

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická

Syntetické cesty vedoucí k α -substituovaným β -nitrostyrenům

Tomáš Hlavatý

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2020/2021

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Tomáš Hlavatý**
Osobní číslo: **C18024**
Studijní program: **B2802 Chemie a technická chemie**
Studijní obor: **Chemie a technická chemie**
Téma práce: **Syntetické cesty vedoucí k α -substituovaným β -nitrostyrenům**
Zadávající katedra: **Ústav organické chemie a technologie**

Zásady pro vypracování

1. Proveďte literární rešerši týkající se přípravy α -alkyl/aryl β -nitrostyrenů.
2. Připravte (*E*)-(1-nitroprop-1-en-2-yl)benzen různými metodami.
3. Všechny cílové látky a meziproducty charakterizujte dostupnými metodami.
4. Jednotlivé metody porovnejte, výsledky vyhodnoťte a zpracujte formou závěrečné zprávy.

Rozsah pracovní zprávy:
Rozsah grafických prací:
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Všechná dostupná odborná literatura.

Vedoucí bakalářské práce: **Ing. Jan Bartáček, Ph.D.**
Ústav organické chemie a technologie

Datum zadání bakalářské práce: **26. února 2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Ing. Miloš Sedláček, DrSc.
vedoucí katedry

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 moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, 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.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 13. 7. 2021

Tomáš Hlavatý

PODĚKOVÁNÍ

Tímto chci poděkovat Ing. Janu Bartáčkovi, Ph.D. za odborné vedení, měření a interpretaci spekter NMR a za nedocenitelnou pomoc, trpělivost, ochotu a při psaní této práce. Dále děkuji Ing. Jaroslavovi Pochobradskému za nevídanou trpělivost a důslednost v laboratořích, díky kterým jsem přes všechny překážky získal dostatek experimentálních dat. V poslední řadě děkuji Ing. Martinovi Kocúrikovi za přátelskou pomoc a podporu v laboratořích.

ANOTACE

Formou literární rešerše byly vybrány možné přípravy α -substituovaných β -nitrostyrenů. Bylo vybráno 5 metod, které byly testovány při přípravě α -methyl- β -nitrostyrenu. Metody přípravy této látky Henryho reakcí se nepodařilo replikovat. Z metod příprav α -substituovaných β -nitrostyrenů pomocí nitrace α -methylstyrenu byla vybrána nitrace pomocí dusitanu sodného za katalýzy dusičnanem amonno-cerickým s výtěžkem 54 %. Byl identifikován problém nitračních reakcí – vznik isomerního produktu (3-nitroprop-1-en-2-yl)benzenu, který se velmi obtížně odstraňuje pomocí sloupcové chromatografie. Dále byla vyvinuta snaha vybranou metodou připravit α -methyl- β -nitro-(4-nitrostyren) s výtěžkem 49 % a α -methyl- β -nitro-(4-methoxystyren), který se nepodařilo izolovat.

KLÍČOVÁ SLOVA

Styren, Nitrace, Henryho reakce, CAN, TEMPO

TITLE

Synthetic ways leading to α -substituted β -nitrostyrenes

ANNOTATION

In available literature methods of syntheses of α -substituted β -nitrostyrenes were selected, 5 of them were tested by synthesising α -methyl- β -nitrostyrene. Methods using the Henry reaction could not be replicated. From methods of syntheses of α -substituted β -nitrostyrenes by nitration of α -methylstyrene was selected procedure using sodium nitrite and ammonium cerium(IV) nitrate with 54 % yield. An issue with nitration reactions was indentified – forming of isomer product (3-nitroprop-1-en-2-yl)benzene, which is difficult to separate with column chromatography. Afterwards by using the selected method α -methyl- β -nitro-(4-nitrostyrene), with 49% yield, and α -methyl- β -nitro-(4-methoxystyrene), which could not be isolated, were prepared.

KEYWORDS

Styrene, Nitration, Henry reaction, CAN, TEMPO

OBSAH

Seznam zkratk	9
Úvod	10
1 TEORETICKÁ ČÁST	11
1.1 Henryho reakce	11
1.2 Nitrace pomocí acetylnitrátu	12
1.3 Nitrace pomocí NaNO ₂ katalyzovaná CAN	13
1.4 Mědí katalyzovaná nitrace pomocí NaNO ₂	15
1.5 Nitrace katalyzované TEMPO	15
1.6 Mědí katalyzovaná nitrodekarboxylace	17
1.7 DDQ-katalyzovaná nitrace	19
1.8 Nitrace v iontových kapalinách	20
1.9 Syntéza z dithioacetalu	21
1.10 Stereoizomerie α -substituovaných- β -nitrostyrenů	22
2 Experimentální ČÁST	23
2.1 Příprava 4-nitro- α -methylstyrenu	24
2.2 Příprava 4-methoxy- α -methylstyrenu	24
2.3 Příprava α -methyl- β -nitrostyrenu Henryho reakcí podle Xu	25
2.4 Příprava α -methyl- β -nitrostyrenu Henryho reakcí podle Martina	26
2.5 Příprava α -methyl- β -nitro(4-methoxystyrenu) Henryho reakcí podle Martina	26
2.6 Příprava α -methyl- β -nitrostyrenu adicí acetylnitrátu	27
2.7 Příprava α -methyl- β -nitrostyrenu pomocí Fe(NO ₃) ₃ katalyzovaná TEMPO	28
2.8 Příprava α -methyl- β -nitrostyrenu pomocí NaNO ₂ katalyzovaná CAN	28
2.9 Příprava α -methyl- β -nitro(4-methoxystyrenu) pomocí NaNO ₂ katalyzovaná CAN	29
2.10 Příprava α -methyl- β -nitro(4-nitrostyrenu) pomocí NaNO ₂ katalyzovaná CAN	29
3 Výsledky a diskuse	31
Metoda A	31

Metoda B.....	32
Metoda C.....	33
Metoda D.....	33
Následné reakce	34
Zhodnocení testovaných metod syntézy	34
Syntéza dalších substrátů	35
Závěr	37
Použitá literatura	38
Přílohy.....	40

SEZNAM ZKRATEK

bipy	2,2'-bipyridin
DCE	1,2-dichlorethan
DCM	dichlormethan
DDQ	2,3-dichlor-5,6-dikyan-1,4-benzochinon
GC/MS	plynová chromatografie s hmotnostní spektrometrií
NMR	nukleární magnetická rezonance
TBN	<i>tert</i> -butylnitrit
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl
THF	tetrahydrofuran

ÚVOD

β -nitrostyreny jsou chemické látky, které je možné snadno připravit Henryho reakcí. Poprvé byl β -nitrostyren připraven Priebsem v roce 1883 [1,2] (Schéma 1).

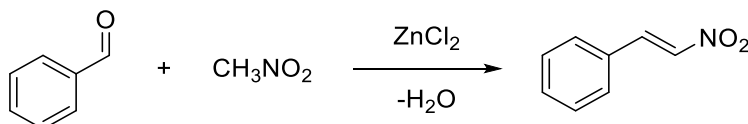


Schéma 1: Metoda přípravy β -nitrostyrenu podle Priebse

β -nitrostyreny jsou užitečné substráty v organické chemii jako velmi aktivní receptory Michaelovy reakce. Ve Schématu 2 je vyobrazena adice boronové kyseliny na β -nitrostyren za katalýzy komplexem octanu paladnatého a 2,2'-bipyridinu (bipy) podle Lu a Lin z roku 2005 [3].

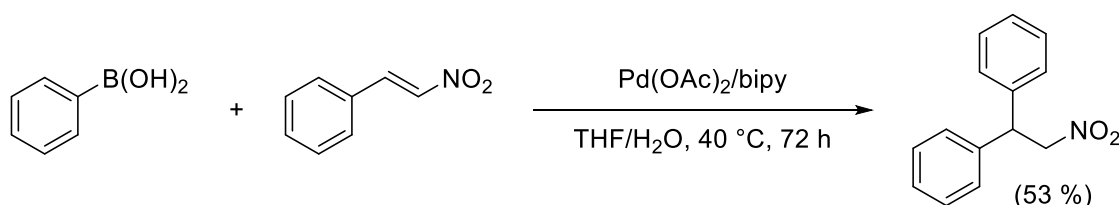


Schéma 2: Adice boronové kyseliny na β -nitrostyren podle Lu a Lin

Dalším příkladem reaktivity může být adice dialkyl-malonátu za katalýzy nikelnatým komplexem podle Wilkensově a kol. z roku 2011 ve Schématu 3 [4].

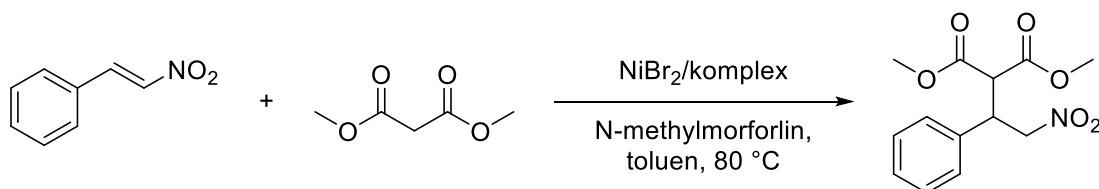


Schéma 3: Adice dialkyl-malonátu na β -nitrostyren podle Wilkensově a kol.

Podstatně méně Michaelových adicí je již popsáno pro α -substituované- β -nitrostyreny. Jako příklad můžeme uvést adici indolu α -methyl- β -nitrostyren za katalýzy komplexu chloristanu nikelnatého hexahydrátu a bisoxazolinu podle Wu a kol z roku 2015 (Schéma 4) [5].

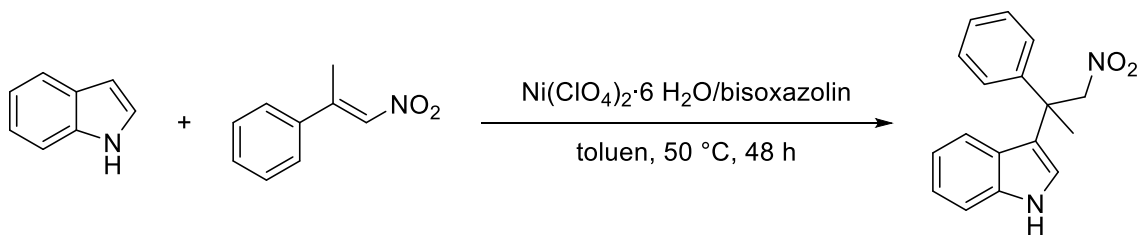


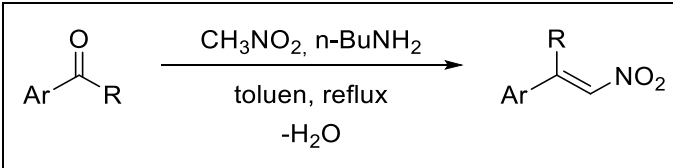
Schéma 4: Adice indolu na α -methyl- β -nitrostyren podle Wu a kol.

1 TEORETICKÁ ČÁST

1.1 Henryho reakce

Henryho reakce, známá od roku 1895 [2], se mechanismem podobá aldolové kondenzaci, proto je také někdy nazývána nitro-aldolová reakce. Syntézu α -methyl- β -nitrostyrenů tímto způsobem popisuje publikace Martina a kol. z roku 2007 [6]. Ve svém postupu navrhuje kondenzaci ketonu s nitromethanem v toluenu za katalýzy *n*-BuNH₂ za podmínek azeotropické destilace, pro zachycení vody vznikající jako vedlejšího produktu a posunutí chemické rovnováhy (Tabulka 1). Touto metodou byly připraveny 3 deriváty (Tabulka 1) bez uvedení jednotlivých výtěžků [6].

Tabulka 1: Reakční schéma Henryho reakce a připravené sloučeniny

		
#	Ar	R
1	C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₂
2	4-CN-C ₆ H ₄	CH ₃
3	2-naftyl	CH ₃

Jiný postup pro provedení Henryho reakce navrhl Xu a kol. v roce 2013 [7]. Ve svém postupu provedli kondenzaci acetofenonu s nitromethanem v kyselině octové za katalýzy octanem amonným při refluxu (Schéma 5) [7].

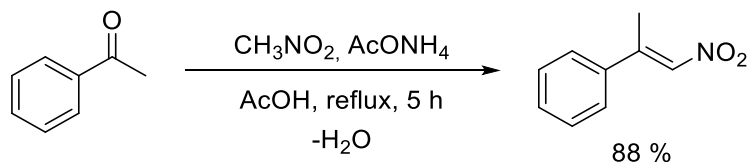


Schéma 5: Henryho reakce podle Xu a kol.

Obecně přijímaný mechanismus Henryho reakce probíhá podle následujícího schématu (Schéma 6) [8]. V první fázi je α -vodík nitroalkanu, v našem případě nitromethanu (**I**), atakován bází a je odštěpen ve formě protonu. Vzniklý karbaniont (**II**) je stabilizován rezonancí a existuje v rovnováze se svou methylenovou formou (**III**), která je schopná kondenzovat s karbonylovým uhlíkem za vzniku alkoholátu (**IV**), který přijímá proton z konjugované

kyseliny odpovídající použité bázi. Báze je regenerována za vzniku β -nitroalkoholu (V), který samovolnou dehydratací přechází na β -nitroalken (VI)[8].

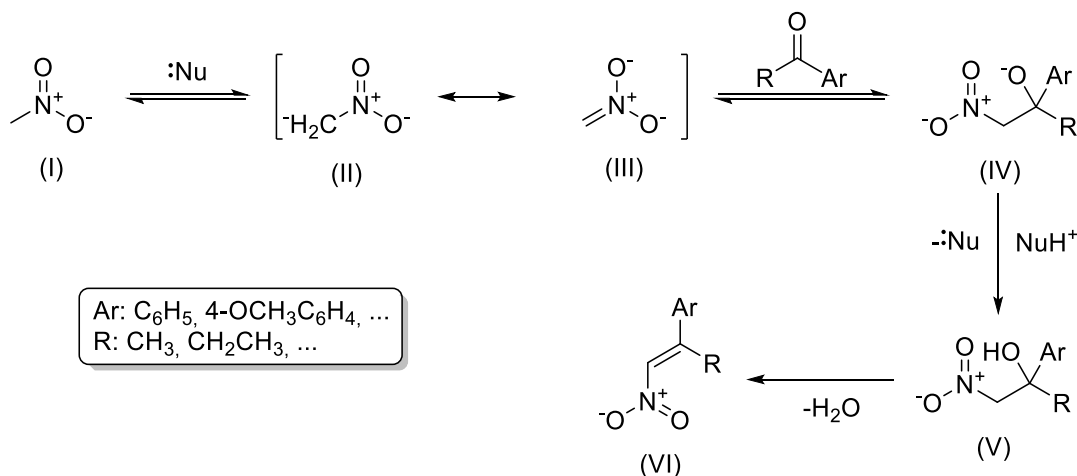


Schéma 6: Reakční mechanismus Henryho reakce

1.2 Nitrace pomocí acetylnitrátu

Nitrace alkenů adicí acetylnitrátu a následnou eliminací acetylové skupiny byla poprvé popsána Bordwellem a Garbischem v roce 1960 [9], kdy do té doby běžná činidla pro nitraci alkenů – N₂O₄ a N₂O₅, která sebou nesla řadu nevýhod, nahradili acetylnitrátem. Acetylnitrát je snadno připravitelný reakcí acetanhydridu s koncentrovanou kyselinou dusičnou při -10 až 5 °C (Schéma 7) a je nenáročný na manipulaci [9].

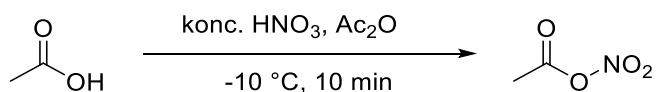


Schéma 7: Příprava acetylnitrátu

Tuto metodu pro přípravu α -methyl- β -nitrostyrenů popsal jako další možnou cestu Martin a kol. v roce 2007 [6]. V prvním kroku byl připravený acetylnitrát adován na příslušný α -methylstyren. V druhém kroku byla provedena eliminace acetoxy-skupiny působením báze (Tabulka 2) [6].

Tabulka 2: Schéma nitrace adicí acetylnitrátu a seznam připravených sloučenin

#	Ar	R
1	C ₆ H ₅	CH ₃
2	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃
3	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃

Pravděpodobný mechanismus nitrace pomocí acetylnitrátu [9] je znázorněn v následujícím schématu (Schéma 8). Acetylnitrát (I) je protonován a vlastním nitračním činidlem je protonovaný acetylnitrát (II). Ten je spřaženě adován na dvojnou vazbu přes tranzitní stavy (IV) a (V). Po odštěpení protonu z TS (V) vzniká nitro-acetátu (VI) a regeneruje se proton, který opět atakuje acetylnitrát (I). Z pohledu stereochemie se jedná o *syn*-adici. Nitro-acetát (VI) je v daném prostředí stabilní a až v dalším reakčním kroku eliminuje a poskytuje výsledný nitrostyren (VII).

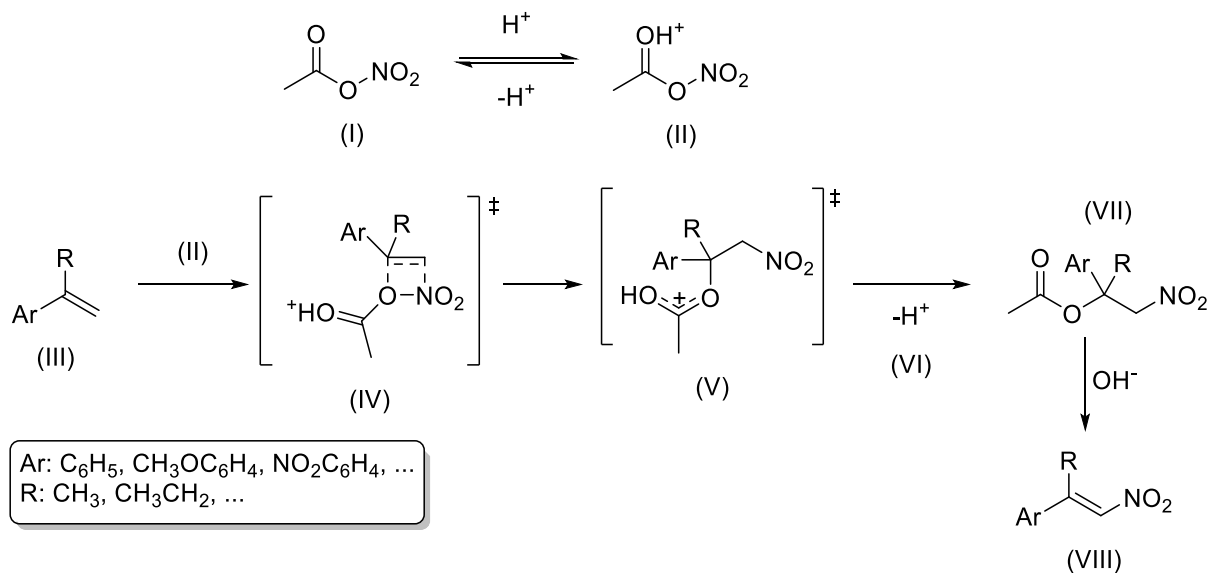


Schéma 8: Reakční mechanismus nitrace adičně-eliminací

1.3 Nitrace pomocí NaNO₂ katalyzovaná CAN

Dusičnan amonno-cerický (CAN) nachází široké použití v organické syntéze jako oxidační činidlo a iniciátor radikálových reakcí. Způsob přípravy α -substituovaných- β -nitrostyrenů za

katalýzy CAN byl poprvé popsán v roce 2008 Fryzskowskou a kol [10]. Ve své publikaci popsali jednokrokovou syntézu vycházející z α -methylstyrenu reagujícím s dusitanem sodným v chloroformu a AcOH za katalýzy CAN v ultrazvukové lázni (Schéma 9) [10].

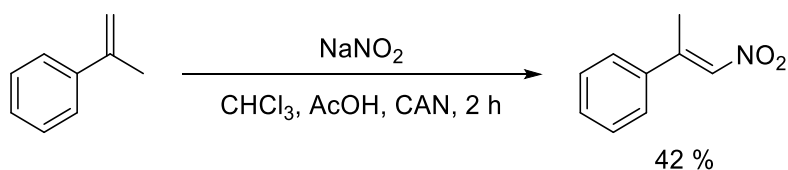


Schéma 9: Metoda nitrace navržená Fryzskowskou a kol.

V roce 2019 na tento výzkum navázala Hostmannová a kol. [11] studiem hydrogenačních reakcí (*E*)- α -methyl- β -nitrostyrenů a (*Z*)- α -methyl- β -nitrostyrenů. Pro tuto studii připravili a uvedli výtěžky různě substituovaných α -methyl- β -nitrostyrenů (Tabulka 3) [11].

Tabulka 3: Rovnice použité syntézy a seznam připravených sloučenin a jejich výtěžkem

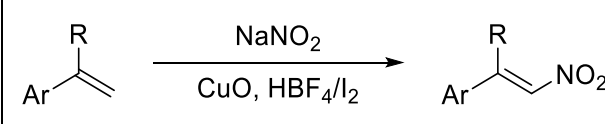
#	Ar	Výtěžek
1	C ₆ H ₅	65 %
2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	42 %
3	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	24 %
4	4-F-C ₆ H ₄	58 %
5	4-Cl-C ₆ H ₄	48 %
6	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	37 %
7	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	21 %
8	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	47 %
9	3-Cl -C ₆ H ₄	69 %
10	2-F-C ₆ H ₄	46 %

Pro tuto metodu nebyl nalezen uspokojivý reakční mechanismus.

1.4 Měď katalyzovaná nitrace pomocí NaNO_2

Metodu přípravy α -methyl- β -nitrostyrenů popsal Schneider a kol. [12] ve své studii o asymetrické hydrogenaci těchto látek z roku 2011. Katalyzátor této reakce je měď ve formě CuO ve spojení s HBF_4 a I_2 . V příložených informacích Schneider popisuje následující připravené sloučeniny bez výtěžků reakcí (Tabulka 4) [12].

Tabulka 4: Rovnice použité syntézy a seznam připravených sloučenin

		
#	Ar	R
1	C_6H_5	CH_3
2	$4\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$	CH_3
3	$4\text{-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_4$	CH_3
4	$4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$	CH_3
5	$4\text{-F-C}_6\text{H}_4$	CH_3
6	$4\text{-CN-C}_6\text{H}_4$	CH_3
7	C_6H_5	CH_3CH_2
8	C_6H_5	<i>t</i> -Bu

Uspokojivý reakční mechanismus nebyl v dostupné literatuře nalezen.

1.5 Nitrace katalyzované TEMPO

Syntéza popsána v roce 2013 Naveenem a kol. [13] využívá α -methylolefinu jako substrátu reagujícího s $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ v 1,2-dichlorethanu (DCE) za katalýzy tetramethylpiperidin-1-oxylem (TEMPO) a za přítomnosti molekulových sít (Schéma 10) [13].

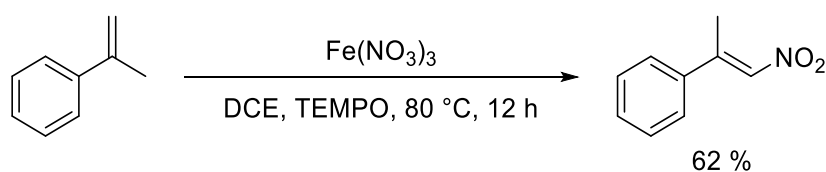
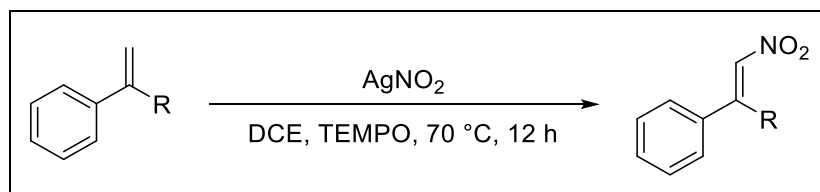


Schéma 10: Rovnice nitrační reakce podle Naveena

Obdobná syntéza popsána Maity a kol. [14] v jejich publikaci z roku 2013 využívá AgNO_2 jako zdroj oxidu dusičitého, katalyzátor TEMPO a rozpouštědlo DCE (Tabulka 5) [14].

Tabulka 5: Rovnice použité reakce se seznamem připravených sloučenin a jejich výtěžků

		
#	R	Výtěžek
1	CH_3	84 %
2	C_6H_5	85 %

Metoda popsána v roce 2014 Eeshwaraiah a kol. [15] využívá tzv. Claycop – $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ nanesený na porézní hlince (Montmorillonit K10), se kterým reaguje substrát α -methylstyren v 1,4-dioxanu za katalýzy TEMPO (Schéma 11) [14].

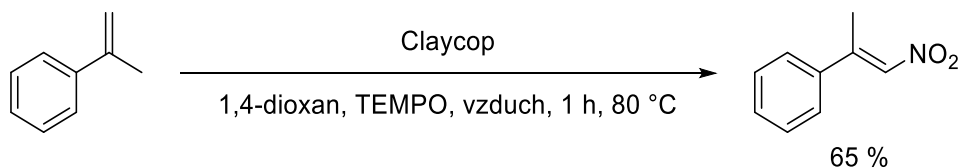


Schéma 11: Reakční schéma nitrace pomocí Claycop

Pro metodu nitrace olefinů za katalýzy TEMPO byly navrženy dva reakční mechanismy vyobrazené ve Schématu 12 [13]. Výchozí substrát (**I**) je atakován oxidem dusičitým (**II**) vznikajícím tepelným rozkladem příslušného nitračního činidla. Oxid dusičitý (**II**) se napojuje na „otevřený“ uhlík dvojné vazby za vzniku terciálního radikálu (**III**). Následně mohou nastat dvě situace. Při mechanismu A je z terciálního radikálu (**III**) odštěpen vodíkový radikál pomocí TEMPO za vytvoření dvojné vazby a vzniku produktu (**IV**). Při mechanismu B se TEMPO svým nepárovým elektronem napojuje na nepárový elektron terciálního radikálu (**III**) za vzniku kovalentní vazby (**V**). Následně je pomocí další molekuly TEMPO odštěpen vodíkový radikál za současného odstoupení navázané molekuly TEMPO a vzniku dvojné vazby (**IV**) [13].

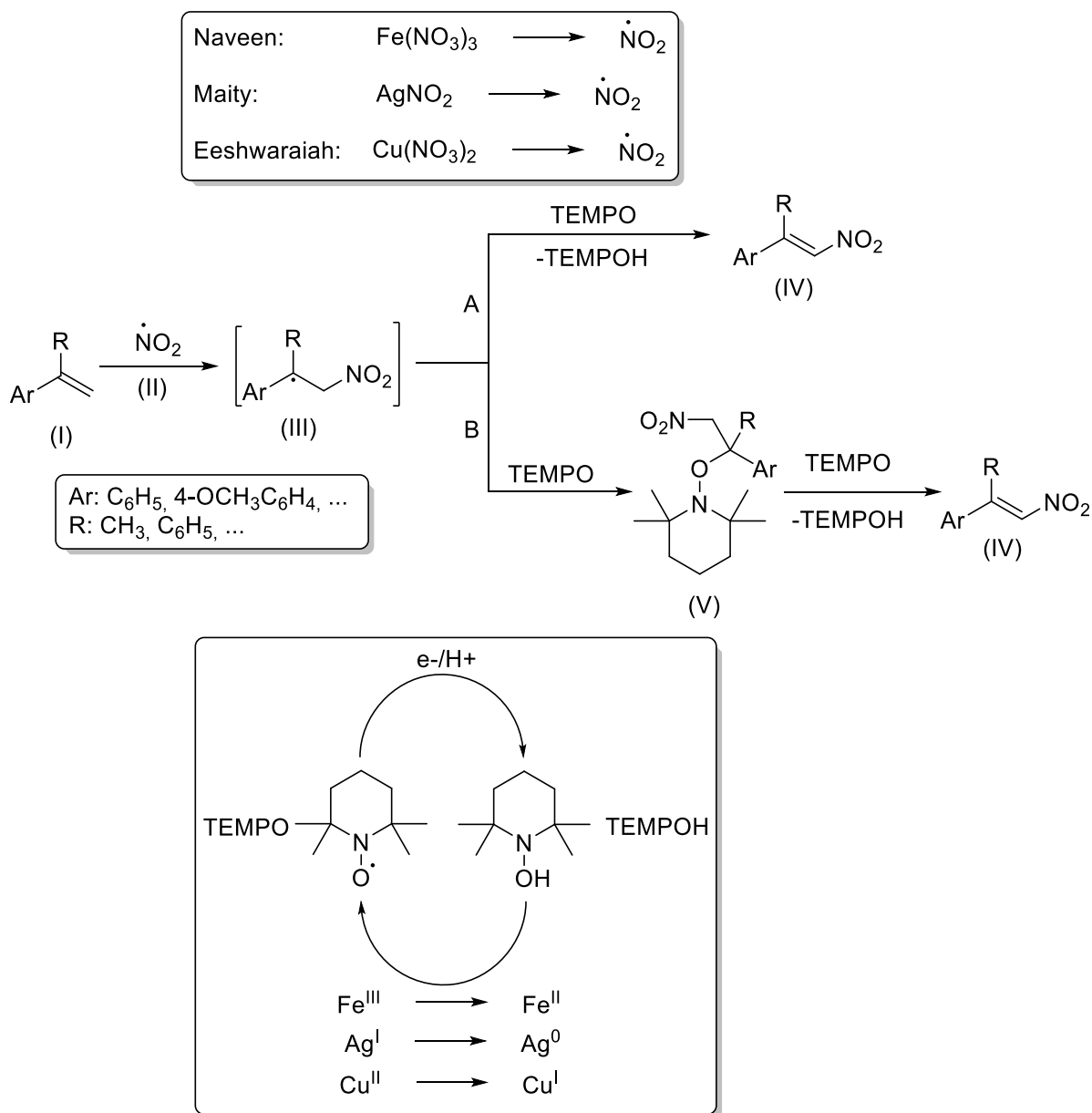


Schéma 12: Navržené mechanismy nitrace za katalýzy TEMPO

1.6 Mědí katalyzovaná nitrodekarboxylace

V roce 2013 α -methyl- β -nitrostyren a jeho deriváty připravili Prabhu a Rokade [16] nitrodekarboxylací β -methylskořicové kyseliny a jejích derivátů pomocí *t*-butylnitritu (TBN) za katalýzy měďnými ionty a vzdušným kyslíkem jako oxidantem v acetylnitrilu za zvýšené teploty (Tabulka 6) [16].

Tabulka 6: Rovnice reakce a seznam připravených sloučenin s uvedenými výtěžky

$\text{Ar}-\text{C}(\text{R})=\text{CH}-\text{COOH} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}, 80^\circ\text{C}]{\text{CuCl, vzduch}} \text{Ar}-\text{C}(\text{R})=\text{CH}-\text{NO}_2$		
#	Ar	Výtěžek
1	C ₆ H ₅	71 %
2	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	70 %
3	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	52 %
4	4-Br-C ₆ H ₄	54 %
5	2- naftyl	70 %

Navrhovaný reakční mechanismus je znázorněn v následujícím schématu (Schéma 13) [16]. Měďný iont je oxidován vzdušným kyslíkem a vytváří měďnatou sůl (II) s příslušným derivátem kyseliny skořicové (I). Zároveň TBN se tepelně rozkládá a poskytuje oxid dusnatý (V), který je oxidován vzdušným kyslíkem na oxid dusičitý (VI) a je adován na měďnatou sůl (II). Touto radikálovou adicí vzniká terciální radikál (III), který podléhá oxidativní dekarboxylaci za vzniku produktu (IV) [16].

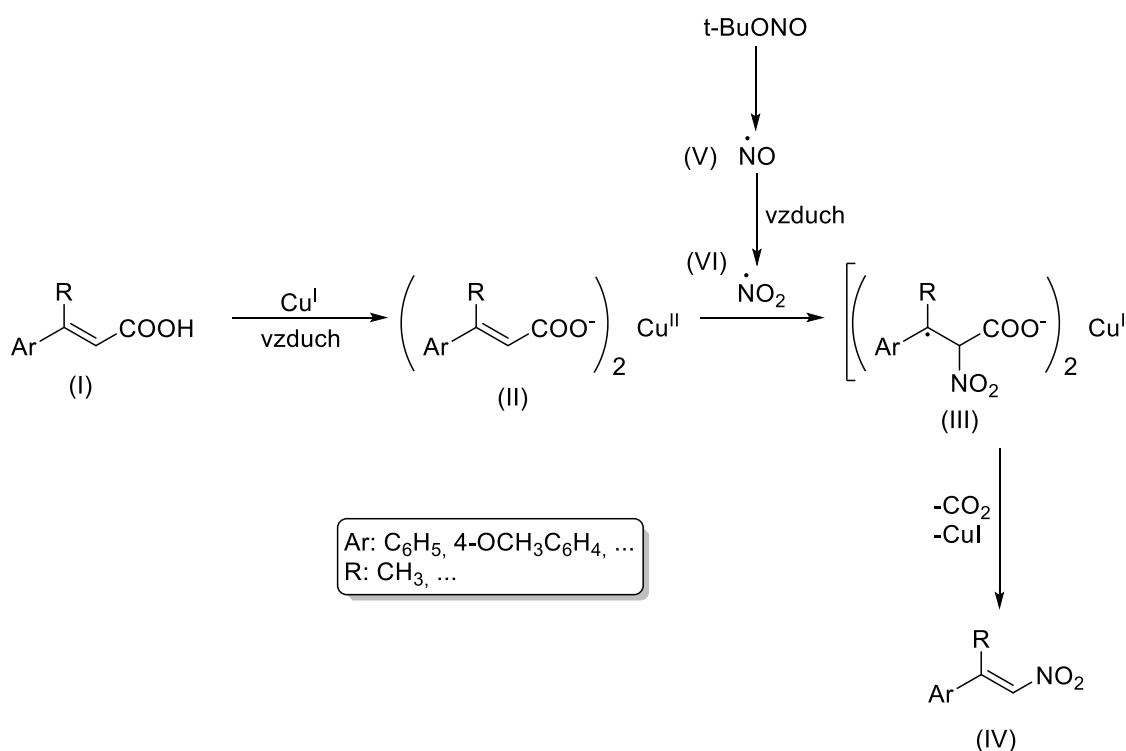


Schéma 13: Navrhovaný reakční mechanismus nitrodekarboxylace

1.7 DDQ-katalyzovaná nitrace

2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) je činidlo v organické chemii používané pro dehydrogenační reakce. Metoda použitá Parkem a kol. v roce 2021 [17] navazuje na předchozí práce z let 2019 (Singh) [18], 2016 (Guo) [19] a 2013 (Maity) [14]. Tato metoda využívá TBN jako zdroj oxidu dusnatého a vzdušný kyslík jako oxidační činidlo za katalýzy DDQ v acetonitrilu (Schéma 14) [17].

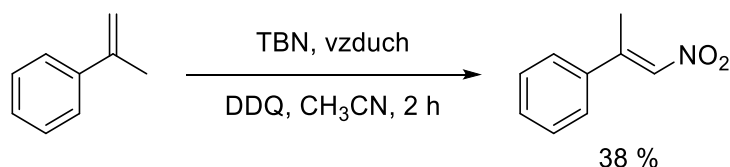


Schéma 14: Rovnice DDQ-katalyzované nitrace

Navržený reakční mechanismus je znázorněn v následujícím schématu (Schéma 15) [17].

Oxid dusnatý (**I**) vzniká rozkladem TBN a je okamžitě oxidován vzdušným kyslíkem na oxid dusičitý (**II**), který se napojuje na „otevřený“ uhlík olefinu (**III**) za vzniku terciálního radikálu (**IV**). Vzniklý radikál je okamžitě oxidován DDQ na produkt (**V**). Jedna molekula DDQ je schopna zoxidovat dvě molekuly radikálu (**IV**) a je následně regenerována oxidem dusičitým (**II**) [17].

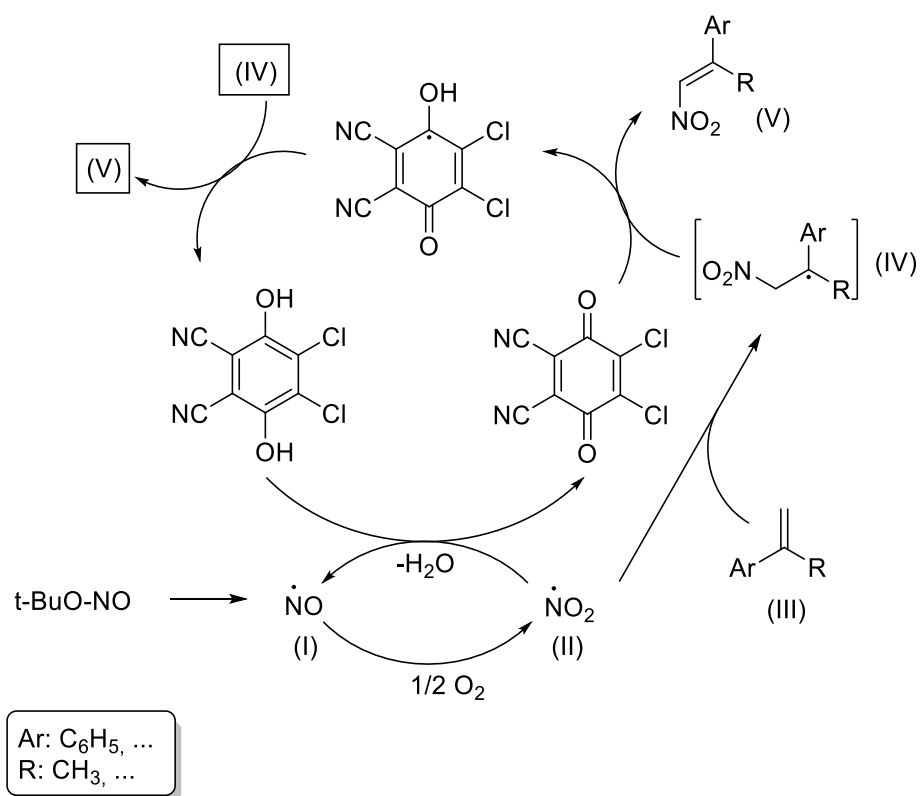


Schéma 15: Reakční mechanismus DDQ-katalyzované nitrace

1.8 Nitrace v iontových kapalinách

Při svém výzkumu nitrací v iontových kapalinách připravila Casiellová a kol. v roce 2020 [20] také α -methyl- β -nitrostyren. Jako substrát této reakce byl použit α -methylstyren, který reagoval s NaNO_2 v 1-butyl-3-methylimidazolium chloridu ($[\text{Bmim}]\text{Cl}$) za zvýšené teploty (Schéma 16) [20].

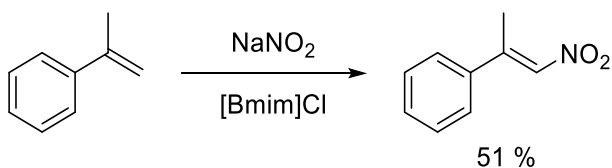


Schéma 16: Reakční schéma nitrace v iontových kapalinách

Casiellová a kol. na základě provedených experimentů usoudili následující mechanismus reakce (Schéma 17) [20]. NaNO_2 v iontové kapalině disproportionuje na oxid dusnatý a dusičitý (**II**), kde oxid dusičitý reaguje s „otevřeným“ uhlíkem dvojné vazby substrátu (**I**). Vzniklý terciální radikál (**III**) je stabilizován společně oxidem dusnatým v tzv. solventové kleci tvořené iontovou kapalinou. V dalším kroku reakce je důležitý charakter použitého rozpouštědla. V našem případě nižší viskozita $[\text{Bmim}]\text{Cl}$ napomáhá difúzi radikálu (**III**) a zároveň tento radikál

stabilizuje. Radikál (III) pak následně odštěpuje vodíkový radikál za vzniku finálního produktu (IV) [20].

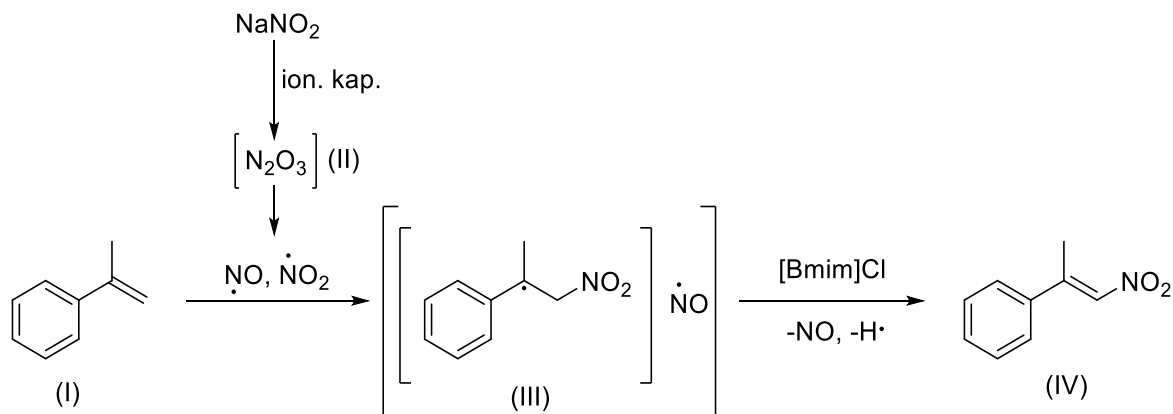


Schéma 17: Navrhovaný mechanismus nitrace v iontových kapalinách

1.9 Syntéza z dithioacetalu

Metoda navržená profesorem Tu a jeho skupinou v roce 2004 [21]. α -fenyl- β -nitrostyren připravili z výchozího substrátu dithioacetalu pomocí butyllithia, bromnitromethanu a Al_2O_3 (Schéma 18). Tato metoda vyžaduje nízké teploty $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a inertní atmosféru Ar [21].

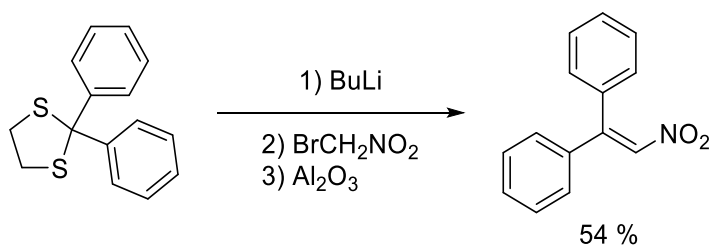


Schéma 18: Reakční schéma syntézy navržené Tuem

Navrhovaný mechanismus dané reakce je znázorněn v následujícím schématu (Schéma 19) [21]. V prvním kroku je výchozí substrát (I) atakován butyllithiem za rozbití dithioacetalového skeletu a navázání lithia na uvolněný vazebný elektron kvartérního uhlíku. Vzniklý organokov (II) může snadno podléhat elektrofilní substituci, v tomto případě s bromnitromethanem. Z meziprojektu (III) je eliminován sulfidový řetězec ve formě thiolu pomocí Al_2O_3 za vzniku finálního produktu (IV) [21].

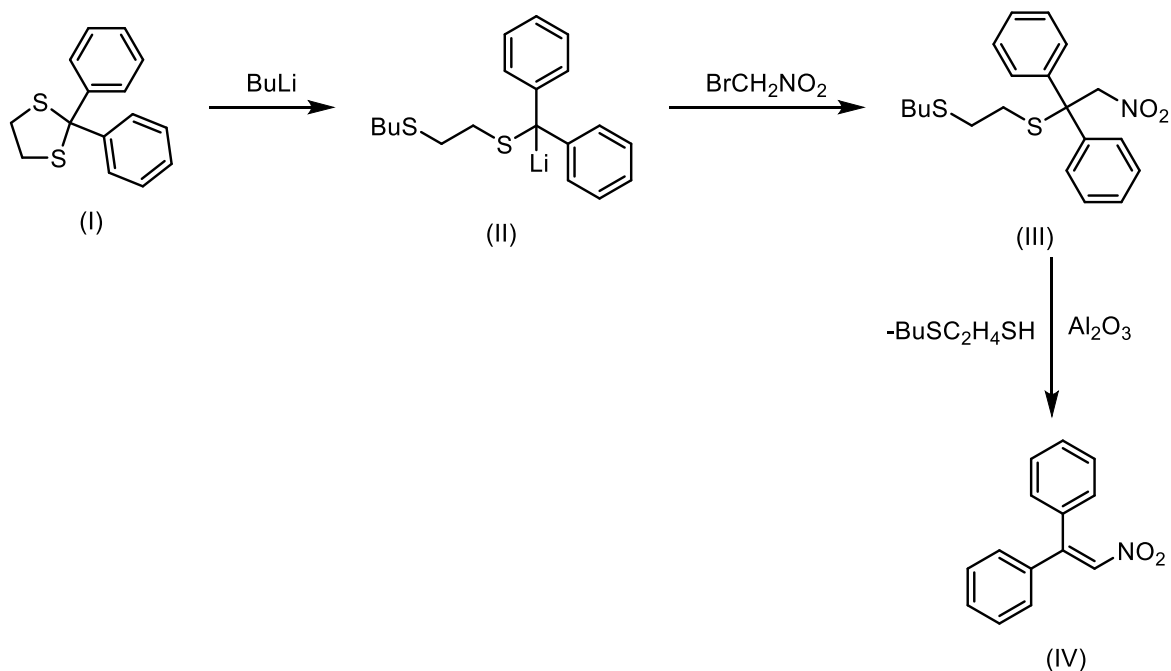


Schéma 19: Mechanismus reakce navržené Tuem

1.10 Stereoizomerie α -substituovaných- β -nitrostyrenů

Bluhm a Weinstein [22] ve své zprávě z roku 1965 popisují fotochromismus (*Z*)-1-aryl-2-nitroalkenů. Mezi těmito látkami byly i α -substituované- β -nitrostyreny. Ve své zprávě popisují, mimo jiné, stereoizomerii těchto látek, kdy ozářením nefotochromické *trans* formy vzniká fotochromická *cis* forma [22].

Stereoizomerizaci zmiňuje též Fryzskowská (2008) [10] a ve své práci dále rozvíjí Hostmanová (2019), která udává i podmínky této reakce (Schéma 20) [11].

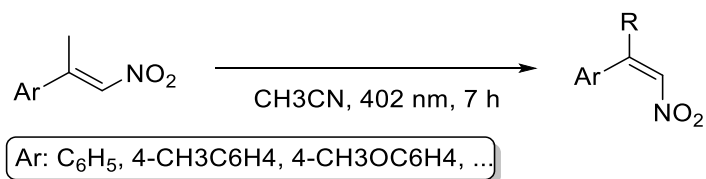


Schéma 20: Rovnice izomerizace α -methyl- β -nitrostyrenů

2 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Spektra v infračervené oblasti byla měřena na přístroji FT-IR Nicolet iS50, technikou zeslabené úplné reflektance (ATR) na jednodrazovém diamantovém krystalu, ve střední infračervené oblasti, v rozsahu vlnočtů $4000 - 400 \text{ cm}^{-1}$ se spektrálním rozlišením 4 cm^{-1} . Oblast absorpce diamantového krystalu ($1900 - 2400 \text{ cm}^{-1}$) byla, v případě absence charakteristických pásů v této oblasti, ze spekter odstraněna.

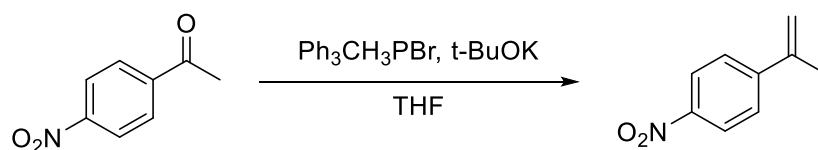
NMR spektra byla měřena při laboratorní teplotě na přístroji Bruker AVANCE III 400 pracujícím při $400,13 \text{ MHz}$ (^1H), $376,50 \text{ MHz}$ (^{19}F) a $100,62 \text{ MHz}$ (^{13}C) nebo Bruker AscendTM při $500,13 \text{ MHz}$ (^1H) a $125,12 \text{ MHz}$ (^{13}C). ^1H NMR spektra byla pro roztoky látek v CDCl_3 kalibrována na tetramethylsilan ($\delta 0,00 \text{ ppm}$). ^{13}C NMR spektra byla kalibrována na středový signál multipletu rozpouštědla ($\delta 77,16 \text{ ppm}$ v CDCl_3). ^{13}C NMR spektra byla měřena technikou APT nebo s protonovým dekaplingem.

Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením byla měřena metodou „dried droplet“ pomocí MALDI hmotnostního spektrometru LTQ Orbitrap XL (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany) vybaveného dusíkovým UV laserem (337 nm , 60 Hz). Spektra byla měřena v režimu pozitivních iontů s rozlišením $100\,000$ při $m/z = 400$, výsledné spektrum tvoří průměr ze všech měření. Použitou maticí byla 2,5-dihydroxybenzoová kyselina (DHB).

Chemikálie byly pořízeny od společností Sigma-Aldrich, Acros Organics, TCI, Alfa Aesar, Fluorochem nebo Penta. Sloupcová chromatografie byla prováděna na silikagelu (SiO_2 60, velikost částic $0,040\text{-}0,063 \text{ mm}$, Merck) za použití komerčně dostupných rozpouštědel. Flash chromatografie byla prováděna na přístroji Reveleris[®] X2 na kolonách naplněných silikagelem. Tenkovrstvá chromatografie byla prováděna na aluminiových destičkách potažených silikagelem SiO_2 s vizualizací pomocí UV lampy (254 nebo 366 nm). Body tání byly stanoveny v otevřených kapilárách na přístroji Buchi B-540.

Hmotnostní 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 $33\text{-}550 \text{ Da}$) nebo na GC/EI-MS konfiguraci sestávající z plynového chromatografu Agilent 7890B Series GC Custom (HP-5MS délka kolony 30 m , I.D. 0.25 mm , film $0.25 \mu\text{m}$)

2.1 Příprava 4-nitro- α -methylstyrenu



V suché Schlenkově baňce napojené na vakuum-inertní linku byl připraven roztok trifenylofosfinu (5,19 g; 14,52 mmol) v suchém THF (30 ml) pod inertní atmosférou N_2 . Směs byla ochlazená v ledové lázni na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$. Po ochlazení byl do roztoku přidán *tert*-butylalkoholát draselný (1,63 g; 14,52 mmol) a směs byla míchána 45 min při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Do vzniklé suspenze byl injekčně přes septum přidáván po kapkách roztok 4-nitroacetofenonu (2 g; 12,11 mmol) v suchém THF (10 ml). Reakční směs byla 12 h míchána při laboratorní teplotě. Po ukončení reakce byla směs filtrována přes fritu a pevná sraženina byla třikrát promyta malým množstvím DCM. Veškeré rozpouštědlo bylo odpařeno. Požadovaný produkt byl pomocí flash chromatografie – stacionární fáze silikagel, mobilní fáze petroléter/Et₂O (9:1). Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt byl získán ve formě žlutých krystalků (1,45 g; 8,88 mmol; 73 %). s teplotou tání $50\text{--}52\text{ }^\circ\text{C}$. Spektra ¹H NMR a ¹³C NMR byla ve shodě s literaturou [23].

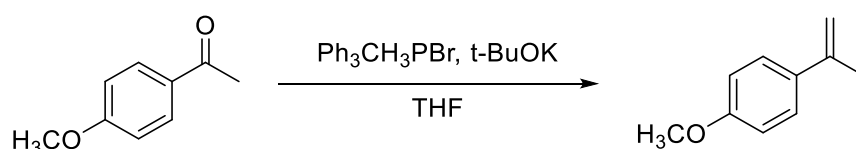
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8,22 – 8,13 (m, 2H); 7,63 – 7,56 (m, 2H); 5,53 (s, 1H); 5,30 (p, $J = 1,36\text{ Hz}$, 1H); 2,21 – 2,18 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 147,7; 141,6; 126,3; 123,7; 116,5; 21,7.

FT-IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 407; 469; 532; 590; 631; 712; 748; 769; 825; 854; 912; 1009; 1103; 1122; 1188; 1286; 1319; 1338; 1377; 1400; 1441; 1464; 1504; 1593; 1626; 2850; 2922.

HR-MS (MALDI) m/z : Vypočteno $[M+H]^+$ 148,07569; Nalezeno $[M+H]^+$ 148,07578
 $\Delta = -0,60\text{ ppm}$.

2.2 Příprava 4-methoxy- α -methylstyrenu



V suché Schlenkově baňce napojené na vakuum-inertní linku byl připraven roztok trifenylofosfinu (2,8 g; 7,83 mmol) v suchém THF (15 ml) pod inertní atmosférou N_2 . Směs byla ochlazená v ledové lázni na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$. Po ochlazení byl do roztoku přidán *tert*-butylalkoholát draselný (0,9 g; 8,02 mmol) a směs byla míchána 45 min při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Do vzniklé suspenze byl injekčně přes

septum přidáván po kapkách roztok 4-methoxyacetofenonu (1 g; 6,66 mmol) v suchém THF (5 ml). Reakční směs byla 12 h míchána při laboratorní teplotě. Po ukončení reakce byla směs filtrována přes fritu a pevná sraženina byla třikrát promyta malým množstvím DCM. Veškeré rozpouštědlo bylo odpařeno. Požadovaný produkt byl izolován pomocí flash chromatografie – stacionární fáze silikagel, mobilní fáze petroléter/Et₂O (9:1). Rozpouštědlo bylo odpařeno a produkt byl získán ve formě bílých krystalů (0,68 g; 4,58 mmol; 69 %). Byl změřen ostrý bod tání o teplotě 34,5 °C. Spektra ¹H NMR a ¹³C NMR byla ve shodě s literaturou [23].

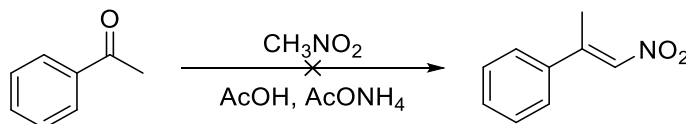
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 7,45 – 7,38 (m, 2H); 6,89 – 6,83 (m, 2H); 5,28 (dd, *J* = 1,61, 0,87 Hz, 1H); 4,99 (p, *J* = 1,50 Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 2,13 (dd, *J* = 1,50; 0,77 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159,2; 142,7; 133,9; 126,7; 113,7; 110,8; 55,4; 22,0.

FT-IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 415; 482; 526; 546; 634; 679; 746; 804; 822; 831; 893; 928; 1007; 1032; 1122; 1182; 1244; 1286; 1306; 1375; 1402; 1415; 1439; 1454; 1508; 1574; 1601; 1622; 1790; 2050; 2837; 2939; 2954; 2974; 3005; 3089.

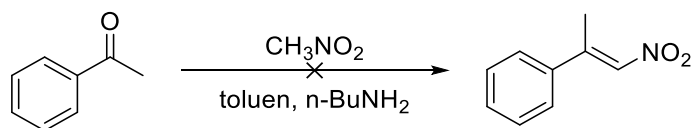
HR-MS (MALDI) m/z: Vypočteno [M+H]⁺ 149,09609; Nalezeno [M+H]⁺ 149,09618
Δ = -0,59 ppm

2.3 Příprava α-methyl-β-nitrostyrenu Henryho reakcí podle Xu



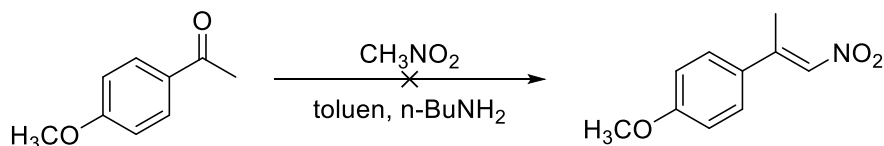
Byla sestavena aparatura skládající se z jednohrdlé baňky (20 ml) opatřené zpětným chladičem. Do baňky byl předložen acetofenon (0,92 ml, 8,32 mmol) s nitromethanem (2 ml, 37,35 mmol), které byly rozpuštěny v kyselině octové (5 ml) a do směsi bylo přidáno katalytické množství octanu amonného (0,15 g, 1,94 mmol). Reakční směs byla v olejové lázni zahřívána za stálého míchání 12 h na teplotu 90 °C (reflux). Po uplynulém reakčním čase byla směs analyzována pomocí GC/MS, který ve směsi zaznamenal pouze výchozí látky.

2.4 Příprava α -methyl- β -nitrostyrenu Henryho reakcí podle Martina



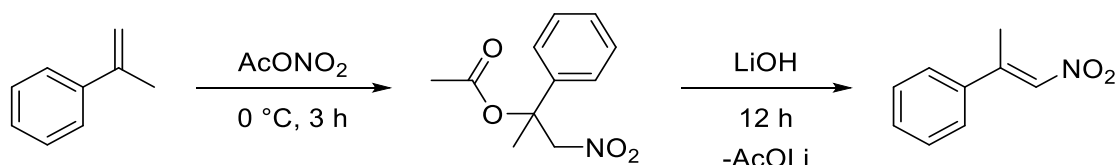
Byla sestavena aparatura skládající se z jednohrdlé baňky (50 ml) opatřené Dean-Strakovým nástavcem a zpětným chladičem. Do baňky byl předložen acetofenon (1,94 ml, 16,64 mmol), nitromethan (4 ml, 74,70 mmol) a *n*-BuNH₂ (0,7 ml, 7,08 mmol), které byly rozpuštěny v toluenu (20 ml). Reakční směs byla zahřívána v olejové lázni při stálém míchání a refluxu na teplotu varu toluenu – 110 °C po dobu 12 h. Po uplynulém reakčním čase byla směs 3 x extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta nasyceným roztokem chloridu amonného, solankou a následně vysušena bezvodým síranem sodným a zfiltrována. Veškeré rozpouštědlo bylo odpařeno pod sníženým tlakem. Výsledná nažloutlá olejovitá kapalina byla analyzována pomocí GC/MS, který ve směsi nezaznamenal požadovaný produkt – reakce neúspěšná.

2.5 Příprava α -methyl- β -nitro(4-methoxystyrenu) Henryho reakcí podle Martina



Byla sestavena aparatura skládající se z jednohrdlé baňky (20 ml) opatřené Dean-Strakovým nástavcem a zpětným chladičem. Do baňky byl předložen 4-methoxyacetofenon (1 g, 6,65 mmol), nitromethan (2 ml, 37,35 mmol) a *n*-BuNH₂ (0,3 ml, 3,03 mmol), které byly rozpuštěny v toluenu (10 ml). Reakční směs byla zahřívána v olejové lázni při stálém míchání a refluxu na teplotu 110 °C po dobu 12 h. Po uplynulém reakčním čase byla směs 3 x extrahována ethylacetátem a organická fáze byla promyta nasyceným roztokem chloridu amonného, solankou a následně vysušena bezvodým síranem sodným a zfiltrována. Veškeré rozpouštědlo bylo odpařeno pod sníženým tlakem. Výsledná nažloutlá olejovitá kapalina byla analyzována pomocí GC/MS, který ve směsi nezaznamenal požadovaný produkt – reakce neúspěšná.

2.6 Příprava α -methyl- β -nitrostyrenu adicí acetylnitrátu



Suchá trojhrdlá baňka (500 ml) byla opatřena teploměrem a příkápavací nálevkou. Do baňky byl předložen acetanhydrid (140 ml, 1481,04 mmol), který byl v lázni ethanol/suchý led ochlazen na teplotu $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Příkápavací nálevkou byla do acetanhydridu po kapkách přidávána 65% kyselina dusičná (13 ml, 286,78 mmol). Směs byla 10 min míchána při $0\text{ }^\circ\text{C}$. K čerstvému acetylnitrátu byl po kapkách přidán α -methylstyren (11 ml, 84,61 mmol). Směs byla 3 h míchána při $0\text{ }^\circ\text{C}$. K reakční směsi byla přidána ledová voda (500 ml) a směs byla míchána další 1 h při laboratorní teplotě. Směs byla 3x extrahována diethyletherem a organická fáze promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a následně vysušena bezvodým síranem sodným. Veškeré rozpouštělo a těkavé nečistoty byly odpařeny na vakuové rotační odparce za sníženého tlaku. Bylo získáno 13,8 g meziprojektu. Surový nitro-acetát byl analyzován pomocí $^1\text{H NMR}$, které bylo ve shodě s literaturou [6]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,42 – 7,35 (m, 2H); 7,36 – 7,29 (m, 3H); 5,08 (d, $J = 11,32$ Hz, 1H); 4,99 (d, $J = 11,31$ Hz, 1H); 2,14 (s, 3H); 1,96 (s, 3H).

Produkt reakce byl v dalším kroku použit bez dalšího čištění. K produktu byl přidán chloroform (100 ml) a roztok hydroxidu lithného (31 g, 1294,36 mmol) ve vodě (120 ml). Směs byla míchána 12 h při laboratorní teplotě. Po uplynutí reakčního času byla směs 3x extrahována DCM. Organická fáze byla promyta 5 % roztokem kyseliny chlorovodíkové a solankou. Organická fáze byla vysušena pomocí bezvodého síranu sodného. Veškeré rozpouštědlo bylo odpařeno. Surový produkt byl vyčištěn sloupcovou chromatografií s mobilní fází ethylacetát/hexan (1:19). Čistý produkt byl izolován jako jemně nažloutlá olejovitá kapalina (5,5 g, 33,70 mmol; 40 %). Spektra $^1\text{H NMR}$ a $^{13}\text{C NMR}$ byla ve shodě s literaturou [6].

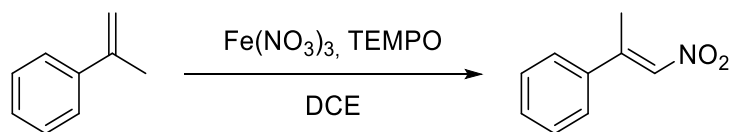
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7,50 – 7,39 (m, 5H); 7,29 (q, $J = 1,51$ Hz, 1H); 2,63 (d, $J = 1,65$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 150,0; 138,3; 136,4; 130,4; 129,1; 126,9; 18,5.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 407; 498; 557; 609; 694; 737; 766; 833; 920; 1001; 1028; 1078; 1186; 1255; 1336; 1373; 1444; 1508; 1576; 1622; 3105.

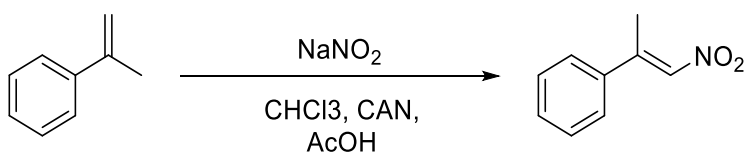
HR-MS (MALDI) m/z : Vypočteno $[M+H]^+$ 164,07061; Nalezeno $[M+H]^+$ 164,07069 $\Delta = -0,52$ ppm.

2.7 Příprava α -methyl- β -nitrostyrenu pomocí $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ katalyzovaná TEMPO



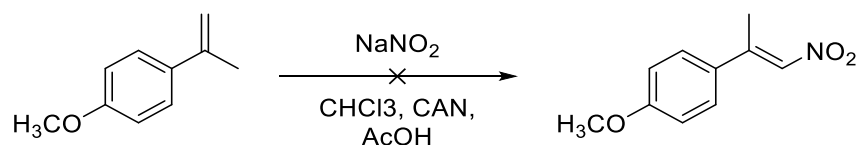
Do suché Schlenkovy baňky byl předložen α -methylstyren (1,1 ml, 8,46 mmol), dusičnan železitý nonahydrát (3,42 g, 14,14 mmol), TEMPO (0,13 g, 0,83 mmol) a 4Å molekulová síta (2 g). Ke směsi reaktantů bylo přidáno rozpouštědlo DCE (20 ml). Baňka byla opatřena zpětným chladičem a směs byla za stálého míchání zahřívána na teplotu 80 °C při refluxu po dobu 12 h. Směs byla přefiltrována přes křemelinu a propláchnuta ethyl-acetátem. Veškeré rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl vyčištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází ethylacetát/hexan (1:19). Čistý produkt byl izolován jako jemně nažloutlá olejovitá kapalina (0,48 g, 2,94 mmol; 35 %). Analytická data shodná s kap. 2.6.

2.8 Příprava α -methyl- β -nitrostyrenu pomocí NaNO_2 katalyzovaná CAN



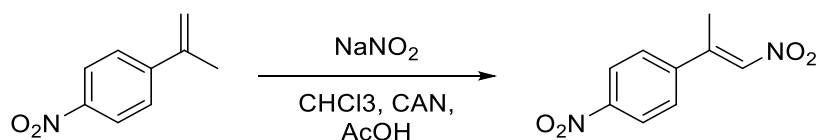
Do suché jednohrdlé baňky (100 ml) byl předložen α -methylstyren (0,55 ml, 4,23 mmol), dusitan sodný (3 g, 43,48 mmol) a CAN (2,3 g, 4,19 mmol). Ke směsi byl přidán chloroform (40 ml) a kyselina octová (2,4 ml, 41,96 mmol). Baňka byla napojena na probublávačku naplněnou roztokem hydroxidu sodného a umístěna do ultrazvukové lázně. Po zapnutí ultrazvuku se lázeň samovolně začala ohřívat. Po dosažení teploty 30 °C se začaly vyvíjet nitrózní plyny (NO_x). Teplota ultrazvukové lázně byla udržována v rozmezí 35–40 °C a průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Reakce byla ukončena po 2 h, pevná sraženina byla odstraněna filtrací a několikrát promyta DCM. Roztok obsahující produkt byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, poté vysušen pomocí bezvodého síranu sodného. Veškeré rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází ethylacetát/hexan (1:19). Čistý produkt byl izolován jako jemně nažloutlá olejovitá kapalina (0,37 g, 2,26 mmol; 54 %). Analytická data shodná s kap. 2.6.

2.9 Příprava α -methyl- β -nitro(4-methoxystyrenu) pomocí NaNO_2 katalyzovaná CAN



Do suché jednohrdlé baňky (50 ml) byl předložen α -methyl(4-methoxystyren) (0,5 g, 3,37 mmol), dusitan sodný (2,33 g, 33,77 mmol) a CAN (1,8 g, 3,28 mmol). Ke směsi byl přidán chloroform (30 ml) a kyselina octová (3,5 ml, 61,20 mmol). Baňka byla napojena na probublávačku naplněnou roztokem hydroxidu sodného a umístěna do ultrazvukové lázně. Po zapnutí ultrazvuku se lázeň samovolně začala ohřívat. Po dosažení teploty 30 °C se začaly vyvíjet plyny oxidu dusnatého. Teplota ultrazvukové lázně byla udržována v rozmezí 35–40 °C a průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Reakce byla ukončena po 2 h, pevná sraženina byla odstraněna filtrací a několikrát promyta DCM. Roztok obsahující produkt byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, poté vysušen pomocí bezvodého síranu sodného. Veškeré rozpouštědlo bylo odpařeno a surová směs byla přečištěna pomocí sloupcové chromatografie s mobilní fází ethylacetát/hexan (1:19). Dle GC/MS analýzy surové reakční směsi byl identifikován v reakční směsi produkt, avšak při pokusu o přečištění surového produktu pomocí sloupcové chromatografie byl dle ^1H NMR získán pouze 4-methoxyacetofenon – příprava se nezdařila.

2.10 Příprava α -methyl- β -nitro(4-nitrostyrenu) pomocí NaNO_2 katalyzovaná CAN



Do suché jednohrdlé baňky (50 ml) byl předložen α -methyl(4-nitrostyren) (0,4 g, 2,45 mmol), dusitan sodný (1,7 g, 24,64 mmol) a CAN (1,34 g, 2,44 mmol). Ke směsi byl přidán chloroform (20 ml) a kyselina octová (1,62 g, 28,31 mmol). Baňka byla napojena na probublávačku naplněnou roztokem hydroxidu sodného a umístěna do ultrazvukové lázně. Po zapnutí ultrazvuku se lázeň samovolně začala ohřívat. Po dosažení teploty 30 °C se začaly vyvíjet plyny oxidu dusnatého. Teplota ultrazvukové lázně byla udržována v rozmezí 35–40 °C a průběh reakce byl sledován pomocí TLC. Reakce byla ukončena po 90 min, pevná sraženina byla

odstraněna filtrací a několikrát promyta DCM. Roztok obsahující produkt byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou, poté vysušen pomocí bezvodého síranu sodného. Veškeré rozpouštědlo bylo odpařeno a surový produkt byl přečištěn pomocí flash chromatografie s mobilní fází ethylacetát/hexan (1:19). Čistý produkt byl izolován jako jemně nažloutlá krystalická látka (0,25 g, 1,20 mmol; 49 %) s teplotou tání 90–91 °C. Spektra ^1H NMR a ^{13}C NMR byla ve shodě s literaturou [24].

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 8,31 (d, J = 8,87 Hz, 1H); 7,5 (d, J = 8,86 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 1,51 Hz, 1H); 2,67 (d, J = 1,59 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 148,8; 147,1; 144,6; 137,9; 128,0; 124,3; 18,6.

FT-IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 403; 461; 509; 546; 557; 629; 652; 692; 717; 742; 758; 841; 856; 864; 922; 1009; 1109; 1119; 1186; 1257; 1286; 1315; 1333; 1377; 1406; 1504; 1597; 1622; 1940; 2843; 3103.

HR-MS (MALDI) m/z : Vypočteno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209,05568; Nalezeno $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209,05588
 Δ = -0,94 ppm.

3 VÝSLEDKY A DISKUSE

Na základě literární rešerše a dostupnosti činidel a výchozích látek byly zvoleny syntetické cesty vedoucí k α -methyl- β -nitrostyrenu uvedené ve Schématu 21.

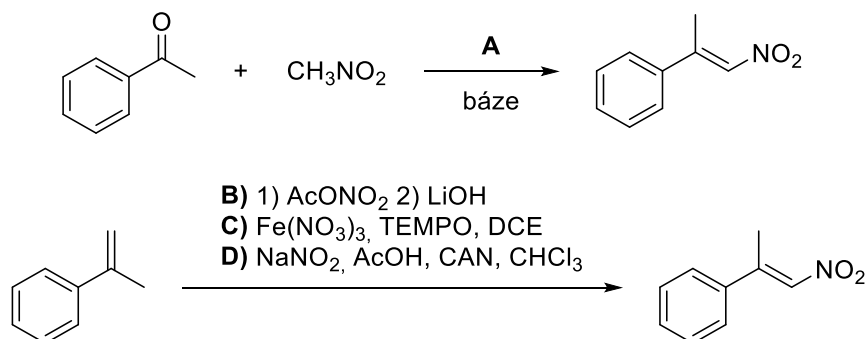


Schéma 21: Všechny experimentálně provedené metody

Metoda A

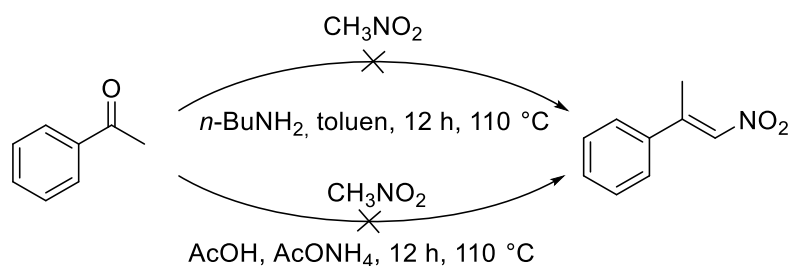


Schéma 22: Rovnice Henryho reakce

Jako nejsnazší varianta byla vybrána přímá Henryho reakce acetofenonu s nitromethanem (Schéma 22).

Tato reakce je však komplikována tím, že v bazickém prostředí je acetofenon rovnovážně deprotonován. Vznikající anion je stabilizován rezonancí a je značně omezena možnost nukleofilního ataku karbaniontu odvozeného od nitromethanu (Schéma 23).

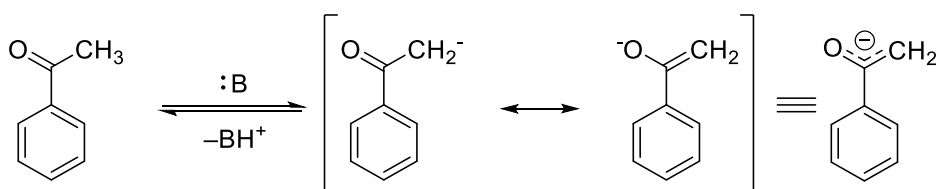


Schéma 23: Chování acetofenonu v bazickém prostředí

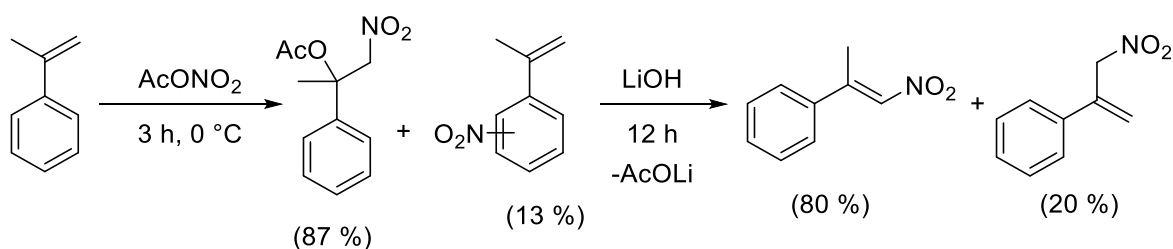
Navzdory tomuto faktu jsou v literatuře popsány dva případy, kdy byl α -methyl- β -nitrostyren touto metodou syntetizován [6,7]. V jednom případě bez udání výtěžku [6], v případě druhém

ve výtěžku 88 % [7]. Obě literárně popsané metody byly zreprodukovány, avšak v reakční směsi byly dle GC/MS identifikovány pouze výchozí látky.

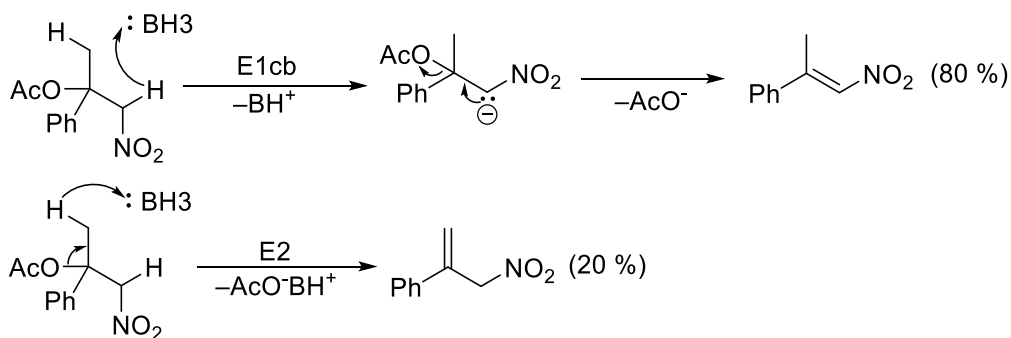
Z důvodu selhání Henryho reakce byla pozornost dále zaměřena na nitrační metody, která vychází z komerčně dostupného α -methylstyrenu.

Metoda B

Z nitračních metod byla nejprve testována adice acetyl-nitrátu, následovaná eliminací vzniklého nitro-acetátu v druhém reakčním kroku (Schéma 24).



V prvním kroku reakce dochází k nitraci substrátu, a to převážně žádoucím směrem na nitro-acetát. V malé míře (13 %) však dochází dle GC/MS a ^1H NMR také k nitraci do jádra. Dalším problematickým krokem je vlastní eliminace nitro-acetátu. Ta probíhá pravděpodobně dvěma mechanismy – E1cb, který vede k žádanému produktu α -methyl- β -nitrostyrenu avšak také E2, vedoucí k izomernímu produktu (3-nitroprop-1-en-2-yl)benzenu (Schéma 25).



Pomocí ^1H NMR analýzy surové reakční bylo nalezeno že konverze nitro-acetátu na produkty eliminace však není kvantitativní (75 %). Prodlužování reakční doby nevedlo k vyšším výtěžkům, v důsledku následných reakcí (retro-Henryho reakce, 1,4-adiční kaskáda [20] viz níže). Dle GC/MS oba produkty eliminace vznikají ve vzájemném poměru 80 % α -methyl- β -nitrostyrenu a 20 % (3-nitroprop-1-en-2-yl)benzenu.

Tato metoda je komplikována několika nevýhodami: reakce je dvouступňová a je třeba izolovat meziprodukt, je zde nutnost práce při nízkých teplotách jak při přípravě vlastního acetyl-nitrátu, tak při nitrační reakci.

Touto metodou byl v literatuře α -methyl- β -nitrostyren bez uvedení výtěžku [6]. V mém případě byl izolován produkt ve výtěžku 40 %.

Metoda C

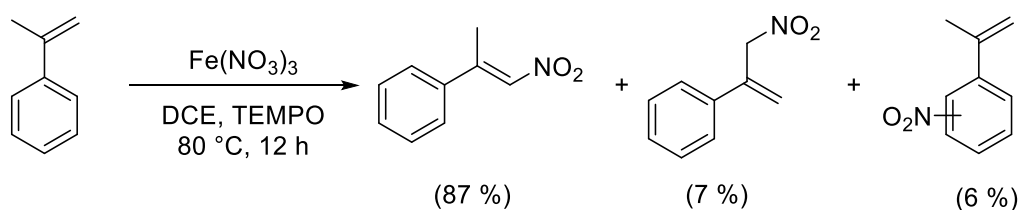


Schéma 26: Schéma nitrace katalyzované TEMPO

Další metodou vycházející α -methylstyrenu byla jeho nitrace pomocí $\text{Fe(NO}_3)_3$ za katalýzy TEMPO (Schéma 26). Tato metoda je svým experimentálním provedením velmi jednoduchá. Z GC/MS analýzy surové reakční směsi vyplynulo že došlo k úplné konverzi substrátu a bylo identifikováno že reakční směs obsahuje 87 % žádaného produktu, dále pak 7 % produktu allylové nitrace a 6 % nitrace do jádra.

Hlavní nevýhoda této metody spočívá v nutnosti použití rozpouštědla DCE – toxické, hořlavé a pravděpodobně karcinogenní látky, jejíž použití se nehodí pro syntézu většího množství produktu. Po chromatografické separaci byl získán produkt ve výtěžku 35 % (lit. 62 %) [13].

Metoda D

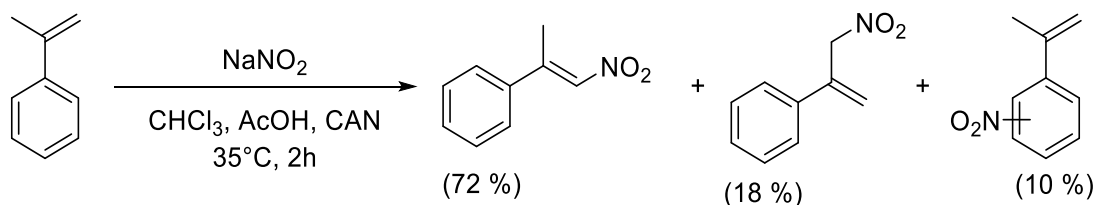


Schéma 27: Schéma nitrace katalyzované CAN

Další metodou vycházející α -methylstyrenu byla jeho nitrace pomocí NaNO_2 za katalýzy CAN (Schéma 27). Tato metoda je svým experimentálním provedením velmi jednoduchá. Z GC/MS analýzy surové reakční směsi vyplynulo že došlo k úplné konverzi substrátu a bylo identifikováno že reakční směs obsahuje 72 % žádaného produktu, dále pak 18 % produktu allylové

nitrace a 10 % nitrace do jádra. Po chromatografické separaci byl získán produkt ve vý-
těžku 54 % (lit. 42-65 %) [10,11].

Nežádoucí reakce

Jak již bylo zmíněno, α -substituované- β -nitrostyreny podléhají nežádoucím reakcím, které komplikují složení reakčních směsí, případně izolaci žádaných produktů. Nejčastější se zdá být tzv. retro-Henryho reakce. Při této reakci i za přítomnosti stopového množství vody a katalýzy slabou kyselinou (silikagelem) byl α -methyl- β -nitrostyren konvertován zpět na výchozí aceto-
fenon a nitromethan (Schéma 28).

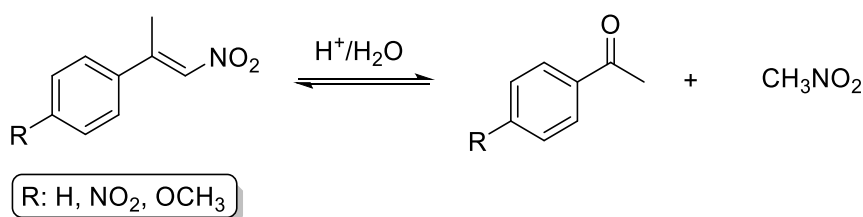


Schéma 28: Schéma retro-Henryho reakce

Další popsaná následná reakce je 1,4-adiční kaskáda [20], kde je acetátovým aniontem atakován β -uhlík (ve smyslu oxa-Michaelovy 1,4-adice). Takto vzniklý karbanion je následně schopný adovat na další molekulu α -methyl- β -nitrostyrenu za zachování záporného náboje. Z hlediska reakčního mechanismu se vlastně jedná o aniontovou polymerační reakci (Schéma 29).

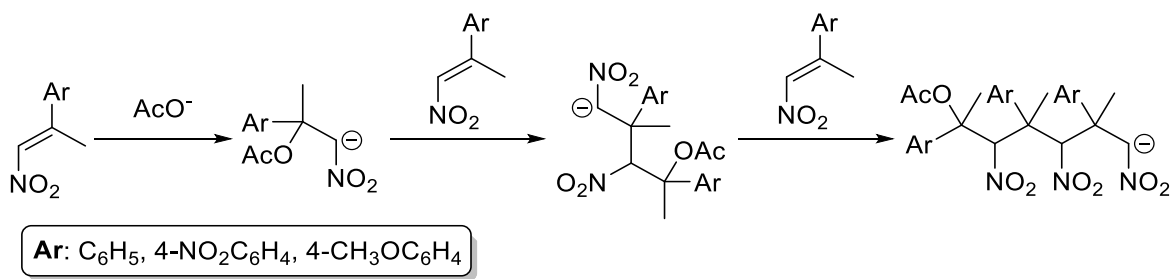


Schéma 29: Schéma 1,4-adiční kaskády

Zhodnocení testovaných metod syntézy

Jistým problémem při syntéze α -methyl- β -nitrostyrenu je vznik (3-nitroprop-1-en-2-yl)ben-
zenu. Retenční charakteristiky obou zmíněných produktů reakce jsou velmi podobné. Nežá-
doucí produkt se nepodařilo úplně odstranit a v ¹H NMR spektrech produktů (α -methyl- β -nit-
rostyrenu) pomocí všech metod je možno detekovat <1 % (3-nitroprop-1-en-2-yl)benzenu.

Na základě experimentálních dat, byla vzhledem k nejvyššímu dosaženému výtěžku (54 %), dostupnosti výchozích látek a snadnému experimentálnímu provedení zvolena metoda nitrace katalyzovaná CAN (**Metoda D**) za nejvýhodnější.

Syntéza dalších substrátů

Vzhledem k selhání přípravy pomocí Henryho bylo nutno nejprve připravit příslušné substituované styreny pro nitrační reakce, ty byly připraveny pomocí Wittigovy reakce (Schéma 30). Pro přípravu mých substrátů – 4-methoxy a 4-nitro styrenu jsem využil postup popsany Tripathi a Mukherjee [25], kteří touto metodou připravili jiné para-substituované styreny.

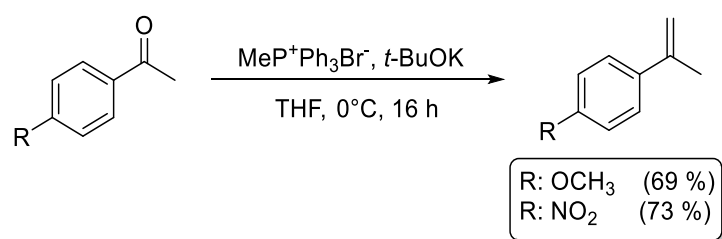


Schéma 30: Wittigova reakce

Syntéza para-substituovaných α-methyl-β-nitrostyrenů Metodou D

Po identifikování nitrace katalyzované CAN (**Metoda D**) jako optimální metody přípravy α-substituovaných-β-nitrostyrenů jsem tuto syntézu zopakoval za použití *para*-substituovaných substrátů. Jako substituenty jsem zvolil elektrondonorní methoxy- skupinu a elektronakceptorní nitro- skupinu. Provedl jsem dvě reakce za stejných podmínek jako s nesubstituovaným α-methylstyrenem (Schéma).

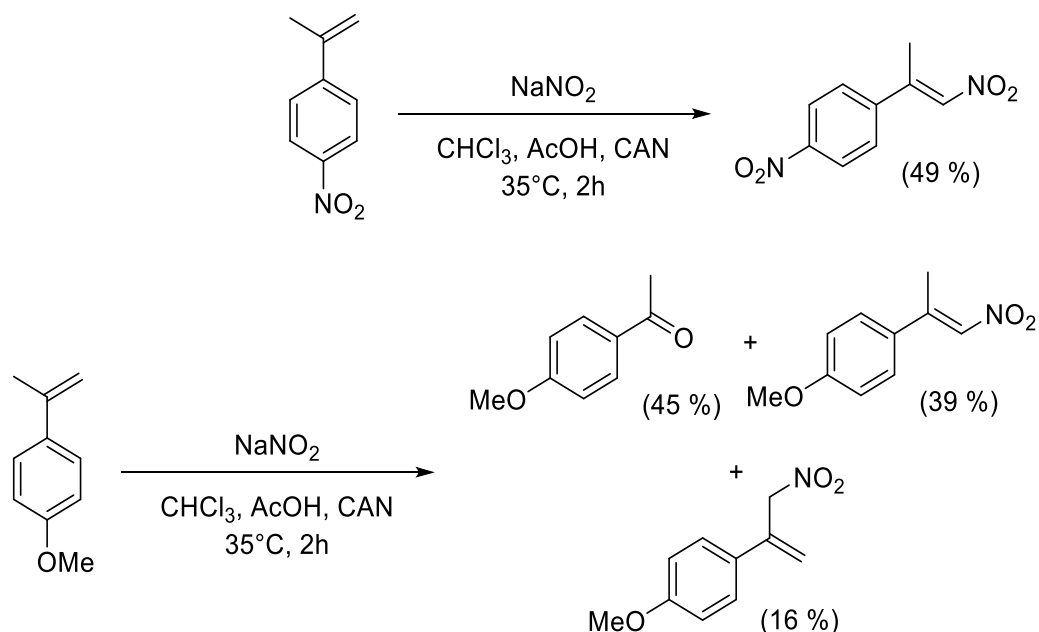


Schéma 31: Nitrace para-substituovaných α -methyl- β -nitrostyrenů za katalýzy CAN

Z GC/MS analýzy surových reakčních směsí vyplynulo že došlo k prakticky úplné konverzi substrátů a bylo identifikováno že reakční směs obsahuje v případě nitro-derivátu exkluzivně žádaný α -methyl- β -nitro-(4-nitrostyren). Produkt reakce nitro-derivátu byl vyčištěn sloupcovou chromatografií a α -methyl- β -nitro-(4-nitrostyren) byl získán ve výtěžku 49 % (v lit. nevedeno).

V případě methoxy-derivátu bylo v reakční směsi identifikováno 39 % žádaného produktu, 16 % produktu allylové nitrace a 45 % rozkladného produktu 4-methoxyacetofenonu (Schéma 31). Při pokusu o chromatografickou separaci byl veškerý produkt reakce methoxy-derivátu rozložen na 4-methoxyacetofenon a nebyl izolován žádný požadovaný α -methyl- β -nitro-(4-methoxystyren) (lit. 24 %) [11].

ZÁVĚR

Byla vypracována literární rešerše zaměřená na přípravu α -alkyl/aryl- β -nitrostyrenů. 5 vybraných metod bylo testováno při přípravě α -methyl- β -nitrostyrenu. Jednoduché metody příprav pomocí Henryho reakce se nepodařilo dle literatury zopakovat. Metody založené na nitraci α -methylstyrenu byly úspěšné a nejvyššího výtěžku (54 %) bylo dosaženo při nitraci pomocí dusitanu sodného za katalýzy dusičnanem amonno-cerickým. Bylo identifikováno že hlavním problémem všech nitračních metod je vznik isomerního produktu (3-nitroprop-1-en-2-yl)benzenu, který se velmi obtížně odstraňuje pomocí sloupcové chromatografie.

Zmíněnou metodou byl dále připraven α -methyl- β -nitro-(4-nitrostyren) ve výtěžku 49 % a byla vynaložena snaha o přípravu α -methyl- β -nitro-(4-methoxystyrenu), který však při chromatografické separaci podlehl rozkladu a nebylo možné jej izolovat.

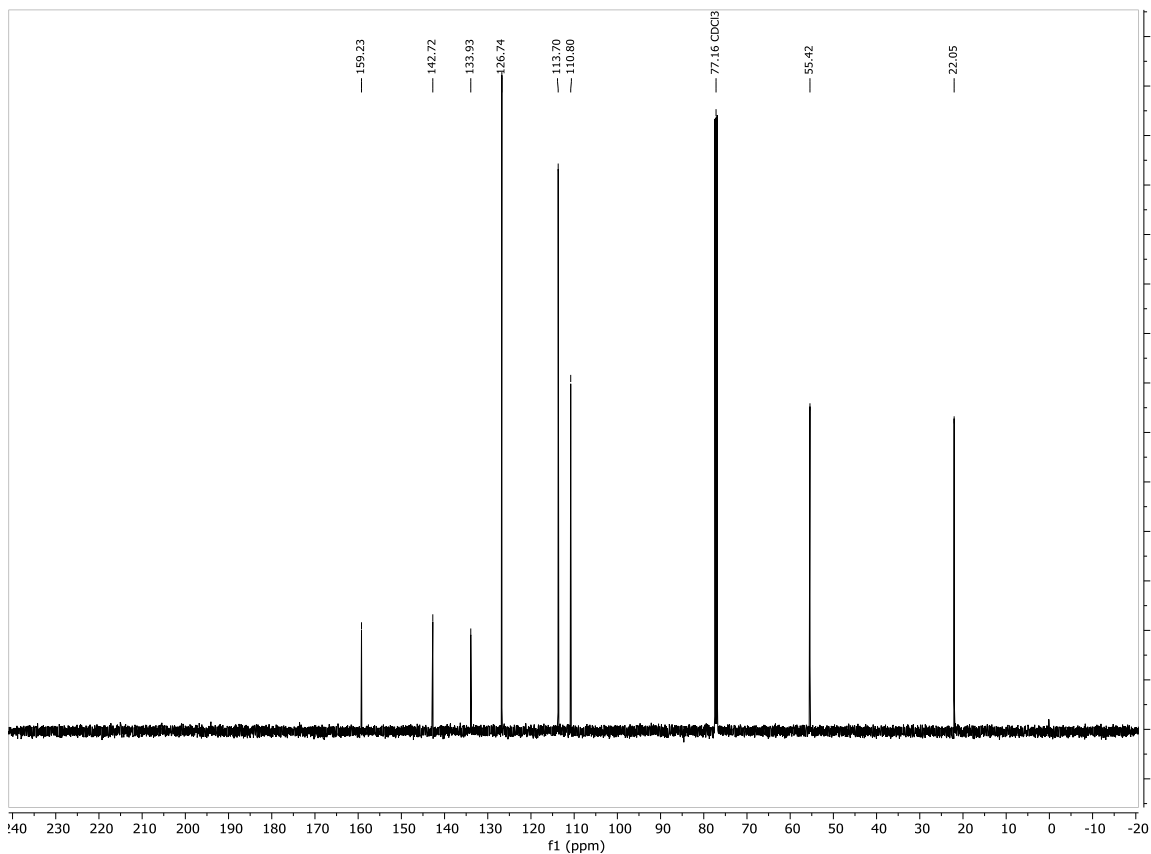
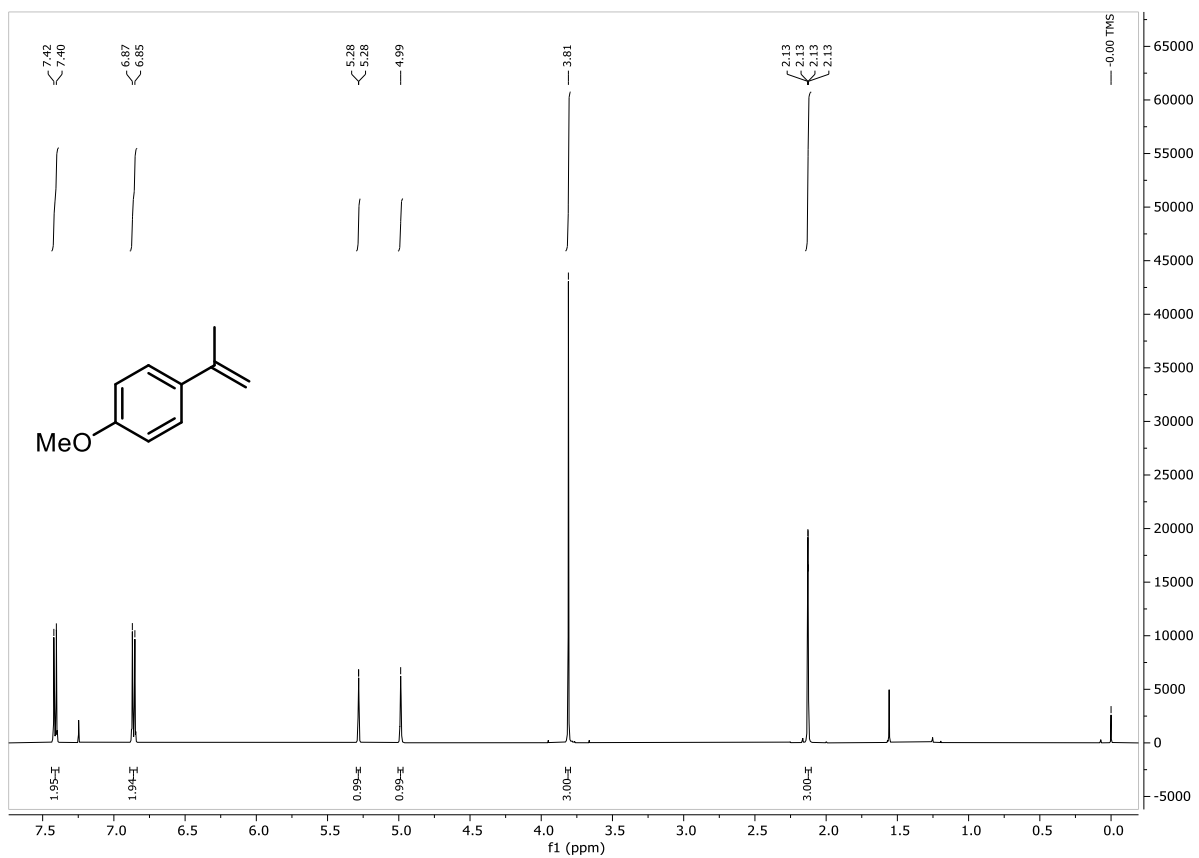
POUŽITÁ LITERATURA

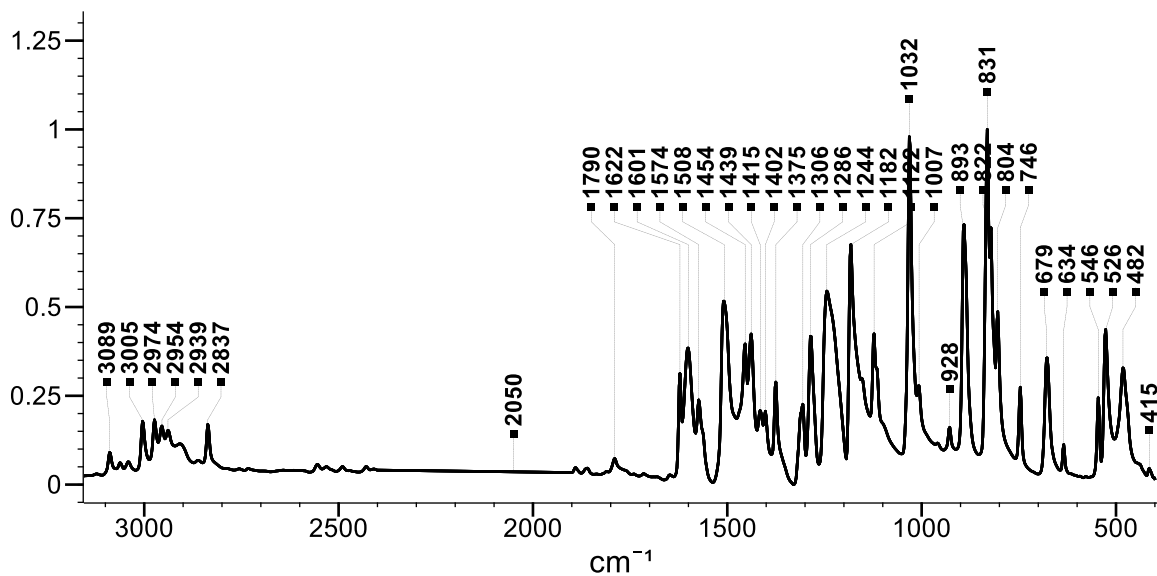
- [1] L. Henry, Formation synthétique d'alcools nitrés, *Bull Soc Chim Fr.* 13 (1895) 999–1002.
- [2] J. Wisniak, Louis Henry: The Henry reaction and other organic syntheses, 49 (2018) 1–19.
- [3] X. Lu, S. Lin, Pd(II)-Bipyridine Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acid to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 9651–9653. <https://doi.org/10.1021/jo051561h>.
- [4] K. Wilckens, M.-A. Duhs, D. Lentz, C. Czekelius, Chiral 1,1'-Bi(tetrahydroisoquinoline)-Type Diamines as Efficient Ligands for Nickel-Catalysed Enantioselective Michael Addition to Nitroalkenes, *Eur. J. Org. Chem.* 2011 (2011) 5441–5446. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100488>.
- [5] H. Wu, W.-J. Sheng, B. Chen, R.-R. Liu, J.-R. Gao, Y.-X. Jia, Nickel-Catalyzed Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with β,β -Disubstituted Nitroalkenes, *Synlett.* 26 (2015) 2817–2820. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560538>.
- [6] N.J.A. Martin, L. Ozores, B. List, Organocatalytic Asymmetric Transfer Hydrogenation of Nitroolefins, *J. Am. Chem. Soc.* 129 (2007) 8976–8977. <https://doi.org/10.1021/ja074045c>.
- [7] C. Xu, J. Du, L. Ma, G. Li, M. Tao, W. Zhang, Tertiary amine functionalized polyacrylonitrile fiber catalyst for the synthesis of tetrahydrothiophenes, *Tetrahedron.* 69 (2013) 4749–4757. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.02.084>.
- [8] Henry Reaction, (n.d.). <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/henry-reaction.shtml> (accessed July 12, 2021).
- [9] F.G. Bordwell, E.W. Garbisch, Nitrations with Acetyl Nitrate. I. The Nature of the Nitrating Agent and the Mechanism of Reaction with Simple Alkenes, *J. Am. Chem. Soc.* 82 (1960) 3588–3598. <https://doi.org/10.1021/ja01499a029>.
- [10] A. Fryszkowska, K. Fisher, J.M. Gardiner, G.M. Stephens, Highly Enantioselective Reduction of β,β -Disubstituted Aromatic Nitroalkenes Catalyzed by *Clostridium sporogenes*, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 4295–4298. <https://doi.org/10.1021/jo800124v>.
- [11] T. Hostmann, J.J. Molloy, K. Bussmann, R. Gilmour, Light-Enabled Enantiodivergence: Stereospecific Reduction of Activated Alkenes Using a Single Organocatalyst Enantiomer, *Org. Lett.* 21 (2019) 10164–10168. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b04263>.
- [12] J.F. Schneider, M.B. Lauber, V. Muhr, D. Kratzer, J. Paradies, Readily available hydrogen bond catalysts for the asymmetric transfer hydrogenation of nitroolefins, *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011) 4323–4327. <https://doi.org/10.1039/C1OB05059A>.
- [13] T. Naveen, S. Maity, U. Sharma, D. Maiti, A Predictably Selective Nitration of Olefin with $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ and TEMPO, *J. Org. Chem.* 78 (2013) 5949–5954. <https://doi.org/10.1021/jo400598p>.
- [14] S. Maity, S. Manna, S. Rana, T. Naveen, A. Mallick, D. Maiti, Efficient and Stereoselective Nitration of Mono- and Disubstituted Olefins with AgNO_2 and TEMPO, *J. Am. Chem. Soc.* 135 (2013) 3355–3358. <https://doi.org/10.1021/ja311942e>.
- [15] E. Begari, C. Singh, U. Nookaraju, P. Kumar, Clay-Supported Copper Nitrate (Claycop): A Mild Reagent for the Selective Nitration of Aromatic Olefins, *Synlett.* 25 (2014) 1997–2000. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378513>.

- [16] B.V. Rokade, K.R. Prabhu, Synthesis of substituted nitroolefins: a copper catalyzed nitro-decarboxylation of unsaturated carboxylic acids, *Org. Biomol. Chem.* 11 (2013) 6713–6716. <https://doi.org/10.1039/C3OB41408F>.
- [17] S. Park, S. Yoon, S.-J. Min, Metal-free Synthesis of β -Nitrostyrenes via DDQ-Catalyzed Nitration, *Bull. Korean Chem. Soc.* 42 (2021) 525–528. <https://doi.org/10.1002/bkcs.12232>.
- [18] S. Ambala, R. Singh, M. Singh, P.S. Cham, R. Gupta, G. Munagala, K.R. Yempalla, R.A. Vishwakarma, P.P. Singh, Metal-free, room temperature, acid-K₂S₂O₈ mediated method for the nitration of olefins: an easy approach for the synthesis of nitroolefins, *RSC Adv.* 9 (2019) 30428–30431. <https://doi.org/10.1039/C9RA06414A>.
- [19] D. Xie, W. He, J. Xiao, Y. Wu, Y. Guo, Q. Liu, C. Guo, Direct synthesis of 2-oxo-acetamidines from methyl ketones, aromatic amines and DMF *via* copper-catalyzed C(sp³)-H amidination, *RSC Adv.* 9 (2019) 7203–7209. <https://doi.org/10.1039/C9RA00616H>.
- [20] M. Casiello, D. Caputo, C. Fusco, P. Cotugno, V. Rizzi, M.M. Dell'Anna, L. D'Accolti, A. Nacci, Ionic-Liquid Controlled Nitration of Double Bond: Highly Selective Synthesis of Nitrostyrenes and Benzonitriles, *Eur. J. Org. Chem.* 2020 (2020) 6012–6018. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001027>.
- [21] H.-Y. Tu, Y.-H. Liu, Y. Wang, T.-Y. Luh, Dithioacetal as a 1,1-zwitterion synthon. Synthesis of functionalized alkenes by the coupling of benzylic dithioacetals with another 1,1-zwitterion synthon, *Tetrahedron Lett.* 46 (2005) 771–773. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.12.016>.
- [22] A.L. Bluhm, J. Weinstein, Photochromic 1-Aryl-2-nitroalkenes, *J. Am. Chem. Soc.* 87 (1965) 5511–5512. <https://doi.org/10.1021/ja00951a060>.
- [23] W.-G. Shen, Q.-Y. Wu, X.-Y. Gong, G.-Z. Ao, F. Liu, A facile method for hydroxytrifluoromethylation of alkenes with Langlois reagent and DMSO, *Green Chem.* 21 (2019) 2983–2987. <https://doi.org/10.1039/C9GC00886A>.
- [24] Y.-B. Yu, L. Cheng, Y.-P. Li, Y. Fu, S.-F. Zhu, Q.-L. Zhou, Enantioselective iridium-catalyzed hydrogenation of β,β -disubstituted nitroalkenes, *Chem. Commun.* 52 (2016) 4812–4815. <https://doi.org/10.1039/C6CC01273F>.
- [25] Catalytic Enantioselective Iodoetherification of Oximes - Tripathi - 2013 - *Angewandte Chemie International Edition* - Wiley Online Library, (n.d.). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anie.201304173> (accessed July 8, 2021).

PŘÍLOHY

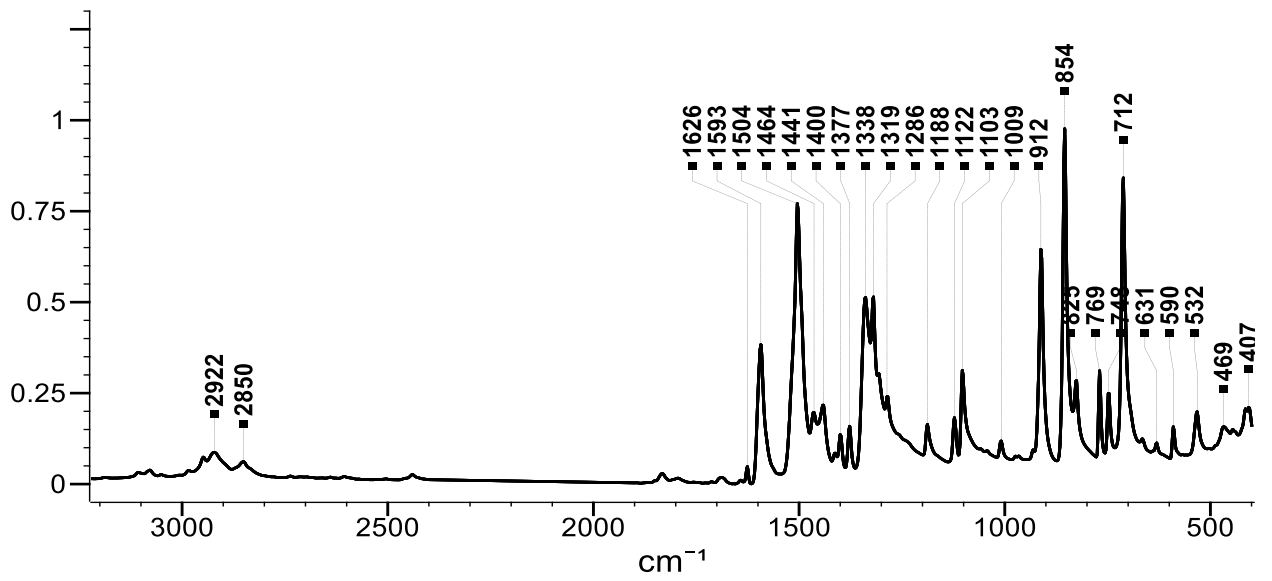
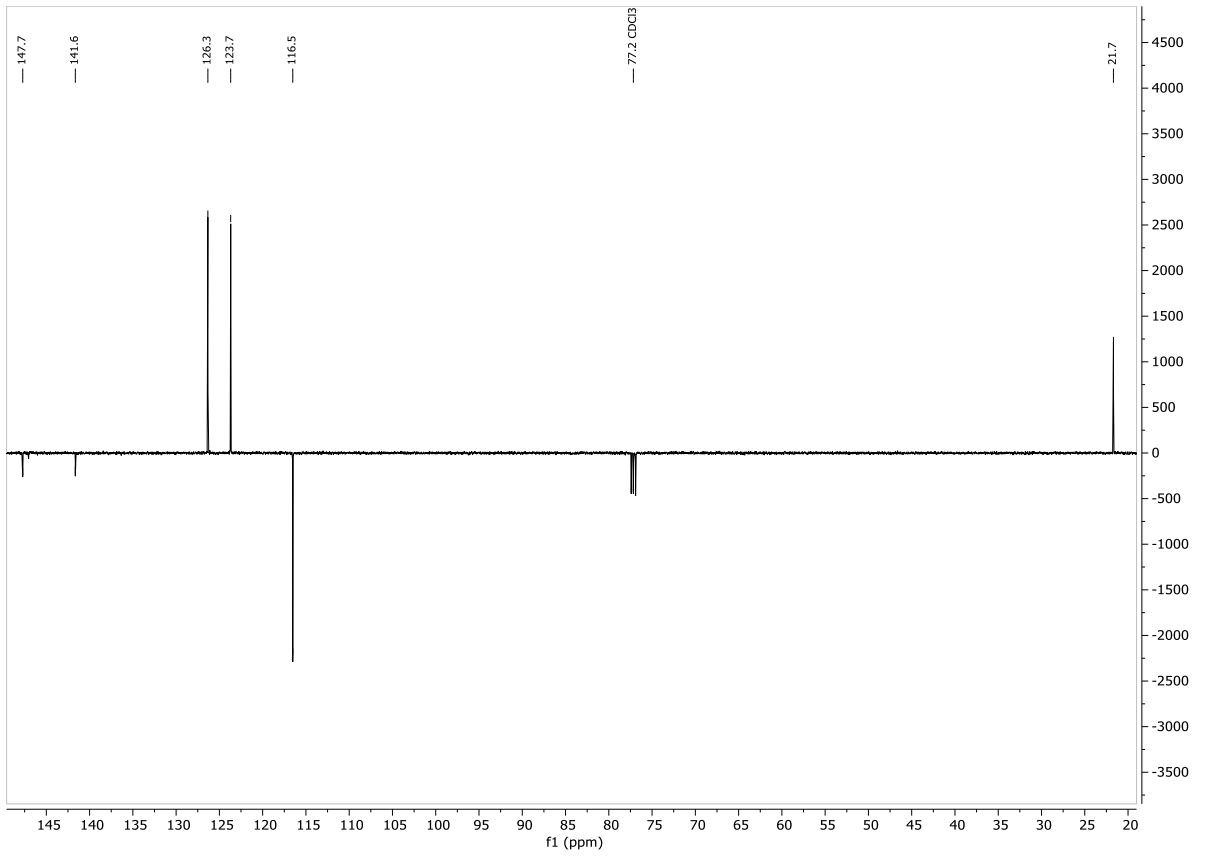
^1H , ^{13}C NMR a FT-IR spektra α -methyl(4-methoxystyrenu)



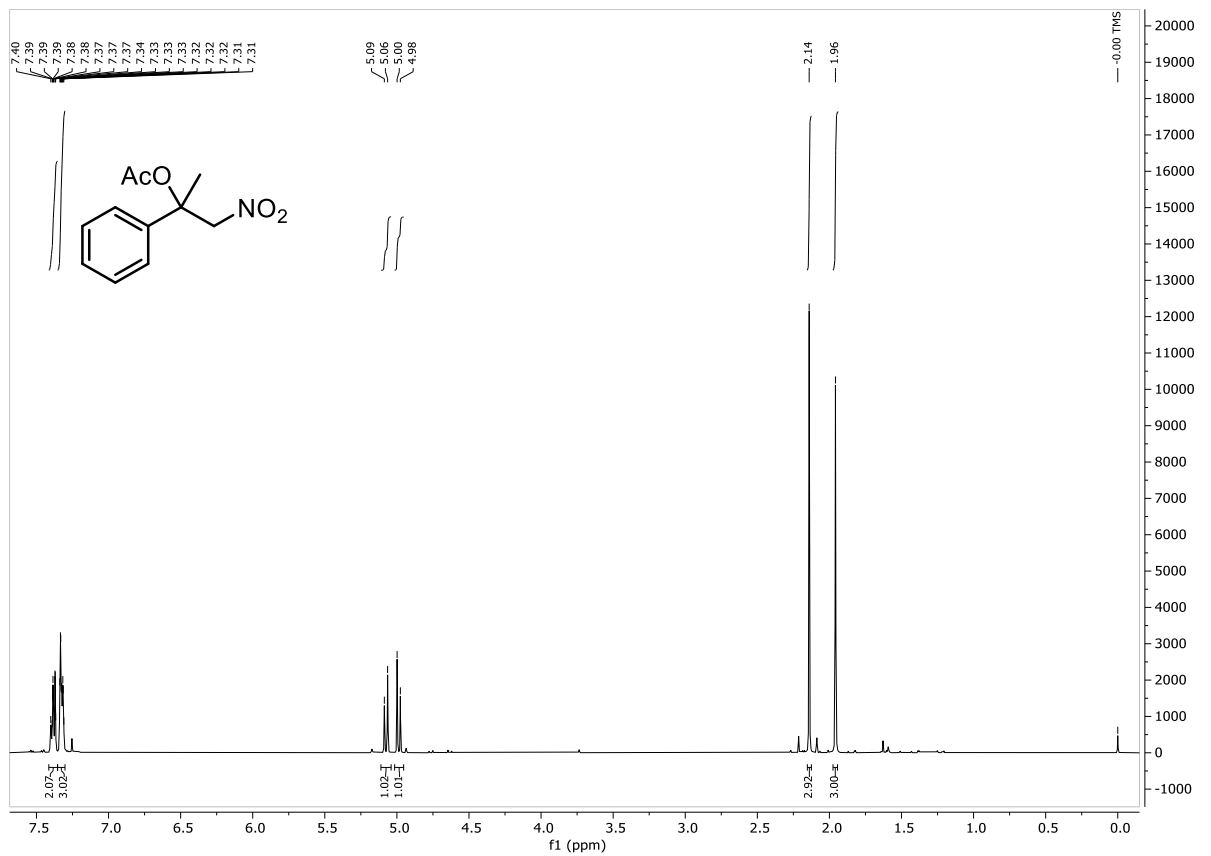


^1H , ^{13}C NMR a FT-IR spektra α -methyl(4-nitrostyrenu)

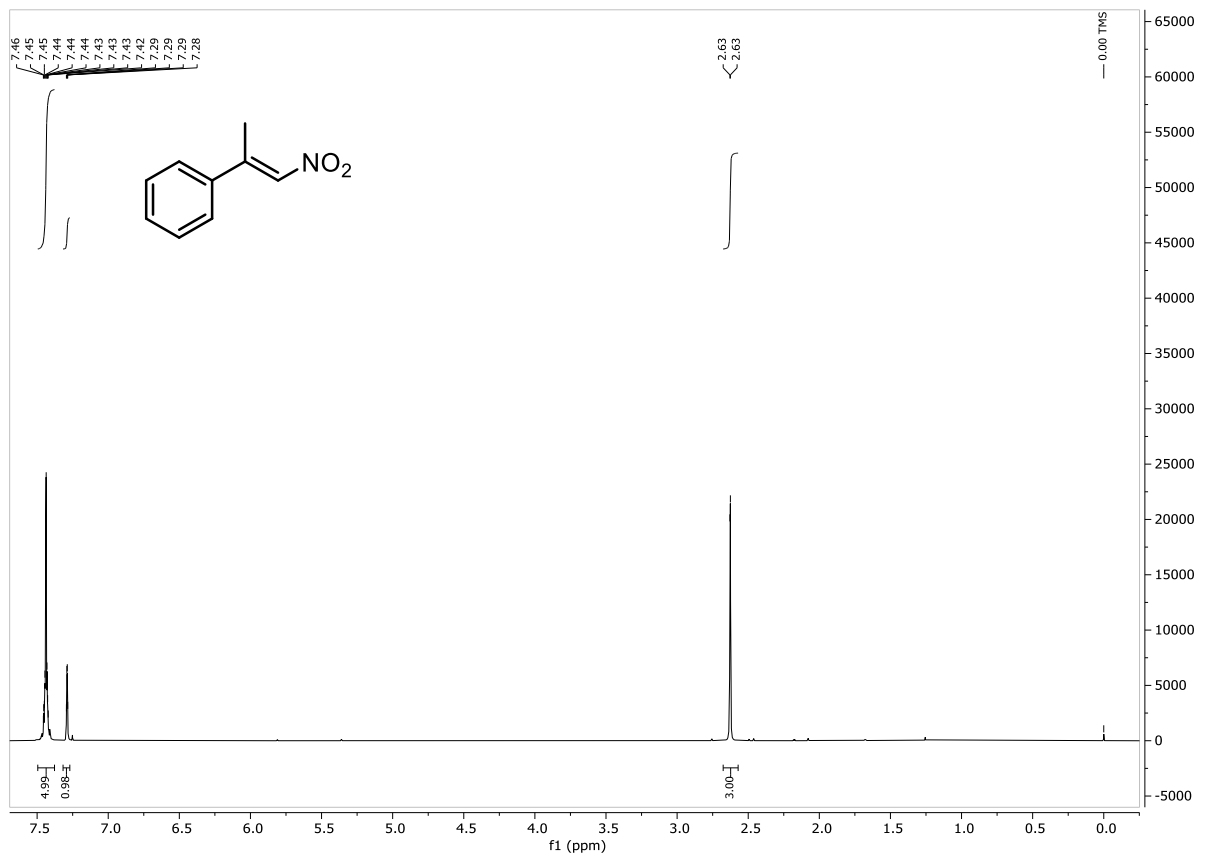


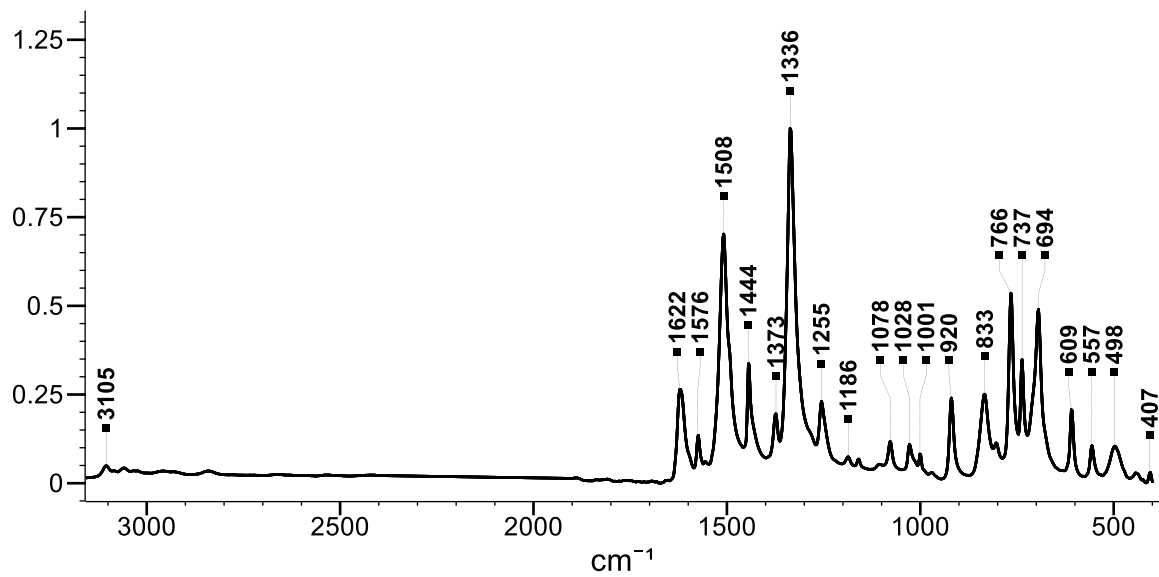
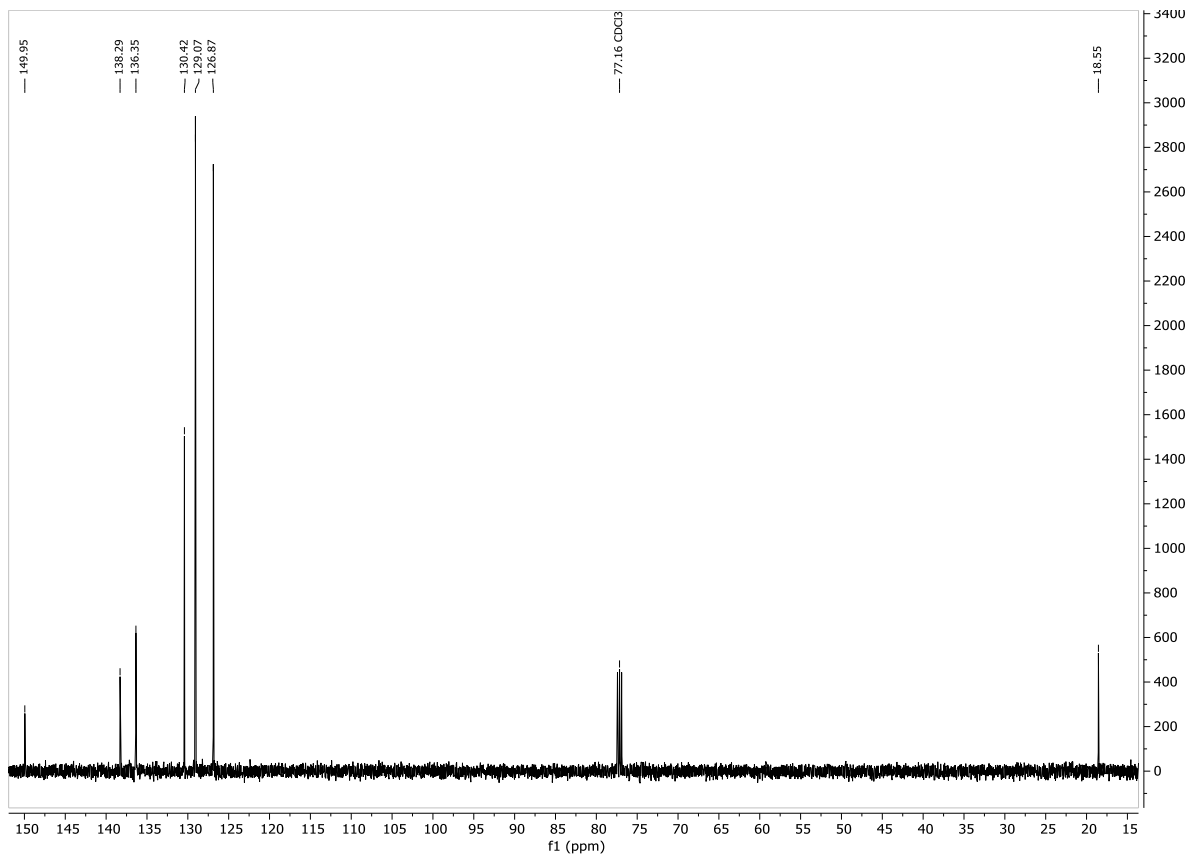


^1H , ^{13}C NMR a FT-IR spektra 1-nitro-2-fenylpropan-2-yl acetátu



^1H , ^{13}C NMR a FT-IR spektra α -methyl- β -nitrostyrenu





^1H , ^{13}C NMR a FT-IR spektra α -methyl- β -nitro(4-nitrostyrenu)

