

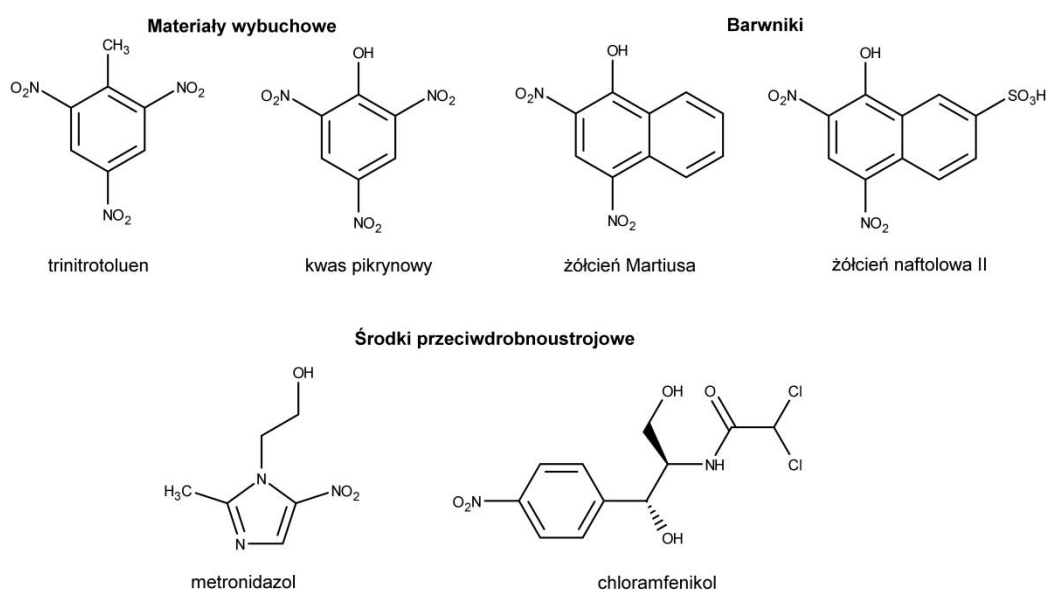


# Nitrowanie

Symbol	Nazwa otrzymywanego preparatu	strona
	Nitrowanie – część teoretyczna	2
N1	<i>p</i> -nitroacetanilid	4
N2	<i>p</i> -bromonitrobenzen	5
N3	<i>o</i> - i <i>p</i> -nitrofenol	6

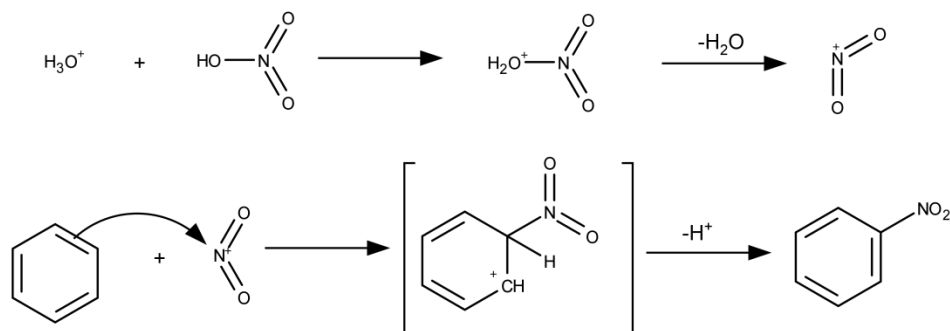
## Nitrowanie

Nitrowanie związków aromatycznych jest jedną z najstarszych i najlepiej poznanych reakcji substytucji elektrofilowej, a aromatyczne związki nitrowe znajdują szereg zastosowań jako materiały wybuchowe (2,4,6-trinitrotoluen - TNT; 2,4,6-trinitrofenol – kwas pikrynowy), czy też barwniki (2,4-dinitronaft-1-ol, żółcień naftolowa II – kwas 5,7-dinitro-8-hydroksynaftaleno-2-sulfonowy). Z punktu widzenia studiów farmaceutycznych, najistotniejsze jest jednak zastosowanie aromatycznych nitrozwiązków jako antybiotyków i środków przeciwdrobnoustrojowych, jak na przykład pochodne nitroimidazolu – metronidazol, ornidazol, megalazol, nimorazol, czy też występujący naturalnie (!) chloramfenikol, będący pochodną nitrobenzenu. Metronidazol i chloramfenikol znajdują się na Modelowej Liście Niezbędnych Leków, publikowanej co dwa lata od 1977 przez Światową Organizację Zdrowia (WHO).



### Przebieg reakcji nitrowania

Nitrowanie związków aromatycznych jest reakcją substytucji elektrofilowej w pierścieniu aromatycznym. Czynnikiem elektrofilowym w tej reakcji jest jon nitroniowy  $\text{NO}_2^+$ , który powstaje z kwasu azotowego(V) pod działaniem silniejszego kwasu, jak np.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . W pierwszym etapie reakcji nitrowania, jon  $\text{NO}_2^+$  ulega przyłączeniu do pierścienia aromatycznego, po czym następuje oderwanie protonu od atomu węgla do którego jon się przyłączył i odtworzenie układu aromatycznego. Reakcje te opisane są na schemacie poniżej.



Grupa nitrowa jest podstawnikiem elektronoakceptorowym, silnie dezaktywującym pierścień aromatyczny (kierującym w pozycję *meta*-), dlatego wprowadzanie kolejnych grup nitrowych jest coraz

trudniejsze. Trudne jest również prowadzenie innych reakcji substytucji elektrofilowej na nitrozwiązkach aromatycznych, o czym należy pamiętać przy projektowaniu dróg syntezy.

W praktyce laboratoryjnej, do reakcji nitrowania używa się tzw. mieszaniny nitrującej, czyli mieszanki stężonych kwasów azotowego(V) i siarkowego(VI). Mieszaniny nitrujące mogą mieć różne składy, dobierane zależnie od reaktywności nitrowanego związku. Do nitrowania związków bardzo reaktywnych (np. fenole) można używać również samego kwasu azotowego(V) lub różnych jego soli w środowisku mocnych kwasów, a reakcje zwykle przebiegają swobodnie w niskich temperaturach, nawet poniżej 0°C. W przypadku wielokrotnego nitrowania, czy reakcji z niereaktywnymi substratami – konieczne może być długotrwałe ogrzewanie i stosowanie w mieszaninach nitrujących tzw. dymiącego kwasu azotowego – kwasu azotowego o stężeniu 90% lub bezwodnego kwasu azotowego (99% HNO<sub>3</sub>). Kwas azotowy o tak wysokim stężeniu jest niestabilny i łatwo ulega rozkładowi z wydzieleniem tlenku azotu(IV).

Ze względu na silnie utleniający charakter mieszaniny nitrującej oraz tworzących się w niej tlenków azotu, w trakcie reakcji może dochodzić do niekontrolowanego utleniania substratów, zarówno w niskich, jak i w wysokich temperaturach. Dlatego opracowano również szereg procedur wykorzystujących trwałe sole jonu NO<sub>2</sub><sup>+</sup> jak np. NO<sub>2</sub>BF<sub>4</sub>.

### Uwagi bezpieczeństwa

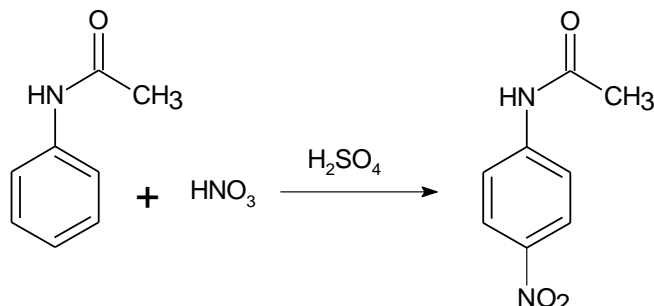
Prowadząc reakcje nitrowania należy pamiętać, że stężony kwas siarkowy(VI) i azotowy(V) są silnie żrące i mogą łatwo spowodować poważne oparzenia lub uszkodzenie wzroku. Należy zachować szczególną ostrożność podczas sporządzania mieszanin nitrujących (proces silnie egzotermiczny), a także podczas ogrzewania mieszaniny reakcyjnej, z której mogą wydzielać się tlenki azotu. Związki nitrowe mają również charakter drażniący oraz mogą silnie i trwale barwić skórę oraz tkaniny.

### Komentarz do preparatów

Pierwszy z preparatów, *p*-nitroacetanilid (N1) pokazuje możliwość uzyskania *p*-nitropochodnej z lekko aktywowanego związku aromatycznego w łagodnych warunkach, a zastosowanie lodowatego kwasu octowego jako rozpuszczalnika pozwala na odtwarzanie wiązania amidowego, które ulega rozerwaniu pod wpływem mieszaniny nitrującej. Drugi preparat, *p*-bromonitrobenzen (N2), to klasyczna reakcja nitrowania, w której z bromopochodnej powstaje pojedynczy produkt, zgodnie z wpływem skierującym podstawnika i jego rozmiarami (duży atom Br utrudnia reakcję nitrowania w pozycji *orto*-). Trzeci preparat (N3), synteza *orto*- i *para*-nitrofenolu, to reakcja wymagająca łagodnych warunków ze względu na dużą reaktywność substratu. W tym przypadku (preparat N3) warto zwrócić uwagę na możliwość łatwego rozdziału powstających regioizomerów.

## Nitrowanie

### *p*-nitroacetanilid [wg IUPC - *N*-(4-nitrofenylo)acetamid] N1



Odczynniki do reakcji		Oczyszczanie
Acetanilid	2,3 g	* Wodorowęglan sodu 1,5 g * Etanol
Kwas azotowy(V) stężony	1,1 cm <sup>3</sup>	
Kwas octowy lodowaty	1,8 cm <sup>3</sup>	
Kwas siarkowy(VI) stężony	10,2 cm <sup>3</sup>	

### Zalecenia

Dla otrzymanego produktu po dokładnym wysuszeniu należy zmierzyć temperaturę topnienia.  
Dla otrzymanego związku należy zinterpretować widma spektroskopowe otrzymane od asystenta.

### BHP

1. Kwas azotowy(V) stężony powoduje poważne oparzenia.
2. Kwas octowy lodowaty - substancja łatwopalna, powoduje poważne oparzenia.
3. Kwas siarkowy(VI) stężony jest substancją żrącą, powodującą oparzenia.
4. Etanol jest substancją wysoce palną.
5. Przesącz po krystalizacji zlać do butelki z napisem „Zlewki etanolowe”.
6. **Reakcję należy prowadzić pod digestorium!**

### Synteza

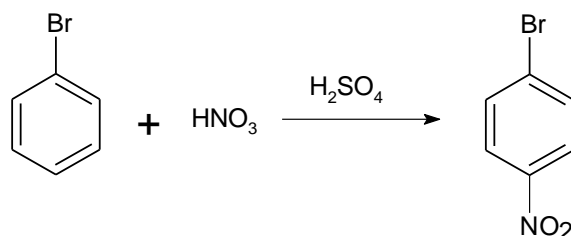
Do kolby okrągłodennej, dwuszyjnej, o pojemności 100 cm<sup>3</sup>, zaopatrzonej w mieszadło, termometr i wkraplacz wlewa się 7,5 cm<sup>3</sup> stężonego H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i 1,8 cm<sup>3</sup> lodowatego kwasu octowego. Mieszaninę kwasów chłodzi się do temperatury pokojowej i wprowadza porcjami, ciągle mieszając 2,3 g drobno sproszkowanego suchego acetanilidu. Zawartość kolby chłodzi się do temperatury 0°C i wkrapla, silnie mieszając, zimną mieszaninę nitrującą złożoną z 1,1 cm<sup>3</sup> stężonego kwasu azotowego(V) i 2,7 cm<sup>3</sup> stężonego kwasu siarkowego(VI). Temperatura reakcji nie powinna przekroczyć 5°C (**UWAGA:** należy intensywnie mieszać oraz bardzo powoli wkraplać mieszaninę nitrującą). Po zakończeniu wkraplania mieszaninę pozostawia się bez mieszania przez 1 godzinę w temperaturze od 3 do 5°C, po czym wlewa się ją do ok. 60 cm<sup>3</sup> wody z lodem. Wytrącony, prawie bezbarwny osad odsącza się na lejku Büchnera, przemywa kilkakrotnie wodą spod lodu.

### Izolacja produktu reakcji i oczyszczanie

Osad na sączku przemywa się 3% roztworem wodorowęglanu sodu. Surowy *p*-nitroacetanilid krystalizuje się z etanolu.

## Nitrowanie

### ***p*-bromonitrobenzen** [wg IUPC - 1-bromo-4-nitrobenzen] **N2**



Odczynniki do reakcji		Oczyszczanie
Bromobenzen	1,9 cm <sup>3</sup>	* Etanol
Kwas azotowy(V) stężony	3,7 cm <sup>3</sup>	
Kwas siarkowy(VI) stężony	3,7 cm <sup>3</sup>	

### Zalecenia

Dla otrzymanego produktu po dokładnym wysuszeniu należy zmierzyć temperaturę topnienia.  
Dla otrzymanego związku należy zinterpretować widma spektroskopowe otrzymane od asystenta.

### BHP

1. Kwas azotowy(V) stężony jest żrący; powoduje poważne oparzenia.
2. Bromobenzen jest substancją łatwopalną. Działa szkodliwie przez drogi oddechowe.
3. Kwas siarkowy(VI) stężony jest substancją żrącą, powodującą oparzenia.
4. Etanol jest substancją lotną i wysoce palną.
5. Przesącz po krystalizacji zlać do butelki z napisem „Zlewki etanolowe”.
6. **Reakcję należy prowadzić pod digestorium!**

### Synteza

Do dwuszyjnej kolby okrągłodennej o pojemności 250 cm<sup>3</sup>, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną i termometr, ustawionej w łaźni wodnej na mieszadle magnetycznym, odmierza się 3,7 cm<sup>3</sup> stężonego HNO<sub>3</sub> i dodaje do niego powoli, delikatnie mieszając i ziębiąc wodą z lodem, 3,7 cm<sup>3</sup> stężonego H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. W czasie powstawania mieszaniny nitrującej zachodzi reakcja egzotermiczna. Do lekko ciepłej mieszaniny (temperatura pokojowa) wkrapla się porcjami (po ok. 0,5 – 1 cm<sup>3</sup>) 1,9 cm<sup>3</sup> bromobenzenu, delikatnie mieszając i pilnując, żeby temperatura nie przekraczała 50 – 60°C (w razie potrzeby chłodzić łaźnią z zimną wodą). Po zakończeniu wkrapiania całość miesza się, aż temperatura przestanie wzrastać, a następnie ogrzewa się przez 0,5 godziny na wrzącej łaźni wodnej. Po ostygnięciu zawartość kolby wlewa się, mieszając do 100 cm<sup>3</sup> zimnej wody. *p*-bromonitrobenzen odsącza się na lejku Büchnera, przemywając zimną wodą.

### Izolacja produktu reakcji i oczyszczanie

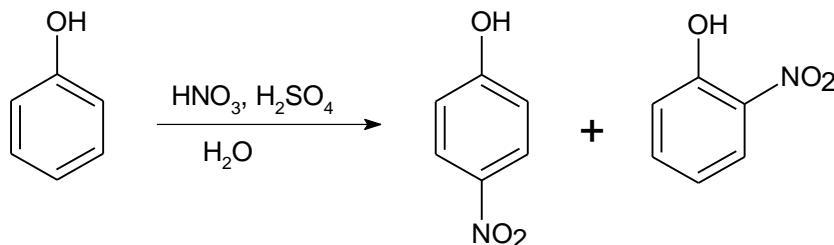
Surowy produkt krystalizuje się z etanolu.

## Nitrowanie

### *o*- i *p*-nitrofenol

[wg IUPC - 2-nitrofenol i 4-nitrofenol]

### N3



Odczynniki do reakcji		Oczyszczanie
Fenol	12 g	* Kwas chlorowodorowy 2% 150 cm <sup>3</sup> * Woda destylowana
Azotan(V) sodu	20 g	
Kwas siarkowy(VI) stężony	13,5 cm <sup>3</sup>	

### Zalecenia

Dla otrzymanych produktów po dokładnym wysuszeniu należy zmierzyć temperaturę topnienia.  
Dla otrzymanego związku należy zinterpretować widma spektroskopowe otrzymane od asystenta.

### BHP

1. Fenol działa toksycznie w kontakcie ze skórą i po połknięciu. Powoduje oparzenia.
2. Kwas siarkowy(VI) stężony jest substancją żrącą, powodującą oparzenia.
3. *o*-Nitrofenol działa drażniąco na skórę.
4. *p*-Nitrofenol działa szkodliwie przez drogi oddechowe, w kontakcie ze skórą i po połknięciu. Niebezpieczeństwo kumulacji w organizmie.
5. **Reakcję należy prowadzić pod digestorium!**

### Synteza

W dwuszyjnej kolbie okrągłodennej o pojemności 500 cm<sup>3</sup>, zaopatrzonej w mieszadło i termometr z długą nóżką, rozpuszcza się 20 g azotanu(V) sodu w 50 cm<sup>3</sup> wody. Do otrzymanego roztworu dodaje się, mieszając, 13,5 cm<sup>3</sup> stężonego H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i tak sporządzoną mieszaninę nitrującą oziębia się do temperatury 20°C. Do oziębionej zawartości kolby wkrapla się nadal, delikatnie mieszając i utrzymując temperaturę 20-25°C upłynnione wcześniej przez podgrzanie 12 g fenolu (**uwaga:** fenol pobrać bezpośrednio do zlewki) w 2 cm<sup>3</sup> wody (fenol upłynnia się, podgrzewając go wraz z wodą w małej zlewce w gorącej łaźni wodnej). Temperaturę 20-25°C należy koniecznie utrzymywać przez cały czas reakcji nitrowania fenolu, bowiem przekroczenie jej powoduje powstawanie polinitrowych oleistych produktów ubocznych utrudniających wydzielanie zwłaszcza *p*-nitrofenolu (w razie potrzeby należy kolbę reakcyjną zanurzać w przygotowanym wcześniej naczyniu napełnionym wodą i lodem). Po zakończeniu wkrapiania zawartość kolby miesza się jeszcze przez godzinę, po czym wlewa się do niej ok. 200 cm<sup>3</sup> wody i czeka, aż oleisty produkt reakcji oddzieli się od warstwy wodnej i osiadzie na dnie kolby. Wówczas zlewa się ostrożnie i możliwie dokładnie warstwę wodną z oleju.

### Izolacja produktu reakcji i oczyszczanie

Pozostały olej przenosi do kolby z długą szyją, popłukując resztki wodą destylowaną i destyluje się go z parą wodną. Destylacja z parą wodną pozwala na oddzielenie lotnego z parą żółtego *o*-nitrofenolu

od nielotnego *p*-nitrofenolu, który pozostaje w kolbie. Destylacja jest ukończona, gdy z kilku cm<sup>3</sup> destylatu, odebranych na szkiełko zegarkowe, nie wydziela się po oziębieniu krystaliczny osad *o*-nitrofenolu. Wówczas odbieralnik oziębia się, a wydzieloną krystaliczną masę odsącza na lejku Büchnera i suszy. Jeśli osad *o*-nitrofenolu odznacza się ładną formą krystaliczną, można próbować oznaczyć jego temperaturę topnienia, która dla czystego związku wynosi 45°C. W razie potrzeby *o*-nitrofenol można oczyścić, przeprowadzając jego krystalizację z rozcieńczonego alkoholu etylowego lub przeprowadzając ponowną destylację z parą wodną.

W kolbie destylacyjnej pozostaje nielotny z parą wodną *p*-nitrofenol. Zawartość kolby przesącza się do zlewki, którą umieszcza się w misce wypełnionej wodą i lodem, i chłodzi przez ok. 1 godzinę. Wydzielony osad odsącza się na lejku Büchnera. Odsączony *p*-nitrofenol przenosi się do zlewki, zadaje się ok. 20 cm<sup>3</sup> 2% HCl, ogrzewa delikatnie palnikiem, a następnie oddziela się roztwór wraz z osadem od powstałego oleju, który należy odrzucić. Roztwór wraz z osadem ogrzewa się teraz do wrzenia z taką ilością 2% HCl, aby cały osad się rozpuścił. Następnie po doprowadzeniu roztworu do wrzenia dodaje się węgla aktywnego, ogrzewa całość 1-2 minuty i sączy na gorąco przez karbowany sącze.