta a legaturii NH in zona **3300 – 3500 cm^{-1}**

SPECTRELE RMN

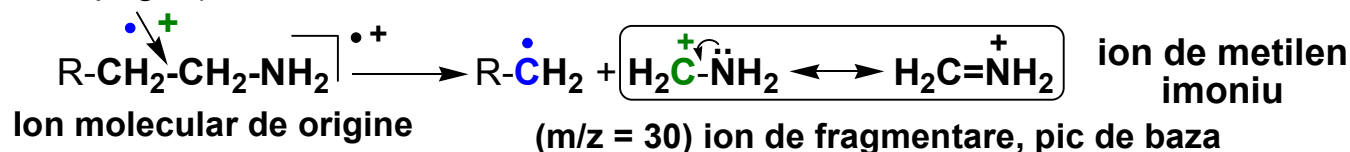
Spectrele ^1H RMN: protonul aminic fiind „mobil” (Curs 4, 11.1.6., pag. 26) *nu apare cuplat, uzual*, cu alti protoni vecini. localizarea protonului aminic in spectru este foarte variabila (solvent, pH, temperatura, etc.). grupa aminica (indiferent de tipul ei), avand un efect **-I slab**, provoaca o **dezecreanare slaba**.

Exemplu:

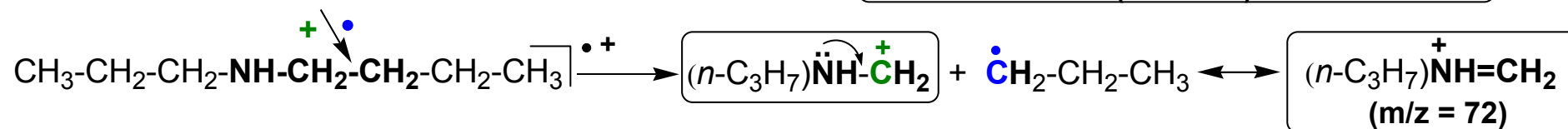
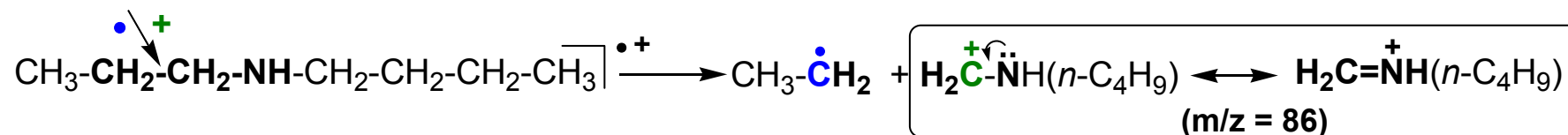
	(t)	(tq)	(t)	(sl)
	$\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$			
δ (H, ppm)	0.9	1.5	2.7	1.0
δ (C, ppm)	11.2	27.3	44.9	

[t: triplet (3 picuri); tq: triplet de quarteti (12 picuri); sl: singlet larg]

SPECTRELE DE MASA: picul de baza (100%), caracteristic, este, de obicei, reprezentat de ionul de metilenimoniu stabilizat (Curs 6, 11.4.3-B, pag. 7)



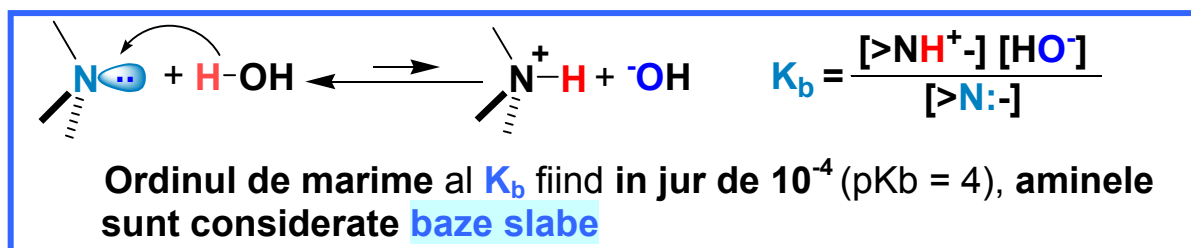
Exemplu similar in cazul aminelor secundare:



II.3.5. Reactivitatea aminelor

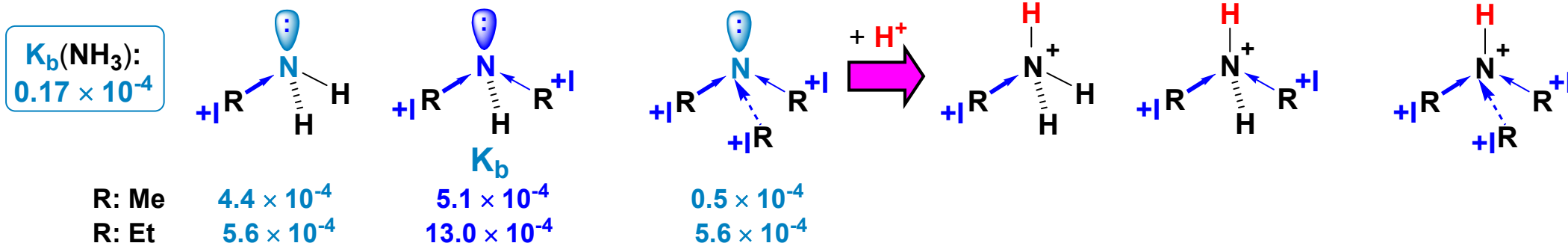
II.3.5.1. Caracterul acido-bazic

Aminele manifesta **caracter bazic** si **caracter nucleofil** datorita perechii de electroni neparticipanti de la atomul de azot. In masura in care sunt solubile in apa, este valabil echilibrul:

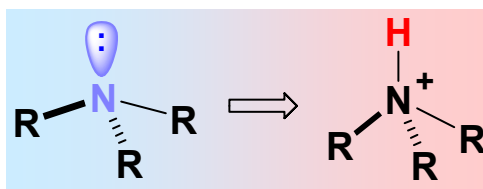


Factorii care influenteaza bazicitatea aminelor in solutie apoasa:

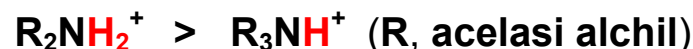
i) **efectele inductive (+ I)** in cazul alchilaminelor (vezi si Curs 2, pag. 33):



- datorita efectelor **electronospingatoare +I** ale grupelor alchil (R) **alchilaminele sunt baze mai tari decat amoniacul** prin aceea ca:
 - creste densitatea electronica la atomul de azot care poate fixa mai usor un proton.
 - *dupa fixarea acestui proton*, sarcina pozitiva de la atomul de azot este partial compensata de *aceleasi efecte electronospingatoare +I* care au favorizat si protonarea, ceea ce in ionul amoniu NH_4^+ nu se intampla ! ($+I_H = 0$!).
- **bazicitatea mai mare a aminelor secundare** fata de cele **tertiare** se explica prin aceea ca:
 - **impedimentarea sterica** a fixarii unui al patrulea ligand la azotul din structura R_3N ; prin aceasta, **cei trei liganzi R sunt obligati la o dispunere spatiala mai apropiata de geometria ideala a hibridizarii sp^3 ($109^\circ 28'$ fata de $110 - 125^\circ$).**

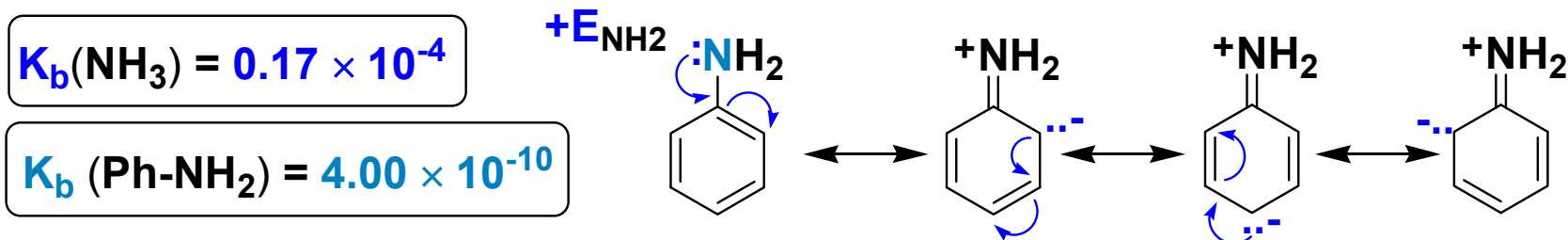


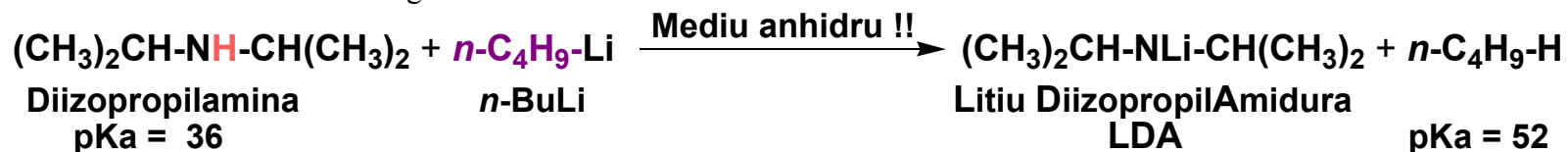
- efecte de solvatare ale ionilor de alchilamoniu rezultati prin protonare:



Ionul dialchilamoniu $R_2NH_2^+$ este mult mai stabilizat prin solvatare deoarece dezvolta **legaturi de hidrogen cu solventul prin doi protoni**. Ionul de trialchilamoniu *nu are decat un singur proton disponibil in acest scop*.

- ii) efectele de conjugare: **conjugarea $p \rightarrow \pi$ extinsa** datorata **efectului puternic +E** al grupei amino scade densitatea electronica la atomul de azot aminic, drept urmare **aminele aromatice sunt baze mai slabe decat amoniacul** de exemplu cazul anilinei:

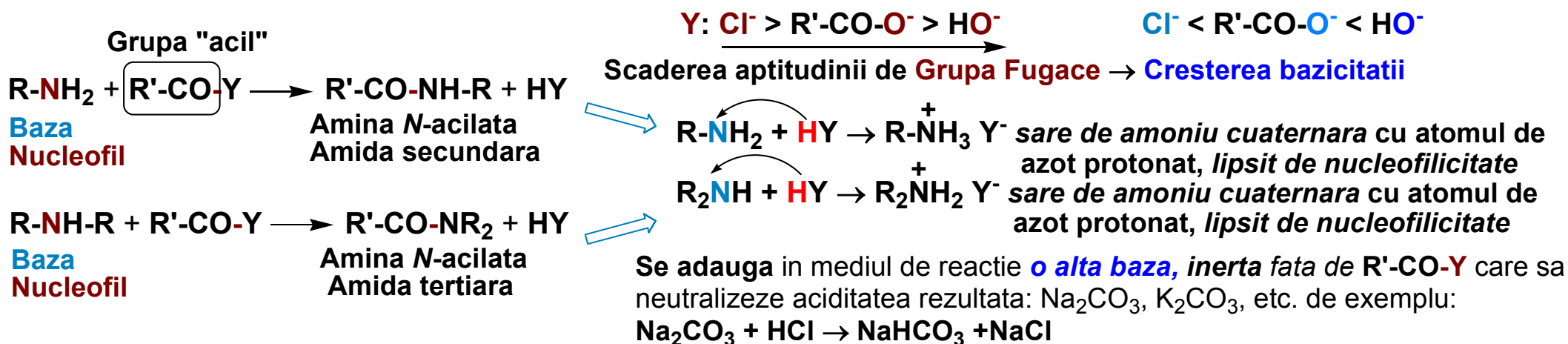




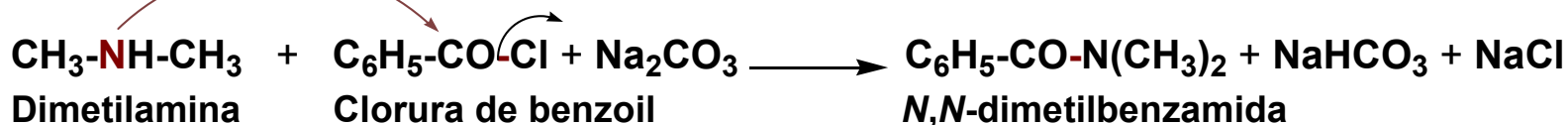
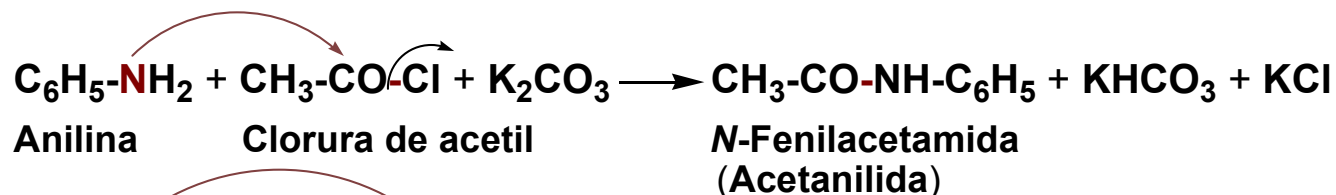
II.3.5.2. Reactivitatea ca nucleofilitate fata de gruparea carbonil

II.3.5.2.1. N-acilarea

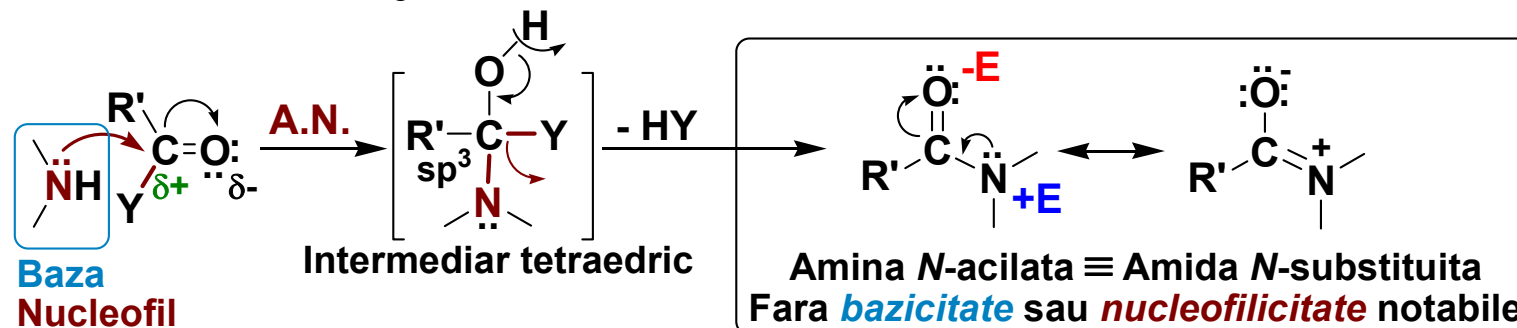
Sunt reactii in care se manifesta **caracterul nucleofil al aminelor primare si secundare** fata de **atomul de carbon hibrid sp² din acizi carboxilici si derivati functionali ai lor mai reactivi, cloruri acide sau anhidride ale acizilor carboxilici.**



Exemple:



Mecanismul reactiei este similar esterificarii alcoolilor (O-acilare): **aditie nucleofila** si apoi eliminare, global, o **substitutie nucleofila** via intermediar tetraedric (vezi Curs 10, II.2.1.4.2.2., pag. 14 – 16):

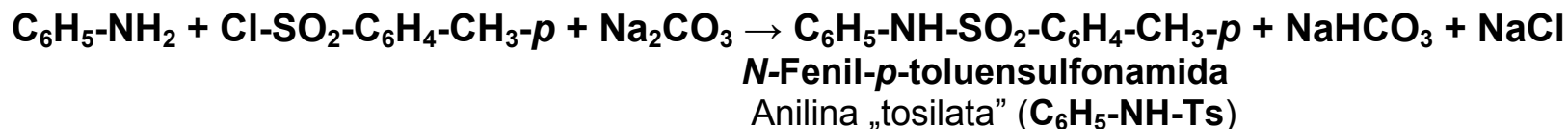


Nota 1: cu cat partenerul $R'-CO-Y$ are atomul de carbon mai pozitivat ($-I_Y$: $HO < R'-CO-O < Cl$) reactia decurge mai usor, in conditii mai blande si este mai rapida; cu acizi carboxilici *la incalzire* ($Y = HO$), cu anhidride de acizi ($Y = R'-CO-O$) la slaba incalzire, cu cloruri acide ($Y = Cl$) la rece sau temperatura ambianta. *Randamentele sunt, fara exceptie, mari* (peste 80%).

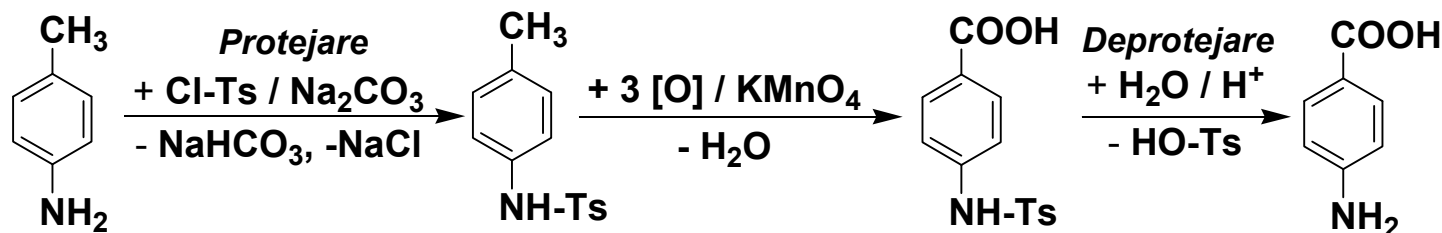
Nota 2: mediul de reactie anhidru este recomandat pentru **a nu fi prezent un al doilea nucleofil, apa**.

Nota 3: prezenta unor **baze** (slabe) care sa capteze aciditatea rezultata din reactie este obligatorie, in caz contrar are loc protonarea aminei.

Nota 4: ca si in cazul alcoolilor (Curs 10, pag. 19), si in clasa aminelor se practica tosilarea cu clorura de tosil, de exemplu:



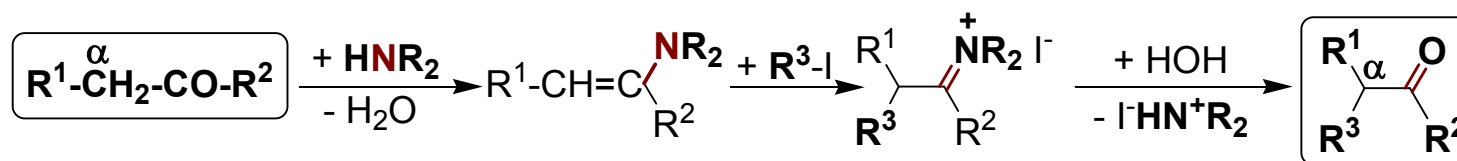
Nota 5: ca si acetalizarea (Curs 10, II.2.1.4.2.2., pag. 13), **N-amilarea este o metoda eficace de protejare temporara a functiunii amino**, de exemplu fata de oxidanti:



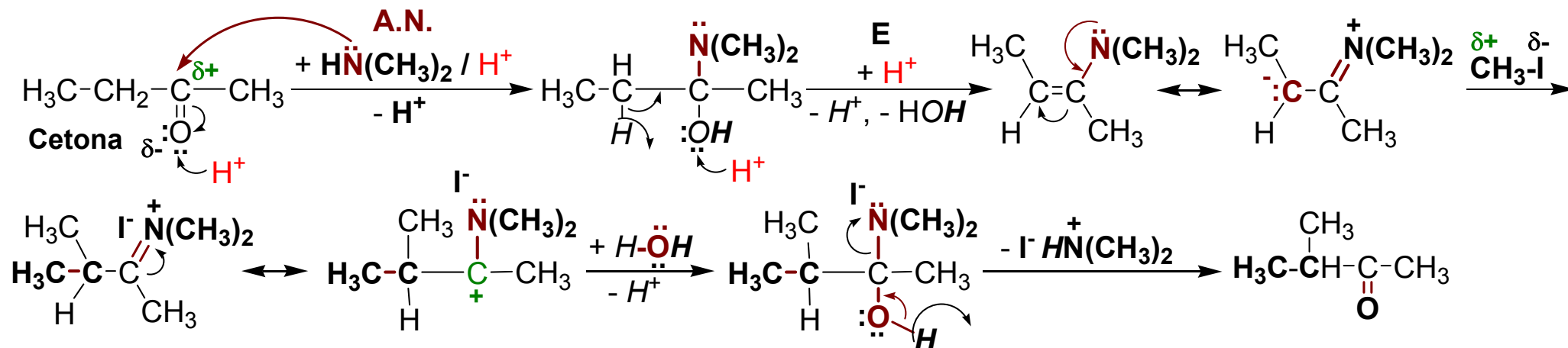
II.3.5.2.2. Nucleofilicitatea fata de compusi carbonilici si analogi iminici

Vezi aminarea fenolilor (II.3.3.2.), aminarea reductiva (II.3.3.3.2.) si (Curs 12, II.4.5.3.1. pag. 16).

Prezinta interes si α -alchilarea compusilor carbonilici *mediata* (facilitata) de unele amine secundare, de exemplu:



Exemplu de aplicare:



Nota 1: cetonile sunt preferate in acest gen de sinteze deoarece gruparea dimetilamino este mai usor expulzata dintr-o ambienta incarcata steric, provenita din *intermediarul cu legatura dubla cea mai substituita*.

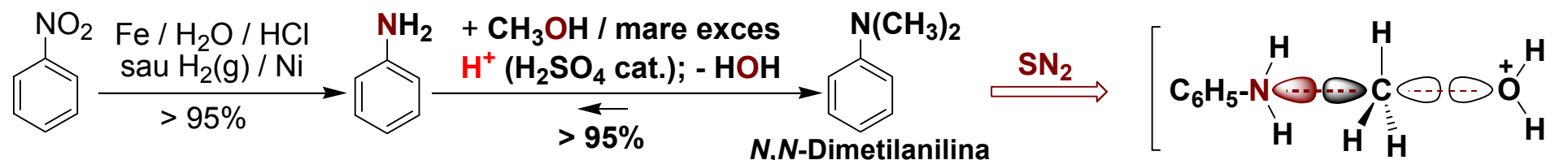
Nota 2: anionul iodura (I^-) format intermediar nu se manifesta ca nucleofil fiind concurat de apa in mare exces.

Nota 3: dimetilamina nu este eliminata ca baza ci ca sare de dimetilamoniu ! (Curs 7, I.1.3.1.4., pag. 9).

II.3.5.3. Nucleofilicitate fata de alcooli si compusi halogenati

Vezi II.3.3.1. si Curs 9 (II.1.5.1., pag. 17 – 20).

Sunt de **interes industrial** *N*-alchilari selective, care evita formarea de amestecuri de amine (vezi metoda Hofmann la II.3.3.1.1. Amine alifatic), de exemplu fabricarea de amine mixte aromatic-alifatic tertiary:

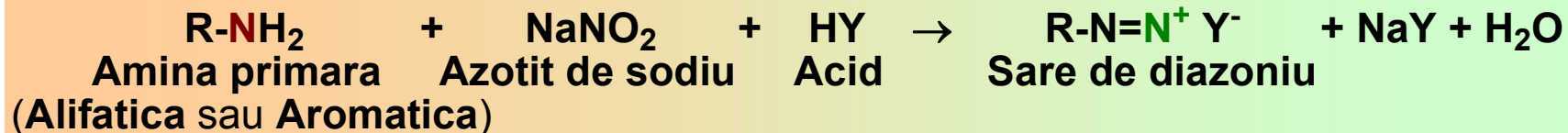


II.3.5.4. Nucleofilicitatea fata de alchine

Vezi **Aditii Nucleofile** la Alchine (Curs 8, I.1.5.2.2.4., pag. 15).

II.3.5.5. Reactia de diazotare si aplicatii

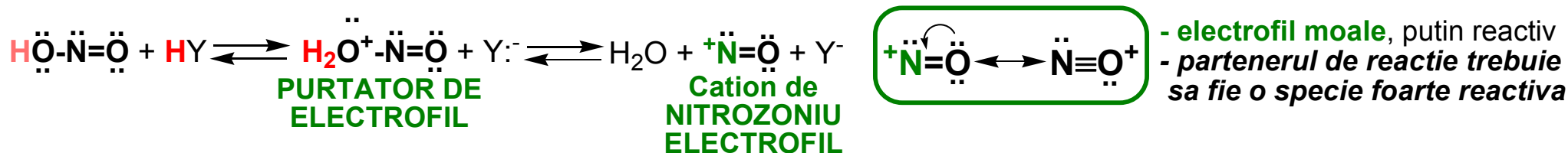
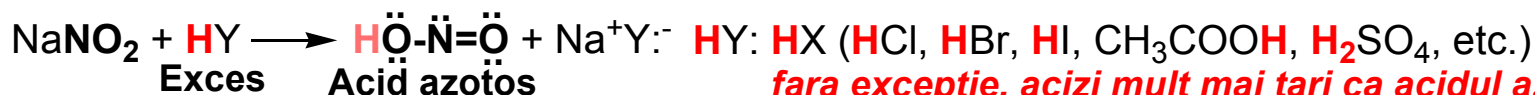
Definitie: reactie de transformare a **aminelor primare** in **saruri de diazoniu** conform reactiei stoichiometrice



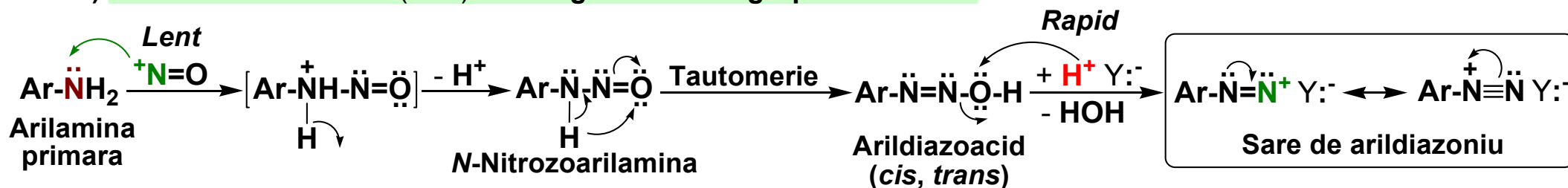
Reactia este comuna si caracteristica atat aminelor primare aromatice cat si celor **alifactice**, efectuata, de regula, **la rece** si in **mediu apos acid**; in conditii riguros stabilite, randamentul acestei reactii este cantitativ !

Mecanismul general al diazotarii a aminelor primare aromatice este cel al unei S.E. la atomul azot aminic:

i) **Generarea electrofilului** (vezi si Curs 10, pag. 37):



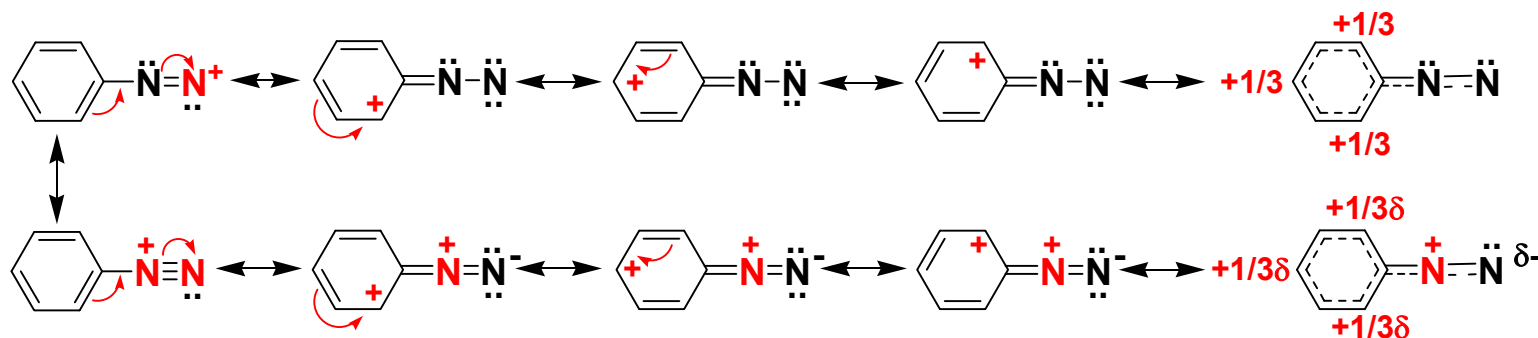
ii) **Substitutia electrofila (S.E.) a hidrogenului de la gruparea aminica:**



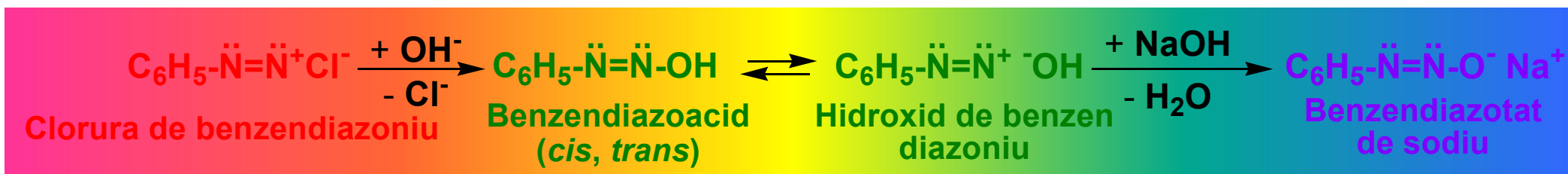
Nota 1: Diazotarea are loc in **conditii cu atat mai accesibile** cu cat **amina primara aromatica este mai bazica** (asadar are **densitatea electronica la atomul de azot mai mare**) drept care:

- **substituentii electronospingatori** in **pozitii orto / para** pe nucleul aromatic (e.g. tipic: **metil**) **maresc bazicitatea aminei** si prin aceea reactia are loc la **temperaturi mai scazute**, la pH-uri acide create, de-obicei, prin **utilizarea de hidracizi (HX)** in prezenta unor **concentratii mai mici de electrofil**.
- **substituentii electronoatragatori** in **pozitii orto / para** pe nucleul aromatic (e.g. tipic: **nitro**) **micsoreaza bazicitatea aminei** si prin aceea reactia are loc la **temperaturi mai ridicate**, la pH-uri acide create, de-obicei, prin **utilizarea de H₂SO₄** in prezenta unor **concentratii mari de electrofil**.

Nota 2: **Sarurile de diazoniu aromatice sunt remarcabil stabile**, dar numai la rece, la pH-uri (slab) acide, datorita **stabilizarii prin conjugare $\pi \rightarrow \pi$** in care **gruparea diazo este o grupare cu un puternic efect -E, -I**.

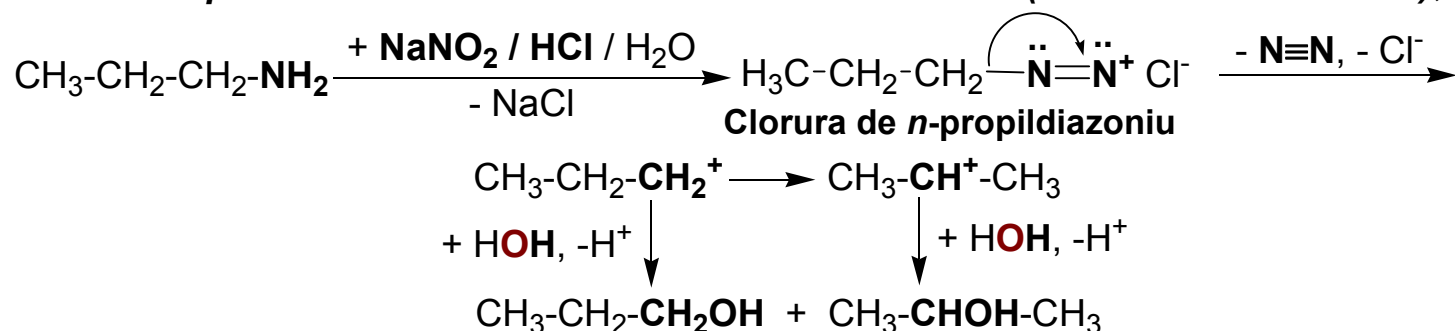


Nota 3: **Stabilitatea si utilitatea sintetica a sarurilor de diazoniu aromatice este limitata intre pH-uri acide pana la slab alcaline**; la pH-uri alcaline au loc **transformari**, in general **ireversibile**, inclusiv **descompuneri**, de exemplu:



Nota 4: **Este presupus** ca dupa **acelasi mecanism** se formeaza si **sarurile de diazoniu ale aminelor alifactice**; **acestea nu sunt stabile nici chiar la temperaturi foarte scazute** (cca. -80 °C) deoarece se **descompun instantaneu prin**

reactie cu solventul apos in care se efectueaza reactia dand alcooli (**Substitutie Nucleofila**), de exemplu:

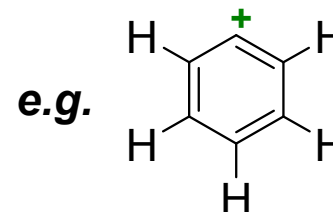
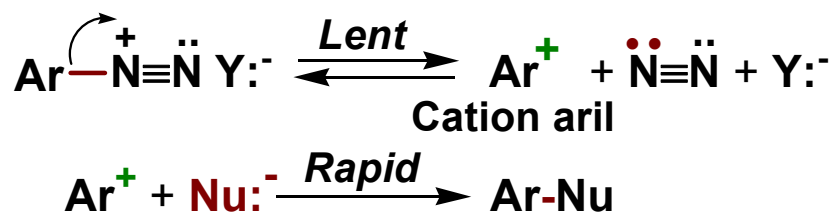


Intermediarul de reactie este un carbocation izomerizabil. Identic se pot prepara si alti alcooli (MeOH, EtOH, etc.).

II.3.5.5.1. Aplicatii. Gruparea diazoniu ca grupa fugace in reactii SN₁-Ar

Gruparea Diazoniu este o foarte buna **Grupare Fugace**, sub forma moleculei neutre de azot.

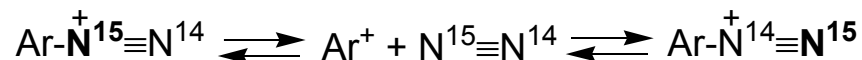
Pe aceasta proprietate se bazeaza inlocuirea ei prin **Substitutie Nucleofila Monomoleculara Aromatica (SN₁-Ar)**:



Conditiiile care determina desfasurarea reactiei dupa aceasta schema sunt:

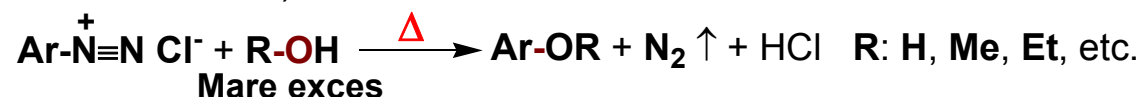
- temperatura ridicata
- solventi polari si protici (apa, alcooli inferiori)
- anionul Y⁻ este totdeauna **mai putin nucleofil** ca Nu⁻ (care, uneori, e in mare exces)
- marcarea izotopica cu ¹⁵N confirma mecanismul, in conditiile de mai sus, ca si ecuatia cinetica:

$$v = k_1 [\text{Ar-N}^+\equiv\text{N}]$$



Dupa acest mecanism se pot prepara:

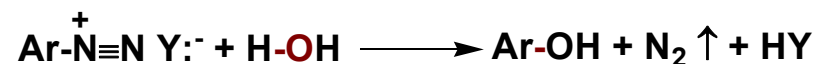
Fenoli (optional eteri ai acestora):



Halogenoderivati aromatici de mare puritate:

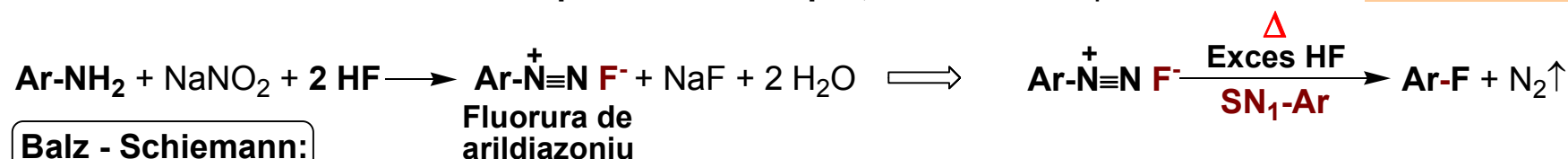


Reactie secundara nedorita: obtinerea de fenoli prin **atacul nucleofil al apei** din solutia apoasa a hidracidului HX

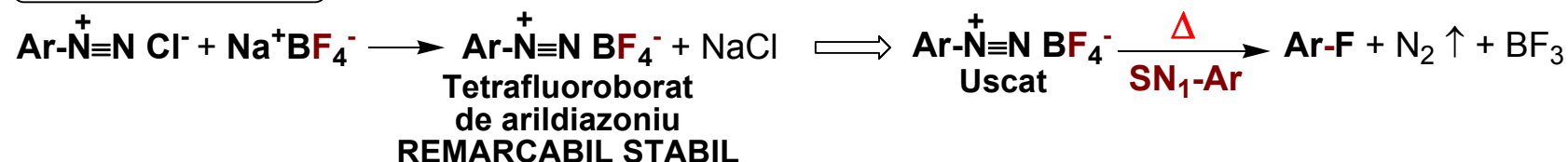


Restricții și variante ale metodei $\text{S}_{\text{N}}1\text{-Ar}$:

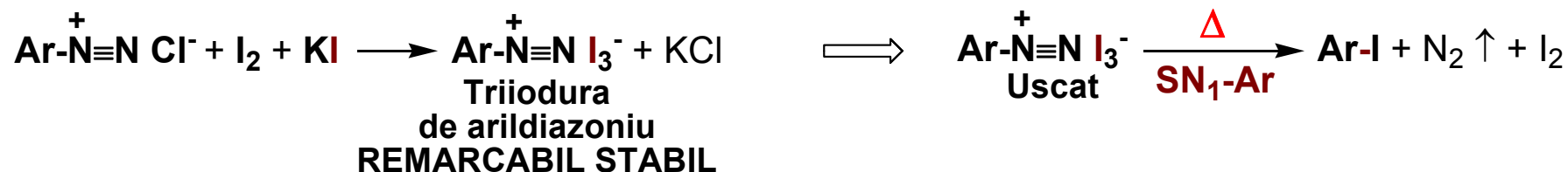
- nu se aplica în cazul derivatilor clorurati deoarece acidul clorhidric HCl este, prin definiție, apos iar prețul de cost al aminei de pornire este, de obicei, mai mare ca cel al cloroderivatului.
- pentru fluoroderivati aromatici, deși se poate folosi HF pur, anhidru, este preferata varianta **Balz-Schiemann**



Balz - Schiemann:



- pentru iododerivati aromatici, **metodologia este de asemenea modificata:**



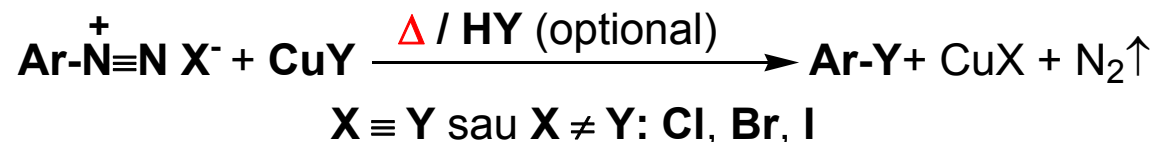
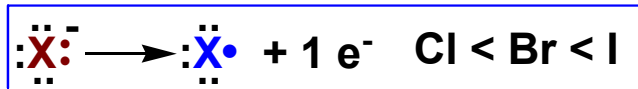
II.3.5.5.2. Aplicatii. Gruparea diazoniu ca grupa fugace in reactii S.R.

Consta in inlocuirea prin **Substitutie Radicalica** a gruparii diazoniu de catre un atom (radical) de halogen, la cald, in solutie acida si solventi (ne)polari si neprotici (e.g. acetona).

Este necesara prezenta unui catalizator pe baza de cupru:

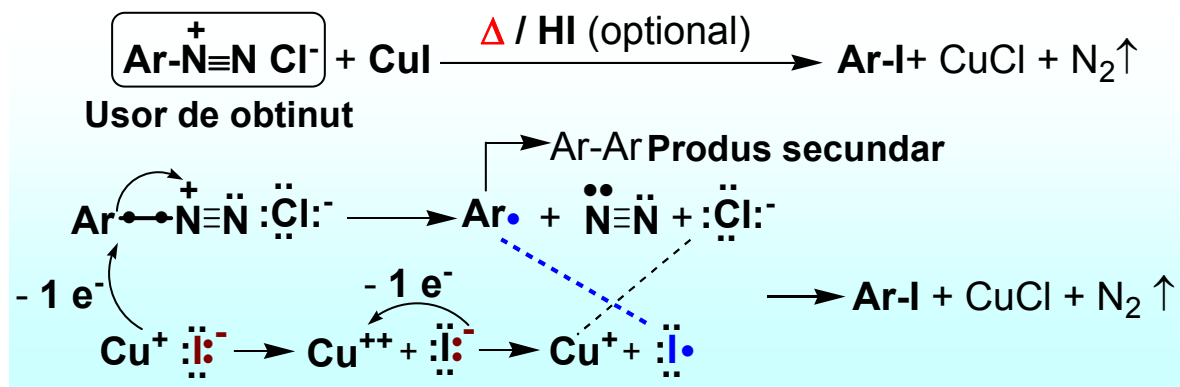
$\text{Cu}^{1+}\text{X}^{1-}$: reactie Sandmeyer („sandmeyer-izare”, cea mai utilizata) sau Cu^0 : reactie Gattermann

Metodologia are la baza diferenta mare intre capacitatea anionilor de halogenura de a furniza atomi (radicali), in crestere $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$, odata cu scaderea caracterului electronegativ.



Metoda, decurgand cu randamente mari, se aplica la obtinerea de halogenoderivati aromatici de mare puritate (reactivi p.a., farmaceutici) ceea ce procedeele prin **Substitutie Electrofila** asupra substraturilor aromatice nu reusesc ! (Curs 8, I.2.3.2.4., pag. 25, 26).

Mecanismul de principiu:



Nota 1: rezultate la fel de bune se obtin in cazul in care $\text{X} \equiv \text{Y}$.

Nota 2: este metodologia preferata de obtinere a bromo- si iododerivatilor aromatici de mare puritate.

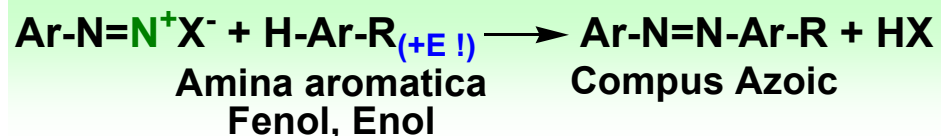
Nota 3: metoda este toleranta si in cazul prezentei unei varietati de substituenti pe ciclul aromatic.

II.3.5.5.3. Sarurile de diazoniu ca agenti electrofili in reactii S.E. aromatice

Datorita stabilizarii lor prin conjugare, cationii diazoniu sunt electrofili moi, putin reactivi.

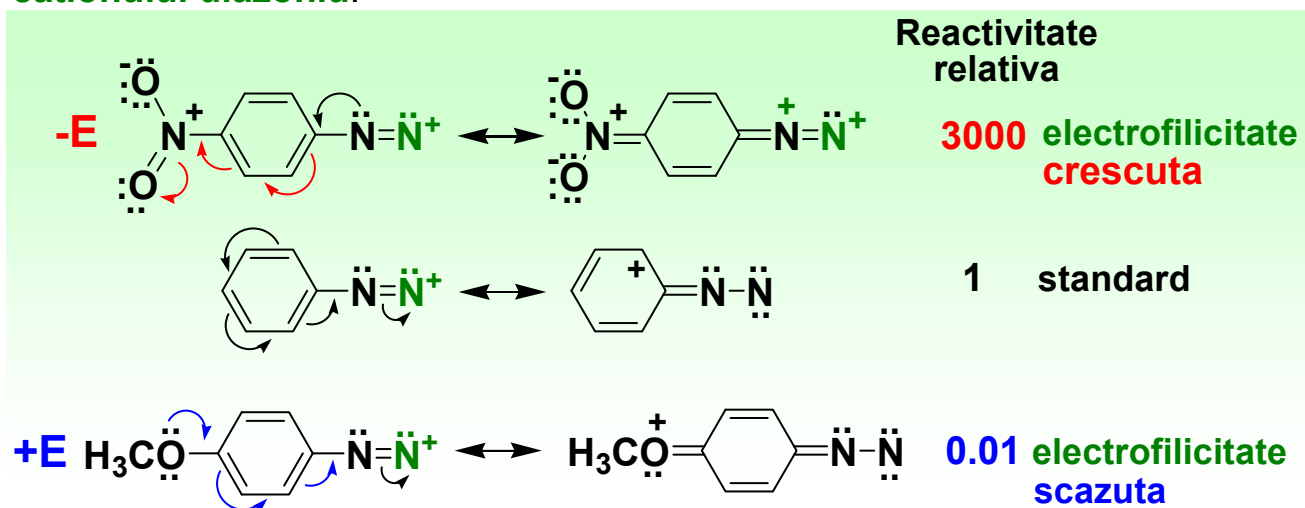
Numai fata de *substraturi aromatice puternic activate* prin prezenta unor substituenti **electronospingatori puternici +E** (amine, enoli, fenoli, fenoxizi, etc.), cationii de diazoniu manifesta reactivitate ca **electrofili** in procese de exceptionala importanta (industrie, chimie analitica, etc.).

Se defineste ca reactie de cuplare azoica (azocuplare) cea care are loc intre saruri de diazoniu si amine aromatice sau fenoli cu formare de compusi azoici. In conditii riguros stabilite, randamentul acestor procese este, practic, cantitativ.



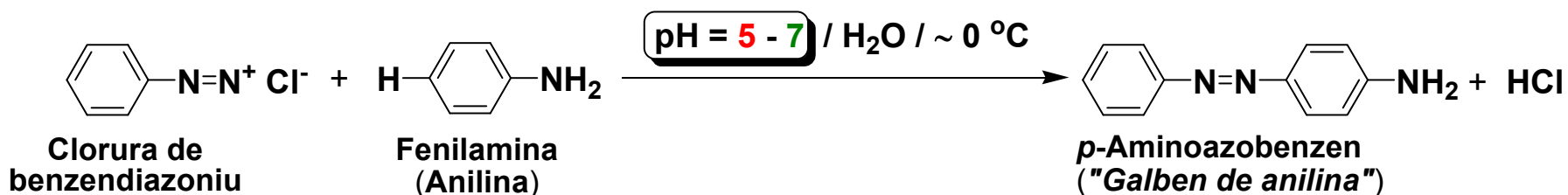
Factorii care influenteaza reactia de cuplare azoica (azocuplare):

- i) influenta **pozitiva (activanta)** a substituentilor cu efect **electronoatragator (-E)** in sensul **cresterii electrofilicitatii cationului diazoniu** vs. influenta **negativa** a substituentilor cu efect **electronodonor (+E)** in sensul **scaderii electrofilicitatii cationului diazoniu**.

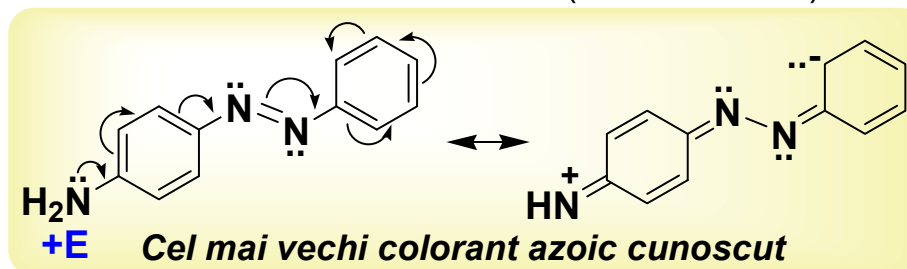
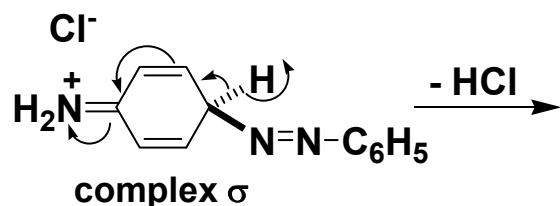
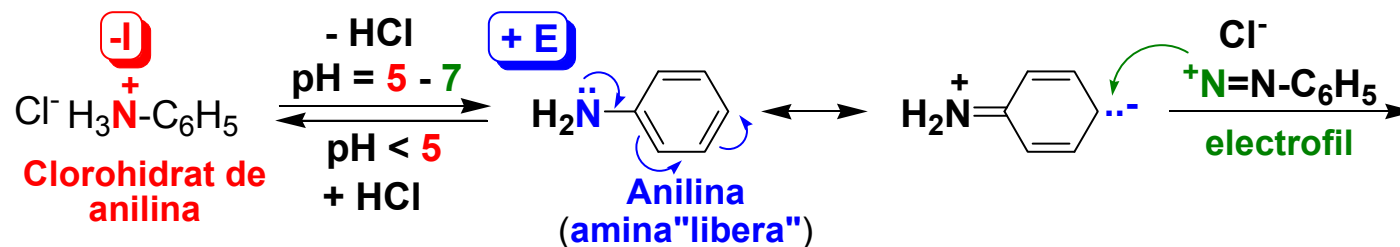


- ii) reactia de cuplare azoica (azocuplare) are loc, de regula, in mediu apos si este foarte sensibila la pH: stabilirea si mentinerea riguroasa a acestuia are rolul de a asigura existenta efectiva a speciilor celor mai reactive din partea ambilor parteneri de reactie.

AZOCUPLAREA SARURILOR DE DIAZONOIU CU AMINE AROMATICE are loc la **pH slab acid** de exemplu:



Clorura de Fenilamoniu (Clorhidrat de anilina) INERTA fata de cationul de benzendiazoniu deoarece atomul de azot este protonat: gruparea NH_3^+ are un puternic **efect dezactivant -I** (Curs 8, 1.2.3.2.6., pag. 34).



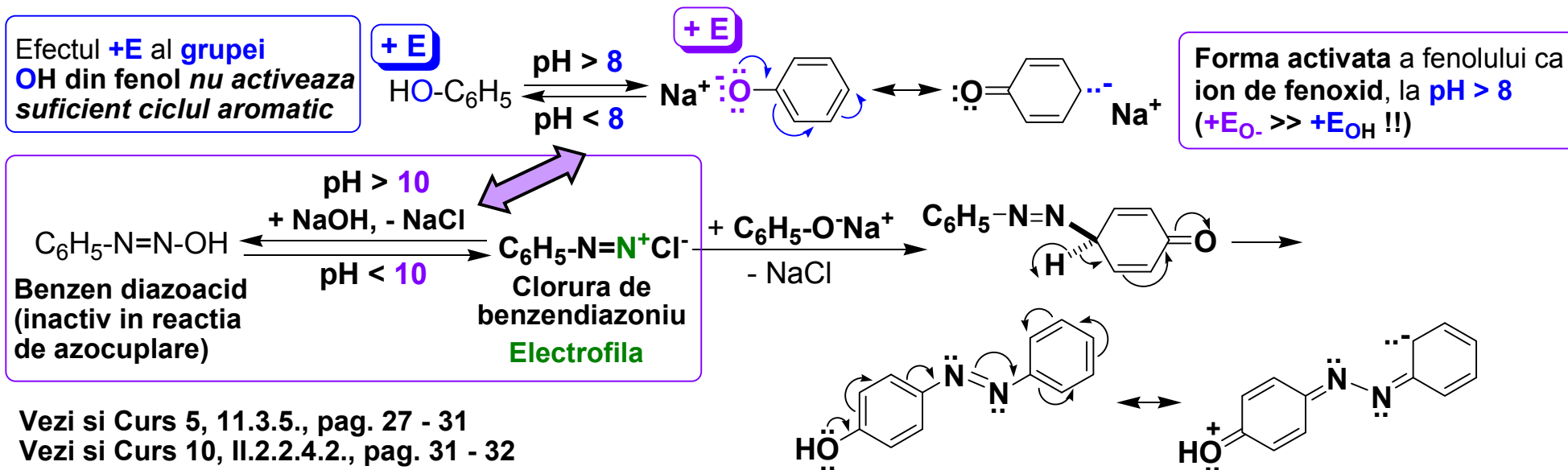
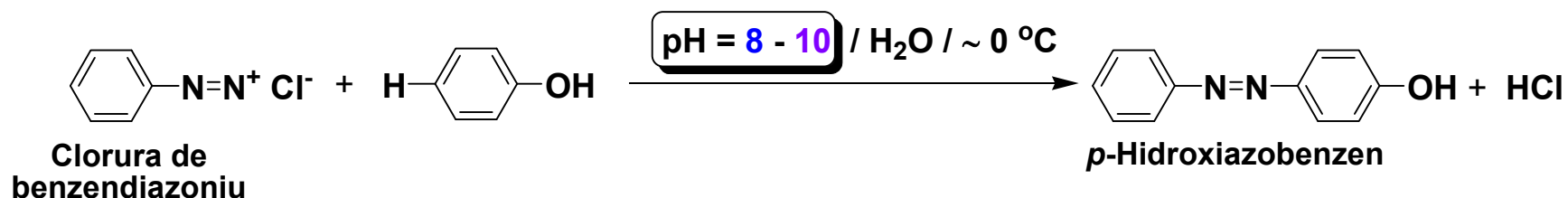
"Galben de anilina"
(vezi Curs 5, 11.3.5., pag. 27 - 31)

Nota 1: **pH-ul slab acid** asigura o solubilitate acceptabila a aminei aromatice in apa.
pH-ul slab acid asigura existenta efectiva a **electrofilului**, cationul de diazoniu.

Nota 2: reactia urmeaza **mecanismul tipic SE** si este foarte regioselectiva, in pozitia *para*.

Nota 3: conditiile **slab acide** se stabilesc, cu mare precizie, pentru fiecare caz concret in parte.

AZOCUPLAREA SARURILOR DE DIAZONIOIU CU FENOLI are loc **pH slab bazic**, de exemplu:

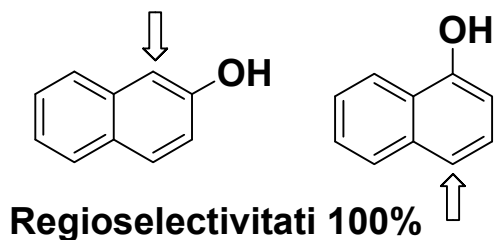


Nota 1: **pH-ul slab bazic** asigura existenta **formei activ(at)e** a fenolului, **ionul de fenoxid**. **pH-ul slab bazic** permite existenta **electrofilului**, cationul de diazoniu; depasirea acestuia il conversteste in arildiazoacid (la **pH inca mai bazic** in arildiazotat $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{O}^-\text{Na}^+$), **ambele inactive ca electrofili**.

Nota 2: reactia urmeaza **mecanismul tipic SE** si este foarte regioselectiva, in pozitia **para**.

Nota 3: conditiile **slab bazice** se stabilesc, cu precizie, pentru fiecare caz concret in parte.

Nota 4: in seria naftolilor, regioselectivitatea cuplarii azoice depinde de pozitia grupei hidroxilice.



Nota 5: daca pozitia *para* fata de gruparea hidroxil fenolica este ocupata cu o buna grupare fugace, aceasta este eliminata, proces numit si **ipsosubstitutie electrophila**.

