

**Univerzita Pardubice**  
**Fakulta chemicko-technologická**

**Syntetické postupy vedoucí  
ke 4,4'-dinitrobenzilu**

**Daniel Kršák**

**Bakalářská práce**

**2017**

**University of Pardubice**  
**Faculty of Chemical-Technology**

**Synthetic pathways leading to 4,4'-  
dinitrobenzil**

**Daniel Kršák**

**Bachelor work**

**2017**

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Daniel Kršák**  
Osobní číslo: **C12632**  
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**  
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**  
Název tématu: **Syntetické postupy vedoucí ke 4,4'-dinitrobenzilu**  
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Provedte literární rešerši způsobů příprav 4,4'-dinitrobenzilu.
2. Zvoleným postupem připravte alespoň tři gramy 4,4'-dinitrobenzilu.
3. Sepište závěrečnou zprávu.

Rozsah grafických prací:

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Všechna dostupná chemická literatura.**

Vedoucí bakalářské práce:

**doc. Ing. Filip Bureš, Ph.D.**

Ústav organické chemie a technologie

Školitel bakalářské práce:

**Falko Pippig, Dr.**

Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce:

**26. února 2015**

Termín odevzdání bakalářské práce:

**17. července 2015**



prof. Ing. Petr Lošťák, DrSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Miloš Sedlák, DrSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2015

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na mojí práci vztahují práva a povinnosti vyplývající

ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 27.6.2017

Daniel Kršák

Chtěl bych poděkovat doc. Ing Filipu Burešovi PhD. za možnost pracovat pod jeho vedením na ústavu organické chemie a technologie. Za důvěru, která mi byla v průběhu vykonávání praktické části svěřena. Dále bych chtěl poděkovat Dr. rer. nat. Falku Pippigovi za jeho dohled v laboratoři nad mou osobou a za cenné rady, které mi byly z jeho strany poskytnuty. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat své matce, že mě ve studiu vždy podporovala a dopřála mi pevné zázemí a klid na studium.

## **ANOTACE**

Tato bakalářská práce se zaměřuje na možnosti přípravy 1,2-bis(4-nitrofenyl)ethan-1,2-dionu neboli 4,4'-dinitrobenzilu. V teoretické části jsou diskutovány a srovnány syntetické cesty, které nabízí současná literatura. V experimentální části pak byly dvě vybrané cesty ověřeny, avšak pouze jedna z nich vedla k cílové molekule. Cílový 4,4'-dinitrobenzil tak byl připraven pěti krokovou syntézou vycházející z benzaldehydu v celkovém výtěžku 32,5 %. Jeho struktura i čistota byly ověřeny dostupnými analytickými metodami, jakou jsou NMR, MS, IČ a elementární analýza.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

1,2-bis(4-nitrofenyl)ethan-1,2-dion, 4,4'-dinitrobenzil, syntéza

## **TITLE**

Synthetic pathways leading to 4,4'-dinitrobenzil

## **ANNOTATION**

This bachelor work focuses on preparation of 1,2-bis(4-nitrophenyl)ethan-1,2-dione alias 4,4'-dinitrobenzil. Synthetic pathways available in the current literature were discussed and compared in the theoretical part. Two selected pathways were experimentally verified while only one afforded the desired molecule. Starting from benzaldehyde, the target 4,4'-dinitrobenzil has finally been prepared in a 5-step synthesis with 32,5% overall yield. Its molecular structure and purity were verified by available analytical methods such as NMR, MS, IR and elemental analysis.

## **KEYWORDS**

1,2-bis(4-nitrophenyl)ethan-1,2-dione, 4,4'-dinitrobenzil, synthesis

# OBSAH

OBSAH .....	8
SEZNAM SCHÉMAT A OBRÁZKŮ .....	9
ZKRATKY .....	10
<b>1 ÚVOD .....</b>	<b>11</b>
<b>2 CÍLE PRÁCE .....</b>	<b>15</b>
<b>3 TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>16</b>
3.1 BENZOINOVÁ KONDENZACE .....	16
3.2 OXIDACE .....	18
3.3 COUPLING REAKCE .....	19
3.4 NITRACE .....	21
3.5 OSTATNÍ REAKCE .....	23
<b>4 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST .....</b>	<b>25</b>
4.1 OBECNÉ METODY .....	25
4.2 PŘÍPRAVA 4-DNB Z BENZALDEHYDU .....	26
4.2.1 SYNTÉZA BENZOINU .....	26
4.2.2 SYNTÉZA BENZOIN ACETÁTU .....	26
4.2.3 SYNTÉZA 2-METHYL-4,5-DIFENYLOXAZOLU .....	27
4.2.4 NITRACE 2-METHYL-4,5-DIFENYLOXAZOLU .....	28
4.2.5 OTEVŘENÍ OXAZOLOVÉHO KRUHU NA CÍLOVOU MOLEKULU 4-DNB .....	28
4.3 POKUS O PŘÍMOU SYNTÉZU 4-DNB ZE 4-NITROBENZALDEHYDU .....	29
<b>5 VÝSLEDKY A DISKUZE .....</b>	<b>30</b>
5.1 SYNTÉZA .....	30
5.2 STRUKTURNÍ ANALÝZA .....	33
5.3 UV/VIS SPEKTROSKOPIE .....	38
<b>6 ZÁVĚR .....</b>	<b>40</b>
LITERATURA .....	41



## SEZNAM SCHÉMAT A OBRÁZKŮ

SCHÉMA 1. PŘÍPRAVA CHINOXALINU KONDENZACÍ 1,2-DIKARBONYLOVÝCH SLOUČENIN S <i>O</i> -FENYLENDIAMINY.....	12
SCHÉMA 2. OBECNÉ SCHÉMA VEDOUcí K IMIDAZOLU A TRIAZINU.....	13
SCHÉMA 3. SYNTÉZA 4,5-BIS(4-NITROFENYL)-1 <i>H</i> -IMIDAZOLU.....	13
SCHÉMA 4. BENZOINOVÁ KONDENZACE 4-NITROBENZALDEHYDU.....	16
SCHÉMA 5. REAKCE 4-NBALD S KYANIDEM, BENZOYLACE, BENZOINOVÁ KONDENZACE A OXIDACE.....	17
SCHÉMA 6. BENZOINOVÁ KONDENZACE KATALYZOVANÁ THIAZOLIUM BROMIDEM.....	17
SCHÉMA 7. RUTHENIEM KATALYZOVANÁ OXIDACE DIOLU.....	18
SCHÉMA 8. METHYLTRIOXORHENIEM KATALYZOVANÁ OXIDACE DIOLU.....	19
SCHÉMA 9. WITTIGOVA OLEFINACE A OXIDACE 4,4'-DINITROSTYLBENU.....	19
SCHÉMA 10. HOMOCOUPING 4-NBALD NA 4-DNB.....	20
SCHÉMA 11. SYNTÉZA 4-DNB COUPLINGEM 4-NITROBENZOYL KYANIDU KATALYZOVANÉM JODIDEM YTTERBINATÝM.....	20
SCHÉMA 12. COUPLING 2-(4-NITROFENYL)ETHAN-2-OXONITRILU ZPROSTŘEDKOVANÝ SOLEMI RŮZNÝCH KOVŮ.....	21
SCHÉMA 13. NITRACE HYDROBENZOINU.....	21
SCHÉMA 14. BENZOINOVÁ KONDENZACE, ACYLACE, KONDENZACE NA OXAZOL, NITRACE A VZNIK 4-DNB.....	22
SCHÉMA 15. NITRACE 4,5-DIFENYLGLYOXALONU.....	22
SCHÉMA 16. VYUŽITÍ <i>N</i> -FENYL-4-NITROBENZIMIDOYL CHLORIDU.....	23
SCHÉMA 17. SYNTÉZA VYCHÁZEJÍCÍ Z <i>N</i> -(DIFENYLMETHYL)-4-NITROFENYLMETHANIMINU.....	23
SCHÉMA 18. SYNTÉZA BENZOINU VYCHÁZEJÍCÍ Z BENZALDEHYDU.....	26
SCHÉMA 19. SYNTÉZA BENZOIN ACETÁTU.....	26
SCHÉMA 20. SYNTÉZA 2-METHYL-4,5-DIFENYLOXAZOLU.....	27
SCHÉMA 21. NITRACE OXAZOLU.....	28
SCHÉMA 22. SYNTÉZA CÍLOVÉHO 4-DNB.....	28
SCHÉMA 23. PŘÍPRAVA 4-DNB ZE 4-NITROBENZALDEHYDU.....	29
SCHÉMA 24. POKUS O PŘÍPRAVU 4-DNB POMOCÍ BENZOINOVÉ KONDENZACE.....	30
SCHÉMA 25. POKUS O SYNTÉZU 4-DNB VYCHÁZEJÍCÍ ZE 4-NITROBENZALDEHYDU.....	30
SCHÉMA 26. ÚSPĚŠNÁ SYNTÉZA VYCHÁZEJÍCÍ Z BENZALDEHYDU.....	31
OBRÁZEK 1. STRUKTURA 4-DNB.....	11
OBRÁZEK 2. STRUKTURA PUSH-PULL CHROMOFORŮ NA BÁZI PYRAZINU S DNB AKCEPTOREM.....	14
OBRÁZEK 3. OBECNÁ RETROSYNETICKÁ ANALÝZA MOLEKULY 4-DNB (1).....	14
OBRÁZEK 4. <sup>1</sup> H-NMR SPEKTRUM 4-DNB (500 MHz, DMSO, 25 °C).....	33
OBRÁZEK 5. <sup>13</sup> C-NMR SPEKTRUM 4-DNB (125 MHz, DMSO, 25 °C) A ČÍSLOVÁNÍ ATOMŮ.....	34
OBRÁZEK 6. IČ SPEKTRUM 4-DNB.....	35
OBRÁZEK 8. UV/VIS SPEKTRUM 4-DNB A 4-NBALD.....	38

## **ZKRATKY**

**4-DNB** – 4,4'-dinitrobenzil

**4-NBALD** – 4-nitrobenzaldehyd

**THF** – tetrahydrofuran

**GO** – grafit oxid

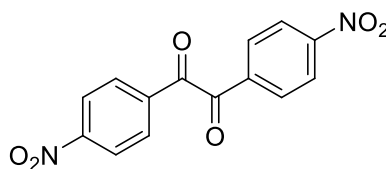
**DHB** – 2,5-dihydroxybenzoová kyselina

**DCTB** – trans-2-[3-(4-*terc*-butylfenyl)-2-methyl-2-propenyliden]malondinitril

# 1 Úvod

Tato práce se zabývá syntetickými cestami vedoucími k molekule se systematickým názvem 1,2-bis(4-nitrofenyl)ethan-1,2-dion resp. triviálním názvem 4,4'-dinitrobenzil (4-DNB). Diskutovány budou metody příprav popsané v současné literatuře. V experimentální části pak budou provedeny pokusy o praktickou přípravu této sloučeniny v laboratorních podmínkách z komerčně dostupných látek.

*Obrázek 1* ukazuje chemickou strukturu cílové sloučeniny 4-DNB. Jedná se o 1,2-dikarbonylovou sloučeninu s fenyl substituenty nesoucí v polohách čtyři nitro skupinu. NO<sub>2</sub> skupina představuje silný elektron akceptor díky -I a -M efektům. Z pohledu push-pull molekul tak 4-DNB představuje velice zajímavý stavební blok pro konstrukci akceptorní části A- $\pi$ -D systému. 4-DNB má také prokázanou biologickou aktivitu. Uplatňuje se jako inhibitor střevních karboxyl esteráz, což jsou enzymy zodpovědné za detoxifikaci xenobiotik včetně hojně používaných klinických léků [1].



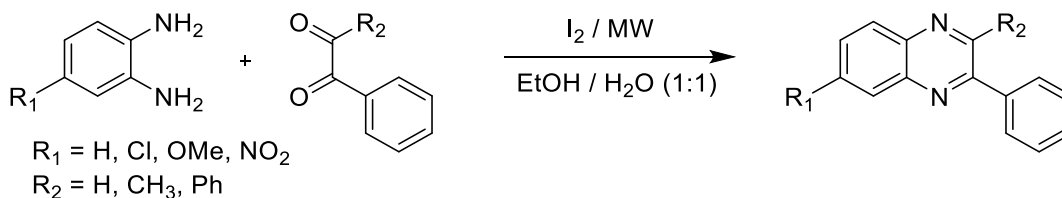
**Obrázek 1.** Struktura 4-DNB.

4-DNB patří mezi 1,2-dikarbonylové sloučeniny, které se mohou účastnit selektivní tvorby vazeb C-C, C-O nebo C-N, vedoucí k rozmanitým, opticky aktivním látkám obsahujícím jak acyklické tak cyklické uspořádání se třemi až sedmi atomy. V současné době díky rozvoji nových syntetických metod představují 1,2-dikarbonylové sloučeniny dostupné a efektivní elektrofil. Syntetickou oblibu těchto látek lze přisoudit dvěma aspektům:

- Přítomnosti dvou reaktivních center karbonylových uhlíků znásobenou jejich ambidentní polohou. Uspořádání 1,2-dikarbonylové sloučeniny lze s výhodou využít v řadě následných reakcí nebo v kaskádových transformacích k vytvoření široké palety hetero nebo karbocyklů.

- Významný pokrok, který byl učiněn při vývoji nových metod selektivní aktivace karbonylových funkčních skupin směrem ke zkřížené kondenzaci místo nežádoucí samo kondenzace [2].

1,2-Dikarbonylové sloučeniny oplývají řadou prospěšných vlastností využitelných v syntéze a mají využití rovněž jako bio-, metalo- tak i organokatalyzátory. V biochemické transformaci dochází kupříkladu k přímé ireverzibilní karboxylaci kyseliny pyrohroznové na kyselinu oxaloctovou za pomoci karboxyl esterázy a tento krok je klíčový v základním Krebsově cyklu. Z pohledu metalokalalyzovaných transformací byla 1,2-dikarbonilová sloučenina použita jako pronukleofil pro homo-aldolovou reakci popsanou Jorgensenem [3]. Jako pronukleofilní katalyzátor byl v případě Jorgensena použit bisoxazolin měďnatý komplex. V roce 2004 Yamamoto a jeho spolupracovníci ukázali, že 1,2-ketoestery mohou být aktivovány za pomoci organických katalyzátorů. Touto skupinou byl popsán jeden příklad organokatalytické asymetrické zkřížené aldolové reakce [4]. 1,2-Dikarbonylové sloučeniny velice ochotně kondenzují s 1,2-dinukleofily, jako jsou například substituované benzen-1,2-diaminy. Takto lze připravit celou řadu chinoxalinů za pomoci mikrovln (*Schéma 1*). Chinoxaliny vykazují významnou biologickou aktivitou a jsou obsaženy v léčích např. proti rakovině nebo depresi [5].



**Schéma 1.** Příprava chinoxalinu kondenzací 1,2-dikarbonylových sloučenin s *o*-fenylendiaminy.

1,2-Dikarbonilové sloučeniny se taktéž vyskytují v potravě a to převážně v potravě obsahující cukry. Snadno se formují z cukru při karamelizaci. Jejich výskyt byl prokázán v mnoha běžně konzumovaných potravinách, jako jsou například med, sladkosti, sojová omáčka nebo ocet [6].

Jedny z nejběžnějších 1,2-dikarbonylových sloučenin jsou benzily, které mají velký význam v organické chemii. Benzily jsou 1,2-dikarbonylové sloučeniny, které na obou karbonylových uhlících nesou (hetero)aromatický substituent, zejména fenyl. Benzily jsou atraktivní skupinou organických sloučenin díky bohatému uplatnění napříč různými obory vědy. Kupříkladu jsou běžně používanými

fotoiniciátory v polymerní chemii. Dále jsou mnohostrannými stavebními kameny z pohledu organické syntézy, které poskytují velký počet biologicky aktivních či jinak zajímavých heterocyklických sloučenin jako jsou např. imidazoly či triaziny (Schéma 2) [7] [8] [9].

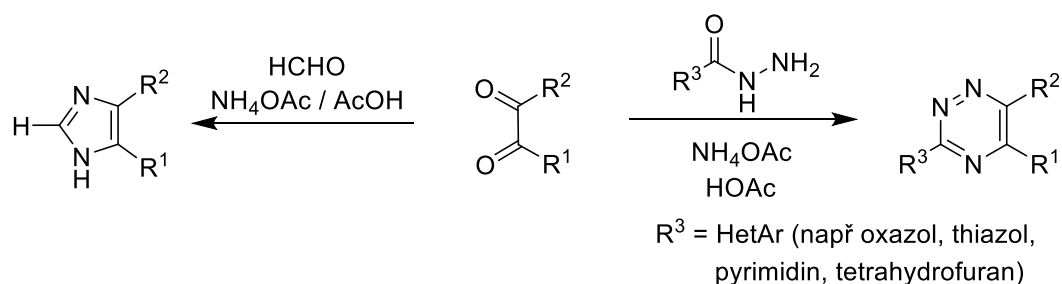


Schéma 2. Obecné schéma vedoucí k imidazolu a triazinu.

Díky výše popsaným vlastnostem a aplikacím byla na efektivní syntézu benzilů upoutána odpovídající pozornost. Jednoduchá syntéza benzilů může být provedena za pomoci benzoinové kondenzace, na kterou navazuje oxidace získané  $\alpha$ -hydroxykarbonilové sloučeniny. Je zřejmé, že tato metoda je výhodná pro přípravu symetrických benzilů, avšak méně vhodná pro syntézu nesymetrických derivátů. Pro syntézu nesymetrických benzilů se využívá oxidace diarylalkynů, diarylalkenů, hydrobenzionů, deoxybenzoinů atd [7].

V pracovní skupině doc. Bureše našel 4-DNB využití při přípravě 4,5-bis(4-nitrofenyl)-1*H*-imidazolu (Schéma 3), který lze dále využít jako akceptorní část push-pull chromoforů ve tvaru písmene Y [10]. Dále je možné 4-DNB využít při syntéze push-pull derivátů pyrazinů ve tvaru písmene X (Obrázek 2) [11]. Tyto sloučeniny mají využití v nelineární optice, která zažila velký rozmach v posledních dvou desetiletích díky potenciálním aplikacím v přístrojích, jako jsou optická datová úložiště, spínače a modulátory [8].

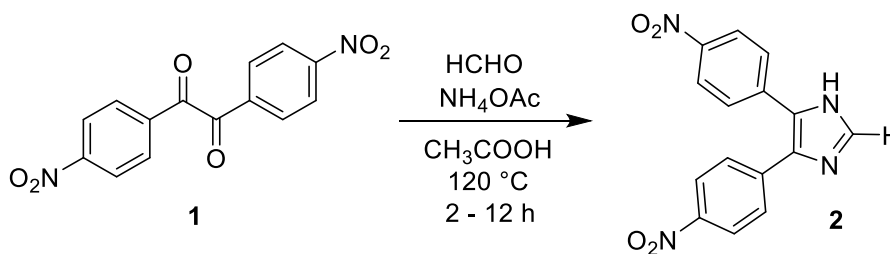
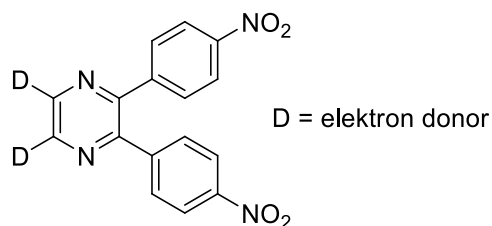
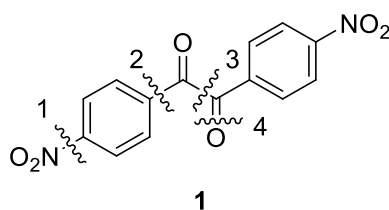


Schéma 3. Syntéza 4,5-bis(4-nitrofenyl)-1*H*-imidazolu.



**Obrázek 2.** Struktura push-pull chromoforů na bázi pyrazinu s DNB akceptorem.

Retrosyntetická analýza molekuly 4-DNB vede na čtyři možné diskonekce jak je zobrazeno na *Obrázku 3*. První z nich je diskonekce NO<sub>2</sub> skupiny, kterou je možné zavádět pomocí elektrofilní aromatické substituce. Druhou možnou variantou rozdělení molekuly je vazba mezi uhlíkem karbonylové skupiny a aromatickým zbytkem. Následuje diskonekce mezi oběma karbonyly vedoucí na dva stejné prekurzory (dimerizace). Jako čtvrtou a poslední variantou je možnost rozdělení vazby mezi uhlíkem a kyslíkem (oxidace).



**Obrázek 3.** Obecná retrosyntetická analýza molekuly 4-DNB (1).

Jednotlivé diskonekce a konkrétní syntetické přípravy 4-DNB budou shrnuty v následujícím textu.

## 2 Cíle práce

- Provést literární rešerši metod příprav 4,4'-dinitrobenzilu.
- Srovnat nalezené metody z pohledu dostupnosti výchozích látek, počtu a složitosti prováděných chemických transformací a výtěžků.
- Vybranými metodami experimentálně ověřit přípravu 4,4'-dinitrobenzilu.
- Srovnat získané výsledky.
- Ověřit strukturu a čistotu připraveného 4,4'-dinitrobenzilu dostupnými analytickými metodami.

### 3 Teoretická část

Dle dostupné literatury lze cílovou molekulu 4,4'-dinitrobenzilu (4-DNB) připravit několika způsoby. Z pohledu využití chemické transformace se zejména jedná o reakce:

- benzoinová kondenzace
- oxidace
- coupling reakce
- nitrace
- ostatní.

Z pohledu výchozí sloučeniny je k syntéze 4-DNB nejčastěji využíván 4-nitrobenzaldehyd, benzaldehyd, 4-nitrobenzoyl kyanid/chlorid, (hydro)benzoin či 4,4'-dinitrostyben. V následujícím textu bude příprava 4-DNB diskutována z pohledu využití transformace.

#### 3.1 Benzoinová kondenzace

Benzoinová kondenzace 4-nitrobenzaldehydu (4-NBALD) s následnou oxidací vzniklého benzoinu se jeví jako nejelegantnější a nejkratší syntetická cesta vedoucí ke 4-DNB.

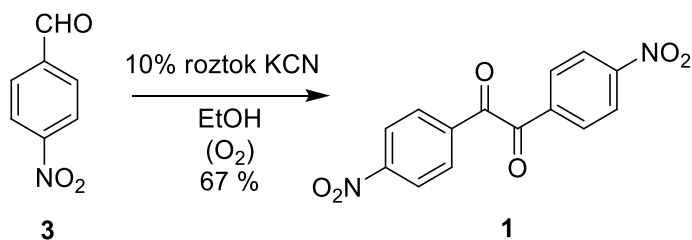
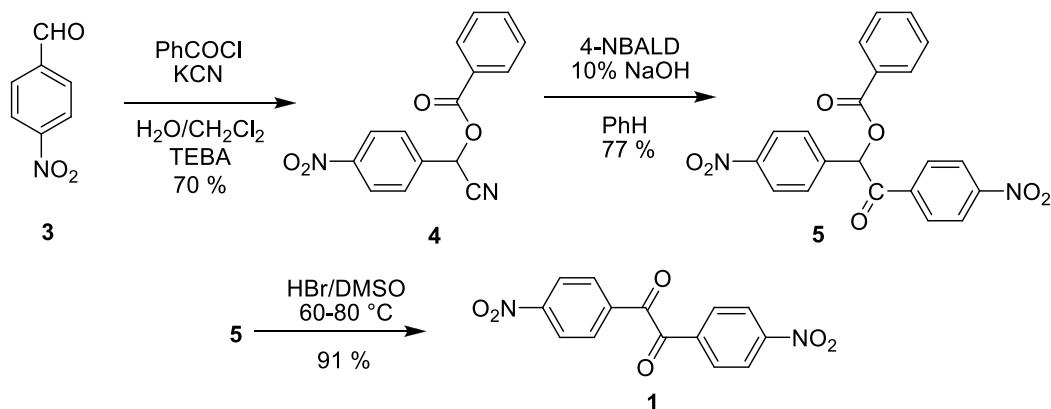


Schéma 4. Benzoinová kondenzace 4-nitrobenzaldehydu.

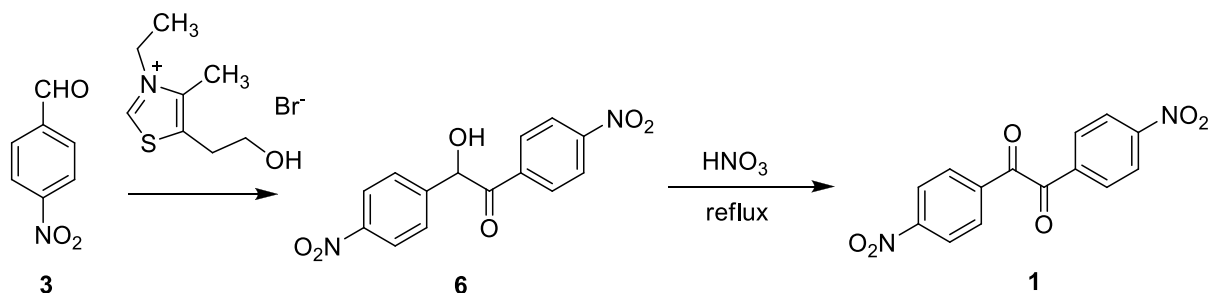
Autorky Banášová a Skrowaczewska v roce 1972 provedli standardní benzoinovou kondenzaci 4-NBALD (3) za pomoci kyanidu draselného (Schéma 4) [12]. Reakce byla katalyzována 10% vodným roztokem kyanidu draselného, k následné oxidaci 4,4'-dinitrobenzoinu na 4-DNB 1 docházelo přímo v reakční směsi a to pouze vzdušným kyslíkem. V případě provedení reakce pod inertní atmosférou dusíku vznikal pouze 4,4'-dinitrobenzoin. Při použití jiného oxidovačla (např. CrO<sub>3</sub>) docházelo k oxidaci až na 4-nitrobenzoovou kyselinu.





**Schéma 5.** Reakce 4-NBALD s kyanidem, benzoylace, benzoinová kondenzace a oxidace.

4-NBALD jako levný a přímo dostupný aldehyd byl rovněž využit v benzoinové kondenzaci v prostředí benzoyl chloridu (*Schéma 5*). V prvním kroku dochází k nukleofilní adici kyanidového aniontu na 4-NBALD (**3**), kde vzniklý kyanhydrin je *in-situ* benzoylován benzoylchloridem za vzniku meziprojektu **4**. Sloučeninu **4** lze pomocí roztoku hydroxidu sodného deprotonovat a vzniklý C-aniont nukleofilně adoval na další molekulu 4-NBALD za následného odštěpení nitrilové skupiny a vzniku benzoylovaného benzoinu **5**. Následná one-pot hydrolyza esterové funkční skupiny a oxidace vzniklého alkoholu pomocí HBr/DMSO vede k cílovému 4-DNB (**1**) [13] v celkovém výtěžku 49 %.



**Schéma 6.** Benzoinová kondenzace katalyzovaná thiazolium bromidem.

Benzoinovou kondenzaci lze rovněž katalyzovat thiazoliovými solemi (*Schéma 6*) [14]. Reakcí 4-NBALD v prostředí 3-ethyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazolium bromidu lze připravit 4,4'-dinitrobenzoin **6**. Ve druhém kroku dochází k prosté oxidaci 4,4'-dinitrobenzoinu kyselinou dusičnou za vzniku 4-DNB **1**. Reakce má celkový výtěžek 63 %. Analogickou reakční sekvenci využil k benzoinové kondenzaci i R. Breslow a kol. [15].

### 3.2 Oxidace

Oxidačními reakcemi se nejčastěji vytváří 1,2-diketo systém cílového 4-DNB. Nejčastěji je proto oxidován 1,2-diol, 2-hydroxyketon nebo olefin.

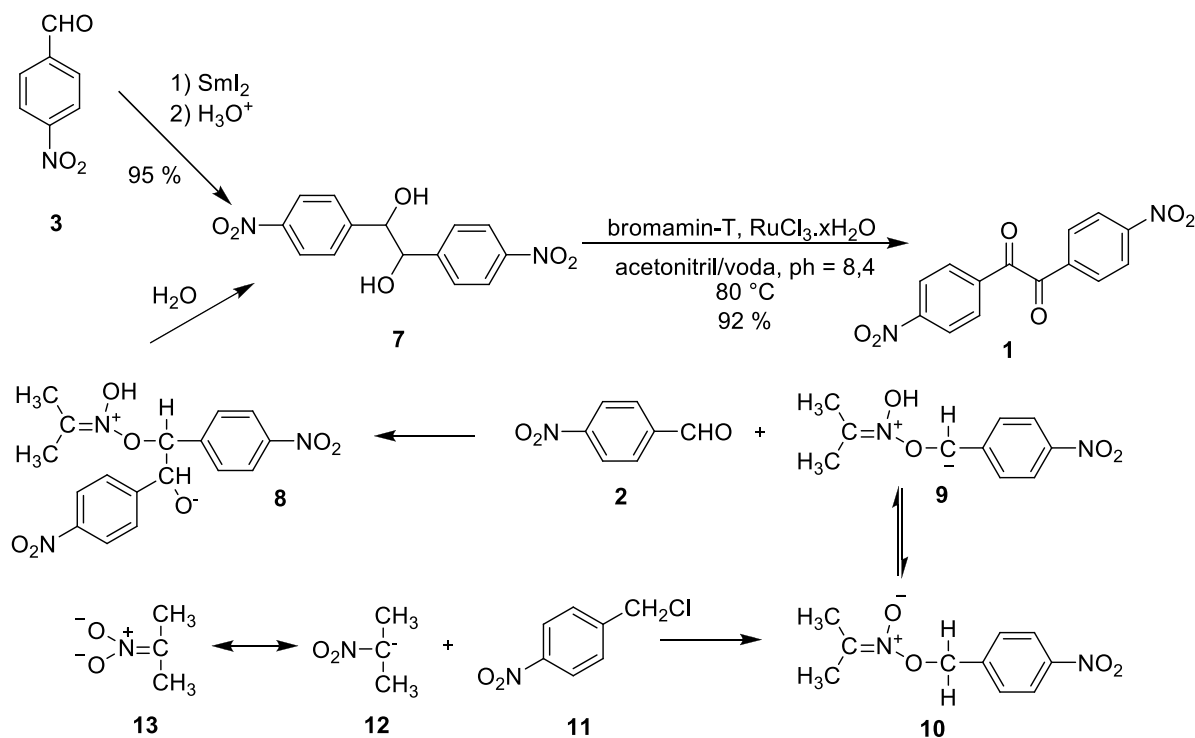
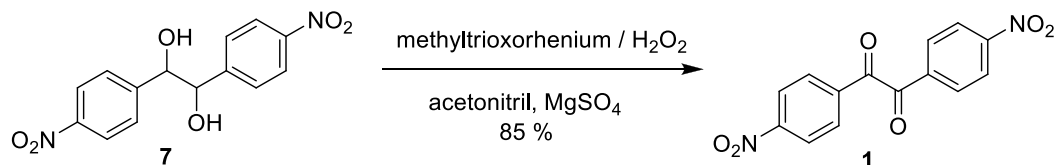


Schéma 7. Rutheniem katalyzovaná oxidace diolu.

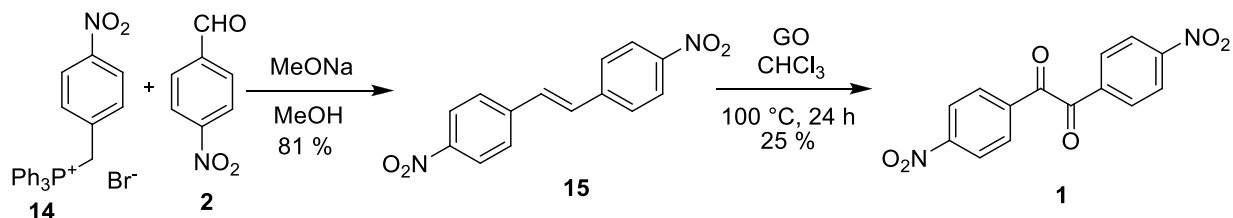
Přípravu bis(4-nitrofenyl)ethandiolu **7** je možno uskutečnit syntézou vycházející buď ze 4-NBALD nebo z 1-chlormethyl-4-nitrobenzenu **11** jak zobrazuje *Schéma 7*. V prvním případě dochází k C-C couplingu dvou molekul 4-NBALD s využitím jodidu samarnatého. Diol **7** je poté oxidován za vzniku 4-DNB [16]. Druhou možnou reakční cestou, vedoucí k diolu **7** je tříkroková syntéza, kdy v prvním kroku dochází k reakci 4-nitrobenzylchloridu **11** s deprotonovaným nitropropanem **12** ve smyslu *O*-substituce za vzniku meziproductu **10**. Po následném proton transferu vzniká benzylový aniont **9**, který reaguje s další molekulou 4-NBALD ve smyslu nukleofilní adice za vzniku meziproductu **8**. Posledním krokem je pak hydrolyzáza **8** na diol **7** [17]. Cílový 4-DNB je z diolu **7** získáván oxidací za pomoci bromaminu-T jako oxidačního činidla a katalytického množství chloridu ruthenitého v prostředí acetonitrilu a vody. Důležitým faktorem ovlivňující

úspěch této reakce se ukázalo pH reakční směsi, kdy při hodnotách pH převyšujících 8,4 dochází k rapidnímu snížení výtěžku [18].



**Schéma 8.** Methyltrioxorheniem katalyzovaná oxidace diolu.

Bis-(4-nitrofenyl)ethandiol **7** lze oxidovat peroxidem vodíku za přítomnosti katalytického množství methyltrioxorhenia a síranu hořečnatého (*Schéma 8*). Methyltrioxorhenium je snadno připravitelné i komerčně dostupné, stabilní na vzduchu a dostatečně účinné jako homogenní katalyzátor pro oxidace peroxidem vodíku ve vodném i organickém prostředí [19].



**Schéma 9.** Wittigova olefinace a oxidace 4,4'-dinitrostylbenu.

Dle *Schématu 9* lze Wittigovou syntézou připravit 4,4-dinitrostylben **15** reakcí fosfoniové sole **14** a 4-NBALD [20]. Následnou oxidací **15** vzniká 4-DNB. Jako oxidační činidlo byl využit grafit oxid (GO). Výhodou GO je jeho heterogenní charakter a nízká toxicita v porovnání s činidly na bázi kovů běžně používaných pro oxidace. Nevýhodou této reakce je její nízký výtěžek, který je v druhém kroku pouze 25 % [21].

### 3.3 Coupling reakce

Coupling reakce vedoucí k 4-DNB lze provádět jak na samotném 4-nitrobenzaldehydu, tak i s využitím 2-(4-nitrofenyl)oxoethannitrilu.

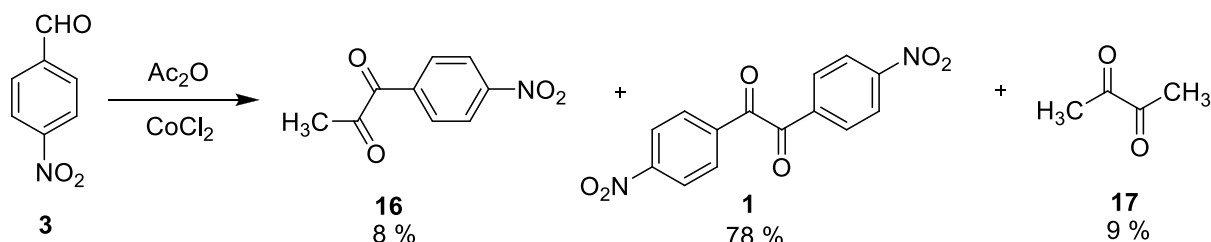


Schéma 10. Homocoupling 4-NBALD na 4-DNB.

4-NBALD **3** lze dimerizovat za katalýzy chloridem kobaltnatým (Schéma 10) [22]. Reakce probíhá v prostředí odplyněného a vysušeného acetanhydridu. Katalyzátor chlorid kobaltnatý iniciuje vznik radikálů z aldehydu i anhydridu, kdy jejich terminací vzniká 1,2-dikarbonylová sloučenina **16**, **1** nebo **17**. Nevýhodou této reakce je její relativně nízká specifita. Nicméně množství žádaného 4-DNB lze ovlivnit molárním poměrem aldehydu a anhydridu. Při poměru 1:1 bude primárně vznikat 4-DNB, při poměru 1:3 bude vznikat v přebytku methyl(4-nitrofenyl)ethandion **16**.

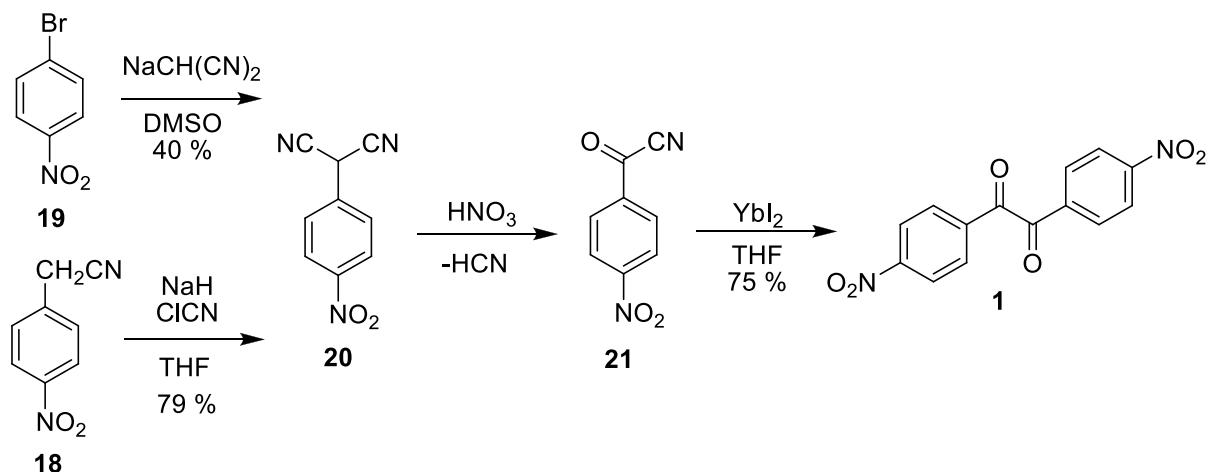
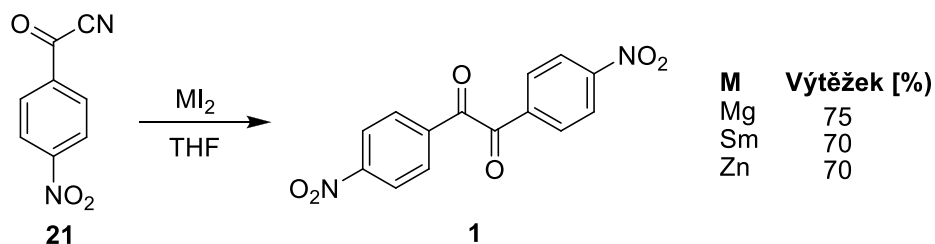


Schéma 11. Syntéza 4-DNB couplingem 4-nitrobenzoyl kyanidu katalyzovaném jodidem ytterbinatým.

2-(4-Nitrofenyl)oxoethannitril neboli 4-nitrobenzoyl kyanid **21** lze využít jako vhodný substrát pro coupling na 4-DNB (Schéma 11). Sloučeninu **21** lze například připravit z 2-(4-nitrofenyl)propan-1,3-dinitrilu **20**. Tento dinitril je synteticky dostupný z 1-brom-4-nitrobenzenu **19** nebo z 2-(4-nitrofenyl)ethannitrilu **18**. Obě výchozí látky **19** a **18** podléhají  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  nebo  $\text{S}_{\text{N}}$  reakcím s deprotonovaným malondinitrilem nebo chlorkyanem [23, 13] [24]. Oxidací **20** lze připravit kyanid **21** [25, 1], který v prostředí jodidu ytterbinatého a THF podléhá couplingu na 4-DNB ve výtěžku 75% [26].

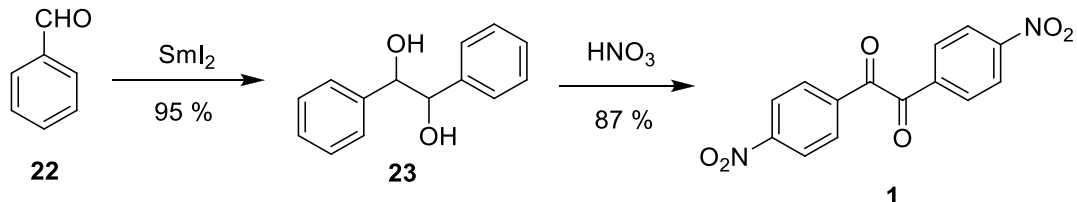


**Schéma 12.** Coupling 2-(4-nitrofenyl)ethan-2-oxonitrilu zprostředkovaný solemi různých kovů.

Kromě jodidu ytterbinatého lze pro coupling 2-(4-nitrofenyl)ethan-2-oxonitrilu **21** na 4-DNB využít i další sole jako jsou jodid hořečnatý [26], jodid samarnatý [27] nebo jodid zinečnatý [27] (*Schéma 12*). V těchto coupling reakcích prakticky nedochází k tvorbě benzoinů, lze je provést jedнокrokově, za laboratorní teploty a s relativně vysokými výtěžky. Jodid je použit v ekvimolárním množství, či v nadbytku.

### 3.4 Nitrace

Jelikož samotný benzil nelze do poloh 4 a 4' nitrovat přímo, využívá se k zavedení NO<sub>2</sub> skupin spíše nitrace vhodného intermediátu.



**Schéma 13.** Nitrace hydrobenzoinu.

Například reduktivním couplingem benzaldehydu v prostředí jodidu samarnatého vzniká hydrobenzoin **23** [16], který lze dvojnásobně nitrovat kyselinou dusičnou (*Schéma 13*). Vzniklý dinitrohydrobenzoin je *in-situ* oxidován kyselinou dusičnou za vzniku cílové molekuly **1** s výtěžkem 87 % [28].

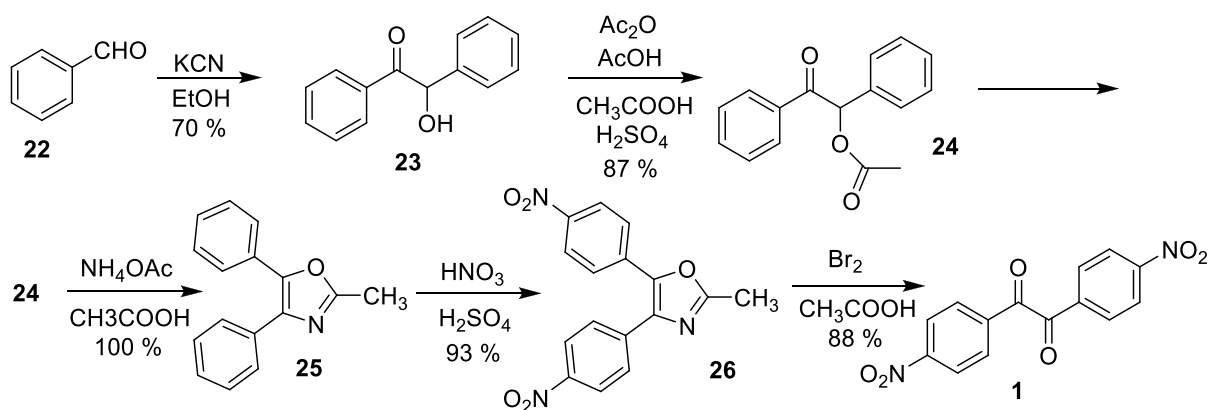


Schéma 14. Benzoinová kondenzace, acylace, kondenzace na oxazol, nitrace a vznik 4-DNB.

*Schéma 14* ukazuje standardní benzoinovou kondenzaci benzaldehydu za vzniku benzoinu **23** [29]. Ten je následně acylován za vzniku meziproduktu **24** [30], jehož cyklizací v prostředí octanu amonného a kyseliny octové dochází ke tvorbě 2-methyl-4,5-difenyloxazolu **25**. Ten lze již hladce nitrovat nitrační směsí do polohy 4 obou benzenových jader. V pátém a posledním kroku reakční sekvence dochází k otevření (oxidaci) oxazolového kruhu za pomoci brómu v prostředí kyseliny octové za vzniku 4-DNB. Konverze benzoinu **24** na 4-DNB je v literatuře uváděna ve výši 82 %. [31] [32].

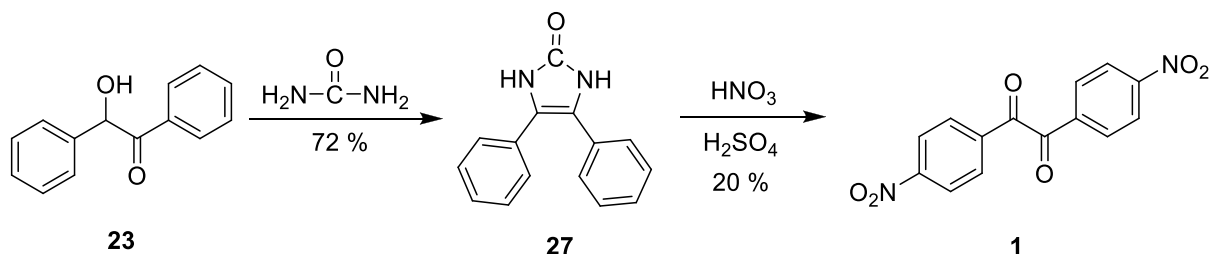
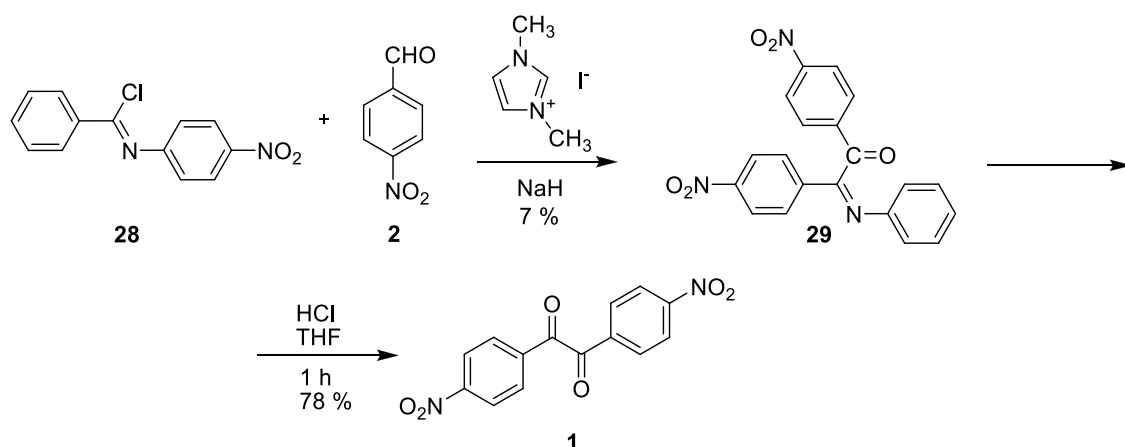


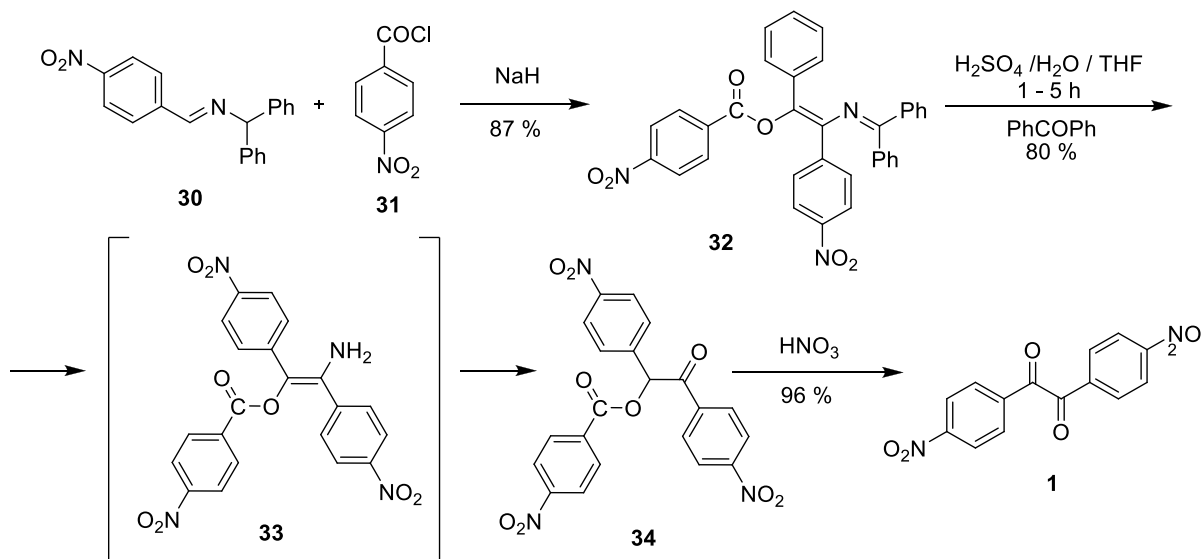
Schéma 15. Nitrace 4,5-difenyglyoxalonu.

Nesubstituovaný benzoin **23** lze jako levnou a dostupnou chemikálii reagovat s močovinou za vzniku 4,5-difenyglyoxalonu **27** (*Schéma 15*). Ten podléhá hladké nitraci/oxidaci nitrační směsí za vzniku cílového 4-DNB [28].

## 3.5 Ostatní reakce

Schéma 16. Využití *N*-fenyl-4-nitrobenzimidoyl chloridu.

*N*-Fenyl-4-nitrobenzimidoyl chloridu **28** lze využít pro reakci se 4-NBALD (Schéma 16). V prvním kroku dochází k aroylaci katalyzované 1,3-dimethylimidazolium jodidem za vzniku meziproduktu **29** [33]. V druhém kroku dochází k hydrolyze iminu za vzniku cílové molekuly **1** [34]. Jak je bohužel vidět, hlavním úskalím této syntézy je dostupnost výchozího derivátu **28** a nízká konverze v prvním reakčním kroku.

Schéma 17. Syntéza vycházející z *N*-(difenylmethyl)-4-nitrofenylmethaniminu.

*N*-(Difenylmethyl)-4-nitrofenylmethanimin **30** lze hydridem sodným deprotonovat a dvojnásobně acylovat 4-nitrobenzoyl chloridem **31** za vzniku esteru **32** (Schéma 17) [35]. Ten je poté hydrolyzován v kyselém prostředí na enamín **33**, který dává následně vzniknout benzoin benzoátu **34**. Posledním krokem této

syntetické sekvence je oxidace molekuly **34** koncentrovanou kyselinou dusičnou  
na požadovaný 4-DNB [36].



## 4 Experimentální část

### 4.1 Obecné metody

Rozpouštědla a činidla použitá při syntéze byla zakoupena od firem Aldrich, Fluka nebo Penta a byla použita bez dalšího čištění. Použitá rozpouštědla byla odpařována na odparce Heidolph Laborota 4000. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu ( $\text{SiO}_2$  60, velikost částic 0,040-0,063 mm, Merck) a za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem  $\text{SiO}_2$  60 F<sub>254</sub> (Merck) s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 360 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Büchi B-540.  $^1\text{H}$ - a  $^{13}\text{C}$ -NMR spektra byla měřena při 25 °C na přístroji Bruker AVANCE 400 a 500 při frekvencích 400/500 resp. 100/125 MHz. Chemické posuny jsou uvedeny v jednotkách ppm relativně k signálu  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Reziduální signály rozpouštědel byly použity jako vnitřní standard ( $\text{CDCl}_3$  – 7,25 a 77,23,  $d_6$ -DMSO – 2,55 a 39,51 ppm pro  $^1\text{H}$ - resp.  $^{13}\text{C}$ -NMR spektra). Interakční konstanty ( $J$ ) jsou uvedeny v Hz. Pozorované signály jsou popsány jako s (singlet), br s (široký singlet), d (dublet), dd (dublet dubletu), t (triplet), q (kvartet) a m (multiplet). IČ spektra byla měřena na FT-IR spektrometru Nicolet iS50 s diamantovým ATR nástavcem. Hmotová spektra byla měřena na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent Technologies 6890N (HP-5MS délka kolony 30 m, I.D. 0.25 mm, film 0.25  $\mu\text{m}$ ) opatřeného hmotovým detektorem Network MS detector 5973 (EI 70 eV, rozsah 33-550 Da). MALDI MS spektra ve vysokém rozlišení byla měřena na přístroji MALDI mass spectrometer LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Německo) opatřeného dusíkovým laserem (337 nm, 60 Hz), LTQ Orbitrap pastí operující v pozitivním módu v rozsahu hmotnost.  $m/z$  50 - 1500 a následujícími parametry: rozlišení 100,000 při  $m/z = 400$ , energie laseru 17 mJ a počet laserových zásahů 5. Vyhledávací systém pozice krystalu (survey CPS) byl nastaven na náhodný výběr s automatickou detekcí krystalu. 2,5-Dihydroxybenzová kyselina (DHB) byla použita jako matrix. UV/Vis spektra byla měřena na spektrofotometru Hewlett-Packard 8453 v  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Elementární analýzy byly prováděny na přístroji EA 1108 Fisons.

## 4.2 Příprava 4-DNB z benzaldehydu

### 4.2.1 Syntéza benzoinu

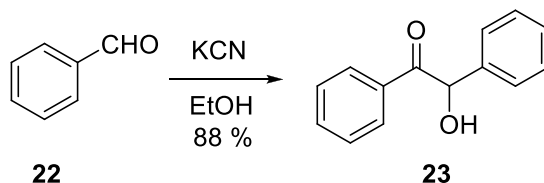


Schéma 18. Syntéza benzoinu vycházející z benzaldehydu.

Benzoin **23** byl syntetizován benzoinovou kondenzací [29]. Do baňky byl předložen benzaldehyd **22** (52 g; 0,49 mol), kyanid draselný (6,86 g; 0,105 mol) a ethanol (196 ml). Baňka byla opatřena zpětným chladičem a směs byla na vodní lázni přivedena k varu a zahřívána 50 min. Reakce byla prováděna v digestoři. Po ochlazení v ledové lázni byly vyloučené krystaly zfiltrány přes Büchnerovu nálevku. Filtrační koláč byl promyt vodou (1100 ml), ethanolem (49 ml), etherem (49 ml) a sušen na vzduchu. Tímto postupem bylo získáno 45,76 g (88 %) benzoinu **23** ve formě bílé krystalické látky. B. t. = 133,7 – 136,1 °C (lit. [37] 133-135 °C).  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, 25 °C, DMSO):  $\delta$  = 6,13 – 6,16 (m, 2H, OH +  $\text{CH}_{\text{alif.}}$ ); 7,28 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 7,36 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 7,47 – 7,52 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 7,61 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 8,06 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO):  $\delta$  = 75,67; 127,29; 127,72; 128,48; 128,60; 128,85; 135,25; 134,73; 139,74; 199,20 ppm. EI-MS:  $m/z$  = 210 ( 4 %), 105 (100 %), 77 (59 %), 51 (18 %).

### 4.2.2 Syntéza benzoin acetátu

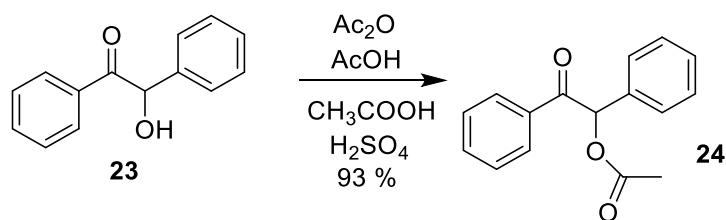


Schéma 19. Syntéza benzoin acetátu.

Benzoin **23** (20 g; 0,094 mol) byl smíchán s kyselinou octovou (18,86 ml) a s acetanhydridem (18,86 ml; 0,2 mol) v baňce opatřené míchadlem. Do této směsi byla pomalu přikapána kyselina sírová (1,88 ml). Po přidavku kyseliny se benzoin rozpustil a směs byla zahřívána na vodní lázni po dobu 20 minut (není žádoucí

překročit ani teplotu, ani čas). Po 20 minutách byla směs ochlazena a byla za prudkého míchání přikapána do vody (236 ml) prostřednictvím přikapávací nálevky během 30 minut. Po skončení přikapávání byly velké hroudy vyjmuty, rozdrceny v hmoždíři a vráceny zpět. Tato směs byla dále míchána po dobu jedné hodiny. Finální zpracování krystalů spočívalo ve filtraci přes Büchnerovu nálevku a sušení na filtračním papíře na vzduchu [30]. Výše popsaným postupem bylo získáno 22,19 g (93 %) sloučeniny **24** ve formě bílé krystalické látky. B. t. = 78,6 – 80,4 °C (lit. [30] 80 – 82 °C po rekrystalizaci).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 25 °C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,20 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,85 (s, 1H, CH); 7,33 – 7,53 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 7,91 – 7,93 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (400 MHz, 25 °C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 21,00; 77,87; 128,85; 128,92; 129,02; 129,36; 129,56; 133,70; 133,82; 134,82; 170,70; 193,94 ppm. EI-MS:  $m/z$  = 254 (1 %), 165 (9 %), 149 (14 %), 105 (100 %), 77 (36 %), 51 (9 %), 43 (18 %).

### 4.2.3 Syntéza 2-methyl-4,5-difenyloxazolu

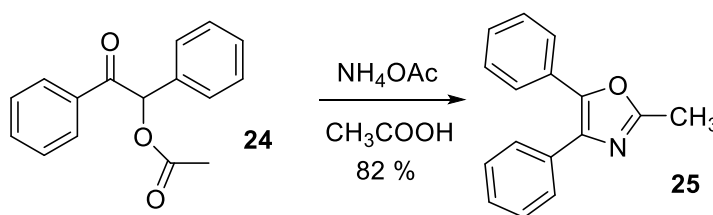


Schéma 20. Syntéza 2-methyl-4,5-difenyloxazolu.

Benzoin acetát **24** (30 g; 0,118 mol) byl smíchán s octanem amonným (9 g; 0,117 mol) a kyselinou octovou (37,5 ml). Vzniklá směs byla refluxována dvě hodiny a nalita na led. Po rozpuštění ledu byl roztok převeden do děličky a extrahován etherem ( $3 \times 15$  ml). Spojené extrakty byly promyty vodou ( $4 \times 15$  ml), nasyceným roztokem chloridu sodného ( $3 \times 7,5$  ml), vysušeny síranem sodným a rozpouštědlo bylo odpařeno na odparce. Tímto postupem bylo získáno 22,9 g (82 %) surového 2-methyl-4,5-difenyloxazolu **25** ve formě hnědého oleje, který byl do dalšího kroku použit surový [31]. Oxazol **25** lze vyčistit pomocí sloupcové chromatografie ( $\text{SiO}_2$ ; dichlormethan).  $R_f$  = 0,2 ( $\text{SiO}_2$ ; dichlormethan)  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, 25 °C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,55 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,30 – 7,38 (m, 6H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 7,57 – 7,59 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 7,62 – 7,65 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz, 25 °C,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 14,18; 126,57; 128,00; 128,18; 128,53; 128,72; 128,81; 129,23; 132,68;

135,28; 145,46; 160,38 ppm. EI-MS:  $m/z = 235$  (81 %), 206 (36 %), 165 (100 %), 139 (6 %), 104 (18 %), 77 (18 %).

#### 4.2.4 Nitrace 2-methyl-4,5-difenyloxazolu

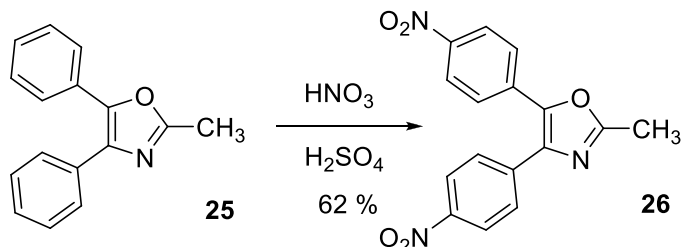


Schéma 21. Nitrace oxazolu.

Do baňky byla předložena kyselina sírová (7,5 ml; 96%) a kyselina dusičná (10 ml; 65%). Vzniklá nitrační směs byla ochlazená na 4 °C a poté do ní byl za stálého míchání pomalu přikápan oxazol **25** (5 g; 0,021 mol). Směs byla zahřátá na 50 °C pod dobu 15 min a poté nalita na led. Surový produkt byl zfiltrován a rekrystalizován z acetonu. Tímto postupem bylo získáno 4,3 g (62 %) dinitrooxazolu **26** ve formě žluté vatovité látky. B. t. = 230 – 236 °C (lit. [31] 240 – 243 °C). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 2,61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 7,73 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, CH<sub>arom.</sub>); 7,80 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H, CH<sub>arom.</sub>); 8,24 – 8,27 (m, 4H, CH<sub>arom.</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (400 MHz, 25 °C, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14,27; 124,42; 124,59; 127,19; 128,93; 134,37; 136,34; 138,40; 145,03; 147,74; 147,92; 162,50 ppm. EI-MS:  $m/z = 325$  (100 %), 295 (12 %), 233 (9 %), 163 (44 %), 152 (17 %), 119 (9 %), 76 (11 %).

#### 4.2.5 Otevření oxazolového kruhu na cílovou molekulu 4-DNB

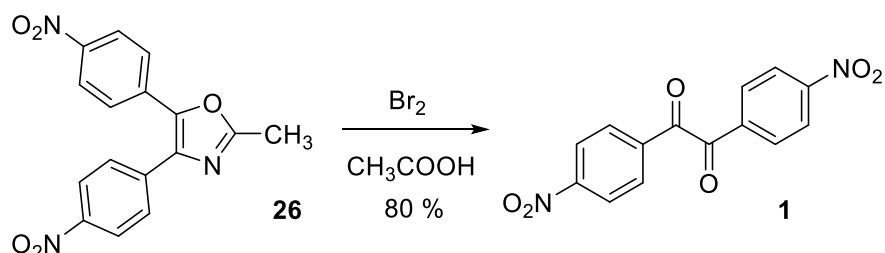


Schéma 22. Syntéza cílového 4-DNB.

Do baňky opatřené zpětný chladičem byl předložen dinitrooxazol **26** (1,69 g; 5 mmol), kyselina octová (4,2 ml) a voda (0,2 ml). Tato směs byla ochlazená v ledové tříšti, následně k ní byl přikápan bróm (3,2 g; 0,020 mol) a reakce byla zahřívána k varu po dobu dvou hodin. Směs byla poté nalita na led a po rozpuštění

ledu zfiltrována. Produkt byl rekrystalizován z ledové kyseliny octové. Výše zmíněným postupem bylo získáno 1,24 g (80 %) 4-DNB **1** ve formě zářivě žluté krystalické látky. B. t. = 211 – 215 °C (lit. [31] 212 – 213 °C)  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz, 25 °C, DMSO):  $\delta$  = 8,31 – 8,34 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ); 8,45 – 8,48 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{arom.}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (500 MHz, 25 °C, DMSO):  $\delta$  = 124,08; 131,84; 136,95; 150,85; 190,10 ppm. EI-MS:  $m/z$  = 150 (100 %  $[\text{M}/2]^+$ ), 134 (32 %), 120 (13 %), 104 (43 %), 92 (20 %), 76 (34 %), 64 (4 %), 50 (14 %). Elementární analýza: vypočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$  (300,23): C 56,01 %, H 2,69 %, N 9,33 %; naměřené hodnoty jsou: C = 55,48 ( $\pm 0,29$ ); H = 2,65 ( $\pm 0,02$ ); N = 8,94 ( $\pm 0,10$ ).

### 4.3 Pokus o přímou syntézu 4-DNB ze 4-nitrobenzaldehydu

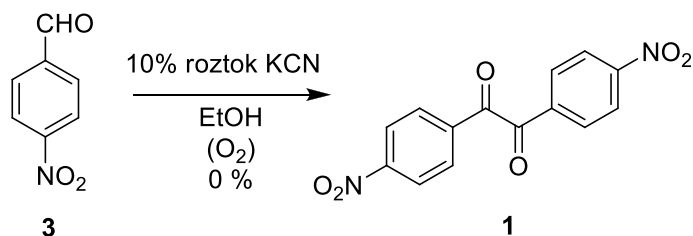


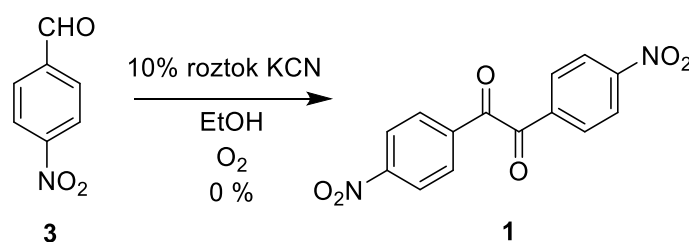
Schéma 23. Příprava 4-DNB ze 4-nitrobenzaldehydu.

4-Nitrobenzaldehyd **3** (1,5 g; 9,93 mmol) byl rozpuštěn v ethanolu (50 ml). Do vzniklého roztoku byl pomalu přikapáván vodný roztok kyanidu draselného (0,7 ml; 10%). V průběhu přidávání se reakční směs zbarvovala do červena. Další podíl kyanidu byl vždy přidán až poté, co se po posledním přidavku směs odbarvila na původní barvu. Roztok kyanidu byl přidáván pouze do chvíle, než reakce zežloutla a ve směsi vznikl slabý zákal. Následně byla směs míchána při 25 °C po dobu 48 hodin. Po skončení reakce byla směs zfiltrována a podrobena analýze na GC-MS, která neprokázala produkt **1**.

## 5 Výsledky a diskuze

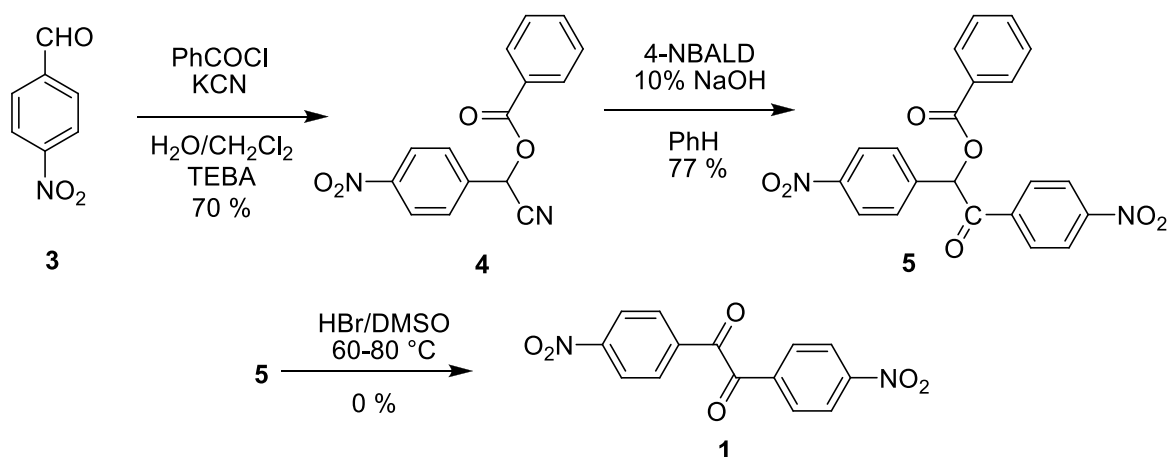
### 5.1 Syntéza

Jako nejjednodušší postup syntézy cílového 4,4'-dinitrobenzilu **1** se jeví přímá benzoinová kondenzace 4-nitrobenzaldehydu **3** následovaná oxidací vzdušným kyslíkem popsaná Banásovou a Skrowaczewskou (*Schéma 24*) [12]. Ověřením této syntetické cesty se bohužel nezdařilo. V reakční směsi nebyl požadovaný produkt **1** ani případný benzoin vůbec detekován.



**Schéma 24.** Pokus o přípravu 4-DNB pomocí benzoinové kondenzace.

V naší pracovní skupině byla v minulosti rovněž ověřena benzoinová kondenzace dle *Schématu 25* popsaná Tanem a spol. [13]. Tato reakční cesta bezproblémově poskytla meziprodukt **4** a rovněž i benzoylovaný benzil **5**. Jeho debenzoylace a oxidace pomocí HBr/DMSO se však ukázala jako neproveditelná a neposkytovala žádný produkt **1**.



**Schéma 25.** Pokus o syntézu 4-DNB vycházející ze 4-nitrobenzaldehydu.

Syntéza cílového 4-DNB **1** tak byla následně zkoušena postupem využitým Patelem a spol. pro konstrukci 4,5-bis(4,4'-dinitrofenyl)imidazolu [8]. Jedná se o pětikrokovou reakci vycházející z dostupného benzaldehydu **22** (*Schéma 26*).

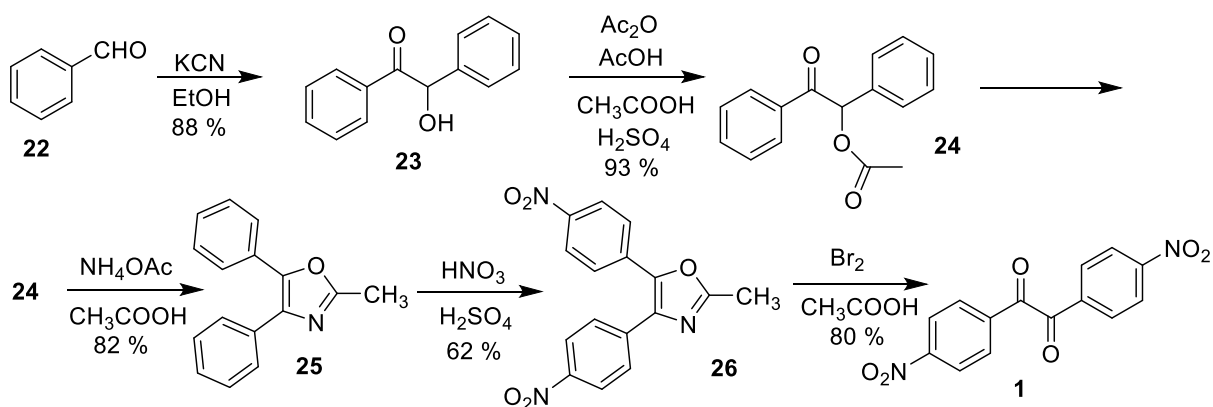


Schéma 26. Úspěšná syntéza vycházející z benzaldehydu.

Benzoin **23** byl syntetizován standardní benzoinovou kondenzací z benzaldehydu **22** v prostředí ethanolu [29]. Benzaldehyd **22** byl vždy čerstvě destilován, aby se vyloučila přítomnost kyseliny benzoové jako produktu jeho snadné oxidace. Samotná kondenzace probíhala po dobu 50. minut, již po 10. minutách se směs v baňce stala lehce nažloutlou, po 35. minutách pak roztok změnil svou barvu na oranžovou. Po 50. minutách byl roztok ochlazen a vyloučený produkt byl zfiltrován. Kyanidové zbytky byly odstraněny promytím vodou, ethanolem a etherem a následnou rekrytalizací z methanolu. Tímto postupem byl získán benzoin **23** v 88% výtěžku.

Hydroxy skupina benzoinu **23** byla poté reagována s acetanhydridem za vzniku meziprojektu **24** [31]. Reakce se prováděla v kyselině octové za katalýzy kyselinou sírovou, po jejímž přidavku se směs stala žlutozelenou a záhřevem na vodní lázni se barva změnila na hnědou. Pomalým přikapáním reakční směsi do vody vznikla bílá kaše, větší hrudky produktu bylo potřeba vyjmout a rozdrtit, aby se řádně vymyla kyselina octová. Zfiltrováním a vysušením vznikl požadovaný ester **24** v 93% výtěžku.

Benzoin acetát **24** byl cyklizován na oxazol **25** [32]. Reakce probíhala v prostředí kyseliny octové, již po uplynutí 10. minut se reakční směs zbarvila žlutozeleně, po dvou hodinách byl roztok žlutý. Reakce byla ukončena vylitím na led a extrakcí produktu etherem. Promytím éterických extraktů byla odstraněna kyselina octová, jejich odpařením pak byl získán oxazol **25** ve formě žlutohnědého oleje, který byl nasazen do dalšího kroku bez dodatečného čištění. Výtěžek tohoto kroku byl 82 %. Pro analytické potřeby byl oxazol **25** čištěn sloupcovou chromatografií s využitím silikagelu a dichlormethanu jako stacionární a mobilní fáze.

Oxazol **25** byl nitrován nitrační směsí zpočátku ochlazené na 4 °C, reakční směs pak byla krátce zahřáta na 50 °C, kdy se barva změnila na žlutou až hnědou. Reakce zastavena vylitím na led, zfiltrována a produkt byl rekrystalizován z acetonu s výtěžkem 62 %. Nitrooxazol **26** měl žlutou barvu a byl získán ve formě vatovitých chomáčků až destiček.

Posledním krokem reakční sekvence je otevření/oxidace oxazolového kruhu na cílový 4-DNB **1**. Směs dinitrooxazolu **26**, brómu, ledové kyseliny octové a vody byla refluxována po dobu dvou hodin, reakce byla ukončena vylitím na led, zfiltrována a produkt byl rekrystalizován z kyseliny octové. Výtěžek posledního kroku byl 79 %, 4-DNB **1** je svítivě žluté barvy a krystalické struktury.

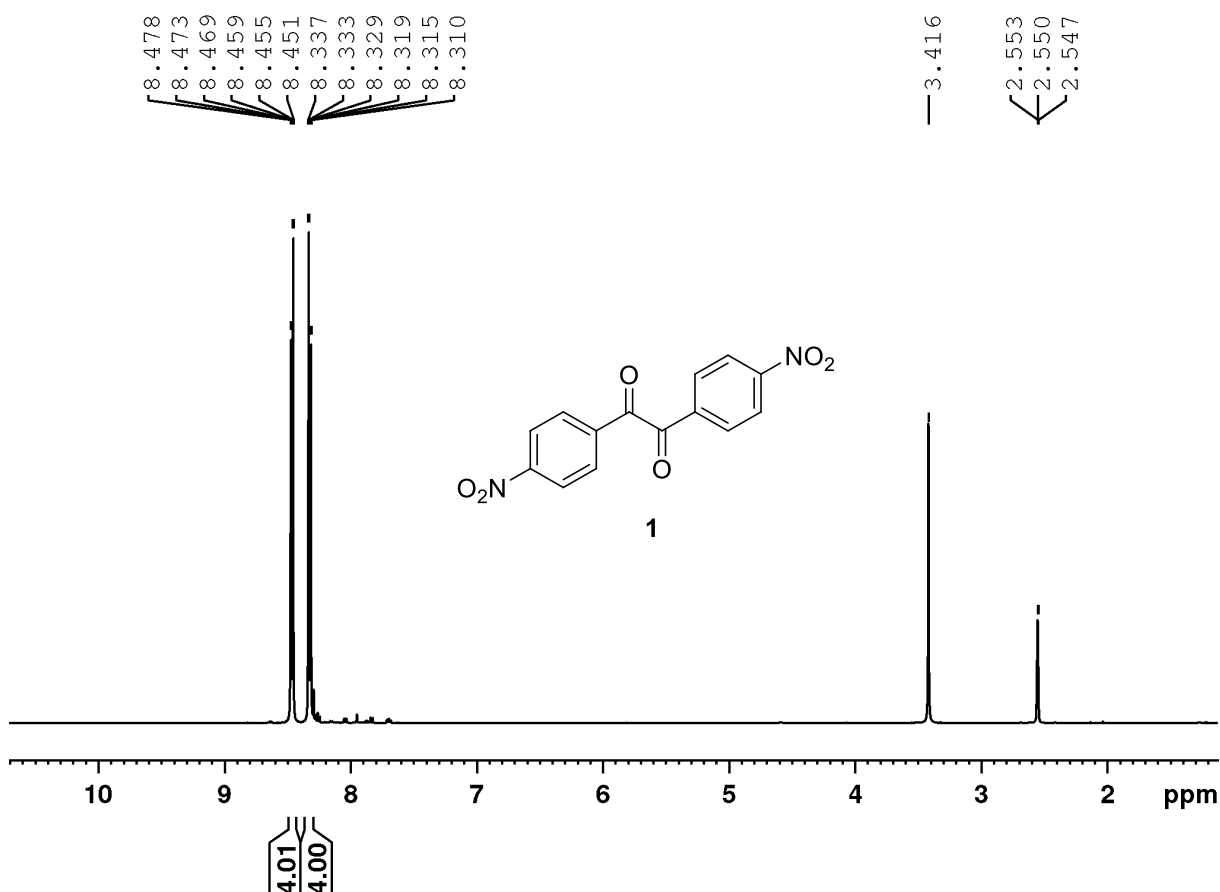
Celkový výtěžek 4-DNB **1** dle této reakční sekvence je 32,5 %.



## 5.2 Strukturní analýza

Struktura a čistota cílového 4,4'-dinitrobenzilu **1** byla ověřena pomocí nukleární magnetické rezonance, hmotové spektroskopie, IČ spektroskopie a elementární analýzy.

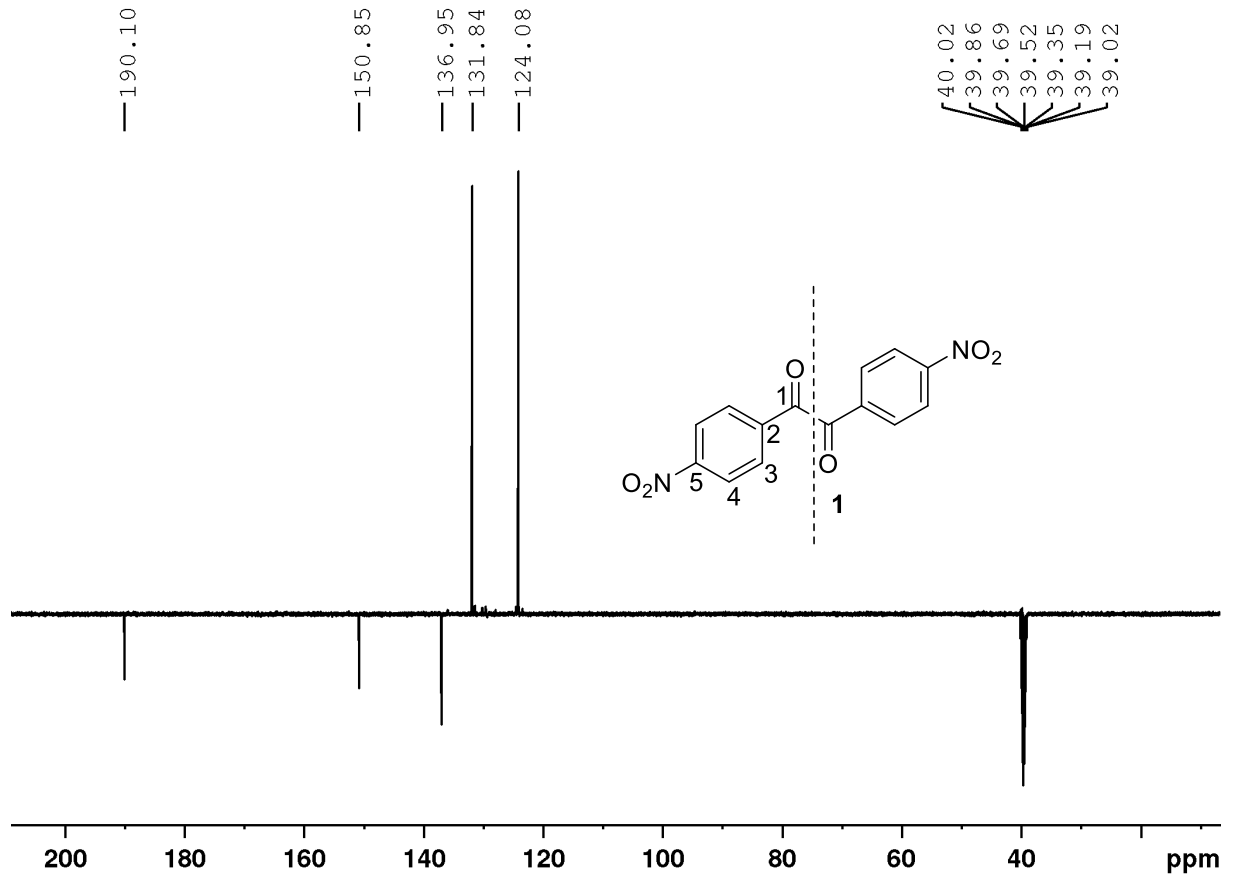
$^1\text{H-NMR}$  spektrum bylo měřeno v  $\text{DMSO-}d_6$  a je zobrazeno na *Obrázku 4*. V molekule 4-DNB jsou přítomny čtyři atomy vodíku a vzhledem k rovině symetrie a magnetické ekvivalentnosti vodíků v polohách 2/6 a 3/5 lze pak očekávat v  $^1\text{H-NMR}$  spektru dva signály. Zobrazené spektrum ukazuje dva multiplety v aromatické oblasti při 8,35 a 8,46 ppm s integrálním poměrem 1:1 resp. 4:4.



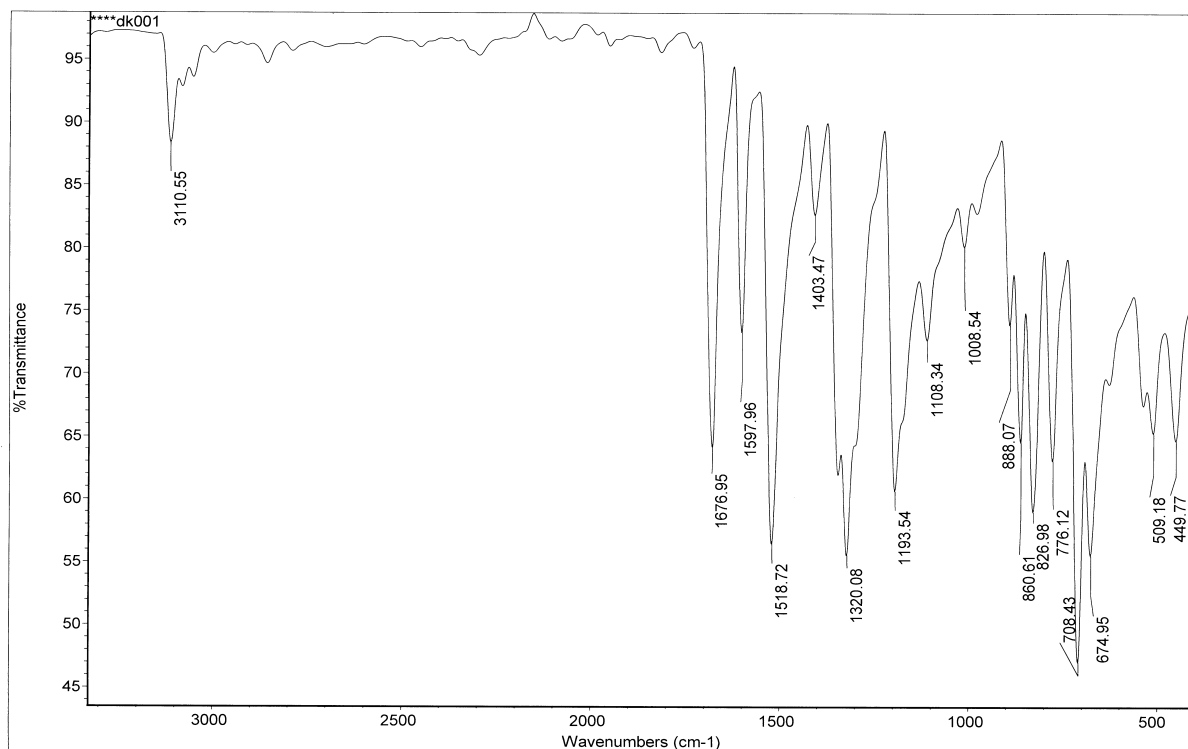
Obrázek 4.  $^1\text{H-NMR}$  spektrum 4-DNB (500 MHz,  $\text{DMSO}$ , 25 °C).

Ve  $^{13}\text{C-NMR}$  spektru (*Obrázek 5*) je možné pozorovat pět signálů. Díky technice APT lze snadno rozlišit primární a terciární uhlíky od sekundárních a kvarterních uhlíků. Vzhledem k rovině symetrie 4-DNB je ve spektru možné pozorovat pouze poloviční počet signálů. Signály s hodnotou chemického posunu 124,08 a 131,84 ppm odpovídají terciálním uhlíkům v polohách 3 a 4. Tři zbylé signály otočené na druhou stranu náležejí kvarterním uhlíkům. Signál s posunem 136,95

ppm představuje uhlík v poloze 2, signál při 150,85 ppm náleží uhlíku 5 nesoucímu nitro skupinu. Signál s vysokým chemickým posunem 190,10 ppm je charakteristický pro karbonylové sloučeniny a odpovídá uhlíku 1.



Obrázek 5. <sup>13</sup>C-NMR spektrum 4-DNB (125 MHz, DMSO, 25 °C) a číslování atomů.



Obrázek 6. IČ spektrum 4-DNB.

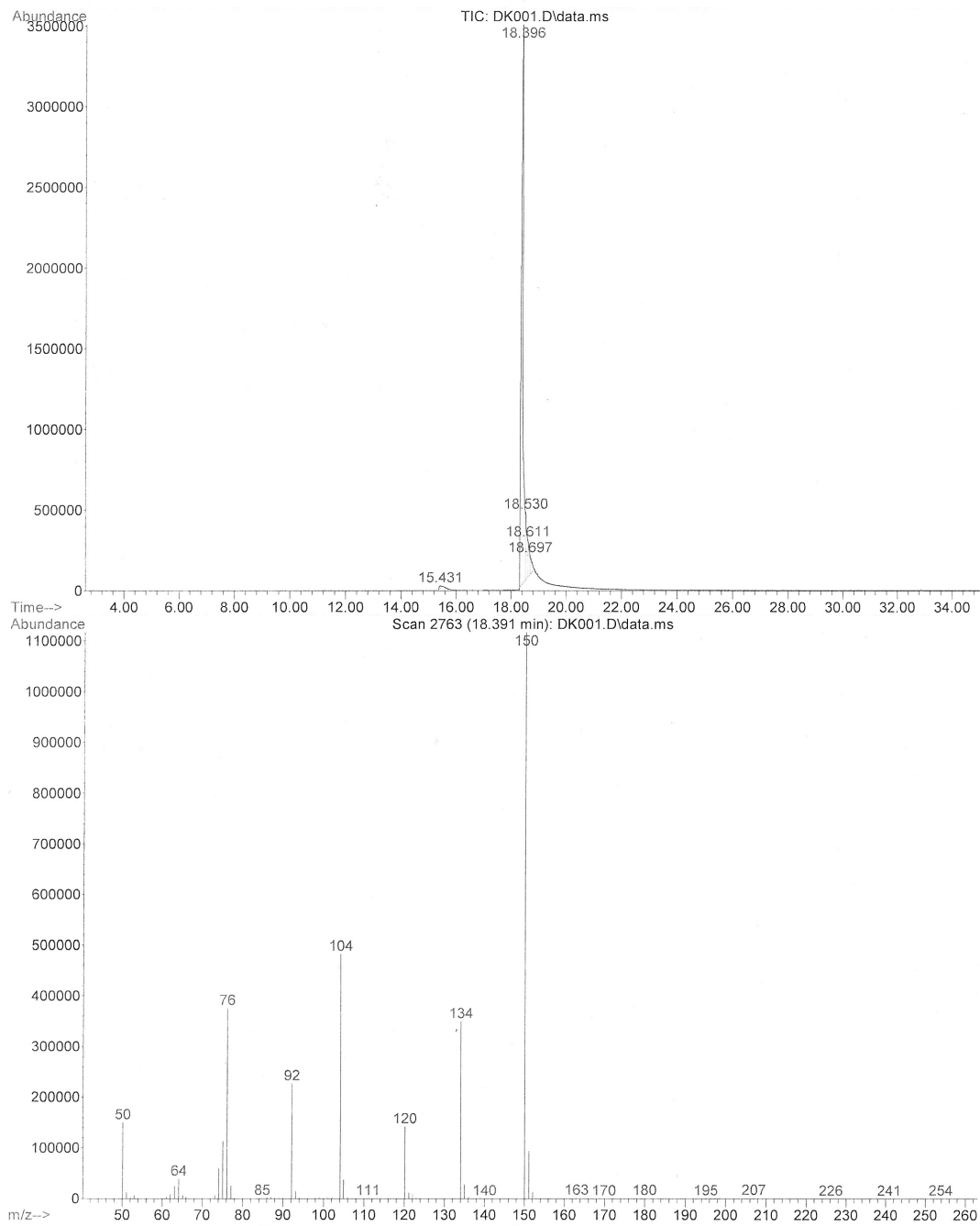
V IČ spektru produktu **1** (Obrázek 6) lze nalézt další informace potvrzující jeho strukturu. Jednoznačně lze identifikovat dvojpík s hodnotami vlnočtů 1320 a 1519  $\text{cm}^{-1}$ , který je naprosto charakteristický pro nitroderiváty. Dalším naprosto charakteristickým signálem je vibrace karbonylové skupiny při 1677  $\text{cm}^{-1}$ . Tento relativně nízký vlnočet rovněž napovídá, že karbonylová skupina je v konjugaci s nějakým elektron akceptorem ( $\text{NO}_2$  skupina). Signály v oblasti 3110  $\text{cm}^{-1}$  pak ukazují na vibraci C-H skupin aromatického jádra.

GC/EI-MS analýza je zobrazena na Obrázku 7. Na vrchním GC záznamu je vidět pouze jeden pík, jehož hmotové spektrum ve spodní části odpovídá molekule **1** a rovněž potvrzuje jeho čistotu. Vzhledem k symetrii molekuly **1** lze opět předpokládat její snadné štěpení na dva stejné fragmenty s poloviční hmotností. Vypočtená  $m/z$  hodnota pro 4-DNB **1** je 300 Da, ve spektru je možné pozorovat signál odpovídající 150 Da, což přesně koreluje s výše zmíněným. Další dva signály s  $m/z$  hodnotami 134 a 104 Da odpovídají postupnému odštěpení kyslíku ( $-16$ ) a NO ( $-30$ ) fragmentu.

4-DNB byl rovněž podroben HR-MALDI-MS analýze s využitím různých energií laserové ionizace a matrixů (DHB, DCTB), nicméně spektrum je významně komplikováno vysokou reaktivitou  $\text{NO}_2$  skupin za vzniku různých dalších produktů

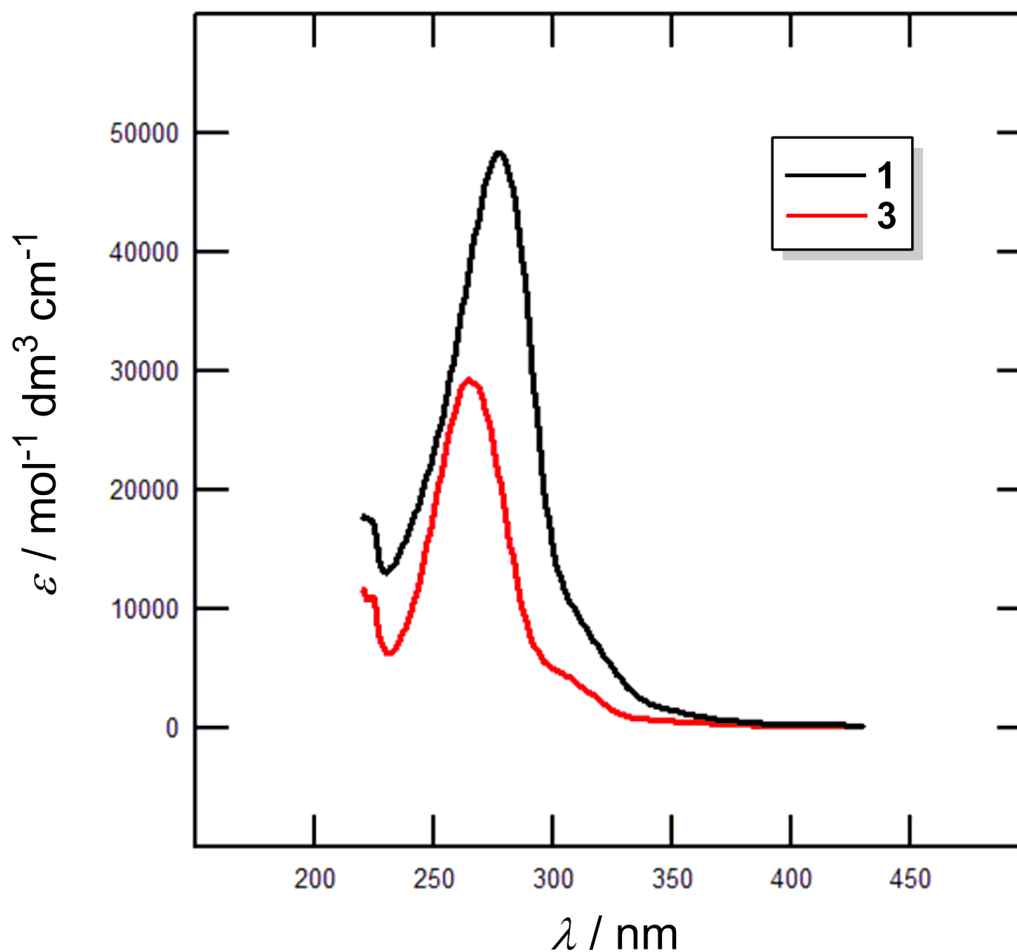
fotochemické redukce během analýzy. Toto chování je však v souladu s literaturou [38]. V HR-MALDI-MS spektru lze však nalézt slabý signál s  $m/z$  hodnotou 150,0185 Da, která odpovídá polovičnímu fragmentu s vypočtenou  $m/z$  hodnotou 150,0188 Da s rozdílem od vypočtené ca. 2 ppm.

Elementární analýza připraveného 4-DNB **1** je ve shodě s vypočteným zastoupením s odchylkami menšími než 0,3 %. Vypočítaná elementární analýza pro **1** je: C = 56,01 %; H = 2,69 %; N = 9,33 %; naměřené hodnoty jsou: C = 55,48 ( $\pm 0,29$ ); H = 2,65 ( $\pm 0,02$ ); N = 8,94 ( $\pm 0,10$ ). Hodnoty v závorkách udávají odchylku měření.



Obrázek 7. GC/EI-MS záznam 4-DNB 1.

### 5.3 UV/VIS spektroskopie



**Obrázek 8.** UV/VIS spektrum 4-DNB a 4-NBALD v dichlormethanu ( $c = 2 \times 10^{-5}$  M).

Základní optické vlastnosti 4-DNB (**1**) a 4-NBALD (**3**) byly studovány pomocí absorpčního UV-Vis spektra (*Obrázek 8*). Spektrum bylo měřeno v dichlormethanu, roztok měl koncentraci  $2,172 \times 10^{-5}$  mol/l pro 4-DNB (**1**) a  $2,0910 \times 10^{-5}$  mol/l pro 4-NBALD (**3**), který byl využit jako strukturální analog k cílové molekule **1**. Pozice nejdélnějšího absorpčního maxima ( $\lambda_{\max}$ ) cílového derivátu **1** se nachází při vlnové délce 278 nm s molárním absorpčním koeficientem  $\epsilon = 48400 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Dle očekávání je absorpční spektrum srovnávacího derivátu **3** velice podobné,  $\lambda_{\max} = 266 \text{ nm}$  s  $\epsilon = 29220 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Mírný bathochromní posun ( $\Delta\lambda_{\max} = 12 \text{ nm}$ ) a zvýšený molární absorpční koeficient ( $\Delta\epsilon = 19180 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) jsou důsledkem expanze  $\pi$ -konjugovaného systému. Tvar spektra a pozice  $\lambda_{\max}$  cílové molekuly **3** zhruba odpovídá absorpčnímu maximu pro nesubstituovaný benzil, pro který bylo

v THF naměřeno  $\lambda_{\max} = 260 \text{ nm}$  [39]. Připojením dvou nitro skupin tedy dochází k bathochromnímu posunu o 18 nm.

## 6 Závěr

Cílem této práce bylo nalézt v literatuře dostupné syntetické cesty vedoucí k molekule 4-DNB a srovnat jejich výhody a nevýhody. Z pohledu organické transformace lze současné přístupy k 4-DNB rozdělit do pěti skupin využívající benzoinovou kondenzaci, oxidaci, coupling reakci, nitraci a ostatní. Jako výchozí sloučenina se nejčastěji objevuje (4-nitro)benzaldehyd, benzoín či 4,4'-dinitrostyloben. V literatuře byla tedy nalezena řada chemických postupů vedoucí k cílové molekule. Tyto metodiky byly však z valné většiny zamítnuty a o buď pro nedostupné (exotické) a drahé vstupní chemikálie, složitý postup a nebo nízký výtěžek. Cílem bylo zkrátit a zlevnit přípravu 4-DNB v naší pracovní skupině. 4-DNB je dále využíván jako 1,2-dikarbonylová sloučenina vhodná pro konstrukci akceptorních jednotek push-pull chromoforů.

V praktické části jsem provedl ověření vybraných syntetických způsobů s cílem připravit alespoň tři gramy 4-DNB. Bylo využito dvou reakčních cest zobrazených na *Schématech 4* a *14*. Jako nejrychlejší a nejlevnější se jevilo provést přímou benzoinovou kondenzací 4-NBALD následovanou oxidací, avšak tato reakce neposkytla žádný produkt. Pozornost byla proto obrácena na složitější pětikrokovou syntézu vycházející z benzaldehydu a jeho benzoínové kondenzace následované acylací, cyklizací na oxazol, nitrací a otevřením kruhu. Tato reakční sekvence poskytla požadovaný 4-DNB s celkovým výtěžkem 32,5 %, celkem byly připraveny 4 gramy cílové molekuly.

Meziprodukty syntetické sekvence byly průběžně podrobovány analýzám TLC, MS a NMR. Cílová molekula byla následně analyzována za pomoci NMR, MS, IČ a elementární analýzy. Všechny zmíněné metody potvrdily předpokládanou strukturu 4-DNB a rovněž jeho čistotu. Dále byla změřena UV/VIS spektra pro cílový 4-DNB a ta byla srovnána se spektry 4-NBALD a nesubstituovaného benzilu s cílem vyvodit základní vztahy typu struktura-vlastnosti.



**Literatura**

1. J. Hyatt, R. Wadkins, L. Tsurkan, L. Hicks, J. Hatfield, C. Edwards, C. Ross II, S. Cantalupo, G. Crundwell, M. Danks, K. Guy, P. Potter: *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5727-5734.
2. W. Raimondi, D. Bonne, J. Rodriguez: *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6763-6775.
3. K. Juhl, K. A. Jørgensen: *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420-2421.
4. H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983-1986.
5. D. Bandyopadhyay, S. Mukherjee, R. Rodriguez, B.K. Banik: *Molecules* **2010**, *15*, 4207-1422.
6. J. Degen, M. Hellwig, T. Henle: *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 7071-7079.
7. J.W. Yu, S. Mao, Y.Q. Wang: *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1575-1580.
8. A. Patel, F. Bureš, M. Ludwig, J. Kulhánek, O. Pytela, A. Růžička: *Heterocycles* **2009**, *4*, 999-1013.
9. Z. Zhao, W. Leister, K. Strauss, D. Wisnoski, C. Lindsley: *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1123-1127.
10. F. Bureš: *RSC Adv.* **2014**, *4*, 58826-58851.
11. F. Bureš, H. Čermáková, J. Kulhánek, M. Ludwig, W. Kuznik, I.V. Kityk, T. Mikysek, A. Růžička: *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 529-538.
12. T. banas, Z. Skrowaczewska: *Roczniki Chemii* **1972**, *46*, 179-185.
13. J.B. Baek, J.B. Ferguson, L.S. Tan: *Macromolec.* **2003**, *36*, 4385-4396.
14. C.J. Broan, A.R. Butler: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1989**, *7*, 731-740.
15. R. Breslow: *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719-3726.
16. J.L. Namy, J. Soupe, H.B. Kagan: *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 765-766.
17. C. Costentin, P. Hapiot, M. Médebielle, J. M. Savéant: *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5623-5635.
18. S.L. Jain, V.B. Sharma, B. Sain: *Synthetic Commun.* **2005**, *35*, 465-469.
19. S.L. Jain, V.B. Sharma, B. Sain: *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1233-1245.

20. J. Prousek, V. Hayden: *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1989**, *54*, 1675-1682.
21. H. Jia, D. Dreyer, C. Bielawsky: *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4431-4434.
22. S. Ahmad, J. Iqbal: *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 692-693.
23. J. Atkins, S. Moteki, S. Dimagno, J. Takacs: *Org. Lett.* **2006**, *13*, 2759-2762.
24. H.D. Hartzler: *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2174-2177.
25. H. Suzuki, H. Koide, T. Ogawa: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 501-504.
26. P. Saika, D. Laskar, D. Prajapati, J. Sandhu: *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7525-7526.
27. B. Baruah, A. Boruah, D. Prajapati, J. Sandhu: *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7603-7604.
28. F. D. Chattaway; E. A. Coulson: *J. Chem. Soc.* **1928**, 1361-1364.
29. V. Macháček, J. Kaválek, J. Mindl, O. Pytela, J. Socha, J. Kulhánek, M. Ludwig, J. Panchartek, M. Sedlák, A. Čegan: *Návody pro laboratorní cvičení z organické chemie*. Univerzita Pardubice, **2004**, 78.
30. B. Corson, N. Saliari: *Org. Synth.* **1932**, *12*, 1-2.
31. R. Cremlyn, F. Swinbourne, O. Shode, J. Lynch: *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, *24*, 117-121.
32. T. Es, O.G. Backeberg: *J. Chem. Soc.* **1963**, 1371-1377.
33. I. Ugi, F. Beck, U. Fetzer: *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 126-135.
34. A. Miyashita, H. Matsuda, T. Higashino: *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2627-2631.
35. D. Armesto, M. Ortiz, R. Perez-Ossorio: *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986**, *1*, 2021-2026.
36. D. Armesto, W. Horspool, M. Ortiz, R. Perez-Ossorio: *Synthesis* **1988**, *10*, 799-801.
37. T. Donohoe, A. Jahanshahi, M. Tucker, F. Bhatti, I. Roslan, M. Kabeshova, G. Wrigley: *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5849-5851.

38. T.-I. Ho, Y. L. Chow. Photochemistry of nitro and nitroso compounds: *The chemistry of amino, nitroso, nitro and related groups (Supplement F2)*, S. Patai (Ed.); John Wiley & Sons, Chichester **1996**, 747-822. ISBN 0-471-95171-4.
39. G. Yongyang, T. Yeqiang, L. Hong, Z. Yiren, Y. Wangzhang, Z. Yongming, S. Jingzhi, T. Ben Zhong: *Sci. China Chem.* **2013**, *56*, 1183–1186.

### Údaje pro knihovnickou databázi

Název práce	Syntetické postupy vedoucí ke 4,4'-dinitrobenzilu
Autor práce	Daniel Kršák
Obor	Chemie a technická chemie
Rok obhajoby	2017
Vedoucí práce	doc. Ing. Filip Bureš, Ph.D.
Anotace	<p>Tato bakalářská práce se zaměřuje na možnosti přípravy 1,2-bis(4-nitrofenyl)ethan-1,2-dionu neboli 4,4'-dinitrobenzilu. V teoretické části jsou diskutovány a srovnány syntetické cesty, které nabízí současná literatura. V experimentální části pak byly dvě vybrané cesty ověřeny, avšak pouze jedna z nich vedla k cílové molekule. Cílový 4,4'-dinitrobenzil tak byl připraven pěti krokovou syntézou vycházející z benzaldehydu v celkovém výtěžku 32,5 %. Jeho struktura i čistota byly ověřeny dostupnými analytickými metodami, jakou jsou NMR, MS, IČ a elementární analýza.</p>
Klíčová slova	1,2-bis(4-nitrofenyl)ethan-1,2-dion, 4,4'-dinitrobenzil, syntéza