Priprava i spektroskopska karakterizacija aromatskih C-nitrozo spojeva

Popović, Matija

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:931473

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Matija Popović

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Priprava i spektroskopska karakterizacija aromatskih C-nitrozo spojeva

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za Organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Biljan

Zagreb, 2019.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 5. srpnja 2019.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 6. rujna 2019.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivana Biljan Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK 3
§ 1. UVOD 1
§ 2. SINTEZA AROMATSKIH C-NITROZO SPOJEVA 2
2.1. Pregled sintetskih metoda priprave aromatskih C-nitrozo spojeva 2
2.2. Redukcijske metode 3
2.2.1. Klasične redukcijske metode 3
2.2.2. Elektrokemijske i fotokemijske redukcijske metode 5
2.2.3. Enzimske redukcijske metode 6
2.3. Oksidacijske metode 6
2.3.1. Klasične oksidacijske metode 6
2.3.2. Katalitička oksidacija 7
2.4. Sinteza u čvrstom stanju 9
2.5. Enzimski katalizirane oksidacije 10
2.6. Izravna nitrozacija 12
2.7. Heteroaromatski nitrozo spojevi 14
2.8. Nusprodukti prilikom sinteze aromatskih C-nitrozo spojeva 15
§ 3. DIMERIZACIJA I KARAKTERIZACIJA AROMATSKIH C-NITROZO SPOJEVA 18
3.1. Dimerizacija i polimerizacija aromatskih C-nitrozo spojeva 18
3.2. Karakterizacija aromatskih C-nitrozo spojeva 20
3.2.1. UV/Vis spektroskopija 20
3.2.2. Spektroskopija NMR 21
3.2.3. IR spektroskopija 23
3.2.4. Strukturna karakterizacija aromatskih C-nitrozo spojeva te Z- i E-azodioksidnih dimera 24
§ 4. LITERATURNI IZVORI 27

§ Sažetak

U ovom radu opisani su aromatski C-nitrozo spojevi te njihova sinteza i spektroskopska karakterizacija. Aromatski C-nitrozo spojevi su spojevi koji posjeduju aromatski prsten, najčešće benzen, na čiji ugljikov atom je vezana nitrozo (NO) skupina.

Aromatski C-nitrozo spojevi mogu se pripraviti primjenom različitih sintetskih metoda. U radu su opisane redukcijske i oksidacijske metode, metode sinteze u čvrstom stanju, enzimski katalizirane reakcije i reakcije izravne nitrozacije. Opisane su i reakcije sinteze heteroaromatskih C-nitrozo spojeva i najčešći nusprodukti koji nastaju prilikom priprave aromatskih C-nitrozo spojeva.

Dimerizacija i karakterizacija aromatskih C-nitrozo spojeva opisana je u drugom dijelu rada. Opisano je kako aromatski C-nitrozo spojevi i njihovi derivati tvore dimerne i polimerne azodiokside. Korištenjem različitih metoda (UV/VIS, NMR i IR spektroskopijom te difrakcijom X-zraka) okarakterizirani su različiti derivati aromatskih C-nitrozo spojeva i njihovi azodioksidni oblici. Spektroskopskim metodama pokazano je da se aromatski C-nitrozo spojevi u čvrstom stanju uglavnom pojavljuju kao dimeri ili polimeri.

§ 1. UVOD

C-nitrozo spojevi su organski spojevi koji sadrže NO funkcionalnu skupinu vezanu na ugljikov atom. Aromatski C-nitrozo spojevi su spojevi koji na aromatskom prstenu posjeduju NO skupinu vezanu na ugljikov atom. Aromatske C-nitrozo spojeve teško je izolirati kao monomere zbog njihove specifične dinamike odnosno ravnoteže između dimernih i monomernih struktura te se najčešće u čvrstom stanju javljaju kao dimeri. Također, aromatski C-nitrozo spojevi s više NO skupina mogu polimerizirati bez posebnih uvjeta inicijacije polimerizacije.

Nitrozo monomeri su uglavnom plavo-zelene boje, dok su dimeri bezbojni ili žuti. Aromatski C-nitrozo spojevi i njihovi dimeri pokazuju i svojstvo termokromizma odnosno fotokromizma u čvrstom stanju. Azodioksidni dimeri su podložni fotodisocijaciji pri kriogenim uvjetima u KBr pastili, a nastali monomeri ponovno dimeriziraju povišenjem temperature.

Kemijsko ponašanje aromatskih C-nitrozo spojeva je specifično. Tijekom reakcije dimerizacije nitrozo monomera, jedan od monomera ponaša se kao nukleofil, dok drugi služi kao meta za vezanje nukleofila. Koji monomer će služiti kao nukleofil, a koji kao elektrofil ovisi o intermolekularnoj prostornoj orijentaciji oba monomera. Reaktivnost i ponašanje nitrozo skupine može se usporediti s karbonilnom skupinom. Nukleofilna adicija na nitrozo skupinu mehanistički je slična nukleofilnoj adiciji na aldehid.

Mogućnost nastanka dimera aromatskih C-nitrozo spojeva od šireg je mehanističkog interesa. Proučavanjem reakcija dimerizacija otvaraju se mogućnosti za korištenje aromatskih C-nitrozo spojeva kao modelnih molekula za daljnje proučavanje različitih kemijskih fenomena. Također, uvođenjem različitih funkcionalnih skupina na aromatski prsten, supstituirani nitrozobenzeni služe kao modelne molekule za proučavanje specifičnih fenomena u fizikalno organskoj kemiji i spektroskopiji.[1]

§ 2. SINTEZA AROMATSKIH C-NITROZO SPOJEVA

2.1. Pregled sintetskih metoda priprave aromatskih C-nitrozo spojeva

Postoje različiti pristupi sintezi aromatskih C-nitrozo spojeva, od kojih su najklasičniji redukcija nitro prekursora ili oksidacija amino prekursora. Osim navedenih postoje i metode koje se temelje na izravnoj nitrozaciji, sintezi u čvrstom stanju i enzimskoj katalizi. Adolf Baeyer je prvi sintetizirao najjednostavniji aromatski C-nitrozo spoj nitrozobenzen, koristeći difenilživu i nitrozil-bromid (NOBr) kao prekursore. Baeyer je također sitetizirao nitrozonaftalen, još jedan primjer aromatskog C-nitrozo spoja.[2] Nitrozo spojevi lako formiraju dimere odnosno azodiokside. Alifatski derivati mogu se pripraviti korištenjem drugog tipa reakcija, poput adicije nitrozil-klorida na ugljik-ugljik dvostruku vezu. Alifatski nitrozo spojevi imaju tendenciju pregraditi se u oksime pomakom vodika s alfa ugljikova atoma. Takva pregradnja stvara probleme prilikom sinteze jer nastaje više različitih produkata. Prilikom priprave aromatskih C-nitrozo spojeva ravnoteža između nitrozo i oksimskog oblika promatrana je na molekuli 1-nitrozo-2-naftola te je pokazano da pregradnja u oksime ne utječe na pripravu spoja. Heteroaromatski nitrozo spojevi također postoje u tautomernim formama, a primjer takvog spoja je 4-nitrozo-5-pirazol.[2]

Primjenom oksidacijskih i redukcijskih reakcija moguće su poteškoće u sintezi aromatskih C-nitrozo spojeva. Prvi problem je pronalazak odgovarajućih uvjeta u kojima će se reakcija zaustaviti na odgovarajućim nitrozo međuproduktima, a ne nastaviti do krajnjih oksidacijskih ili redukcijskih produkata tj. nitro ili amino derivata. Drugi problem prilikom sinteze je mogućnost nastanka azoksida i azo spojeva kao nusprodukata. Optimizacijom reakcijskih uvjeta i sintetskih puteva korištenjem raznih specifičnih reagensa i metoda uspješno su riješeni navedeni problemi. Korištenjem metoda sinteze u čvrstom stanju u kombinaciji s pročišćavanjem aromatskih C-nitrozo spojeva sublimacijom mogu se uspješno izolirati produkti.[1]

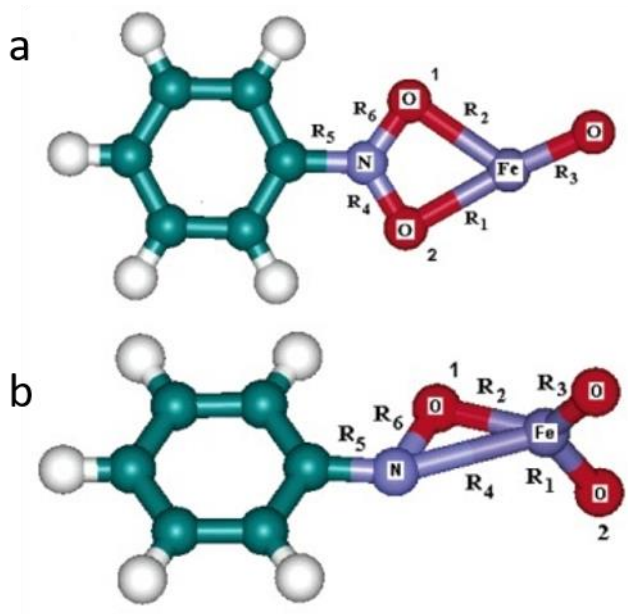
2.2. Redukcijske metode

2.2.1. Klasične redukcijske metode

Polazni spojevi za pripravu nitrozo molekula redukcijskim metodama su nitro derivati, odnosno kod sinteze aromatskih C-nitrozo spojeva to su nitrobenzeni. Proteklih sto godina razvijeno je mnogo redukcijskih metoda pretvorbe nitro derivata u nitrozo derivate za primjenu u industrijskoj sintezi.[1]

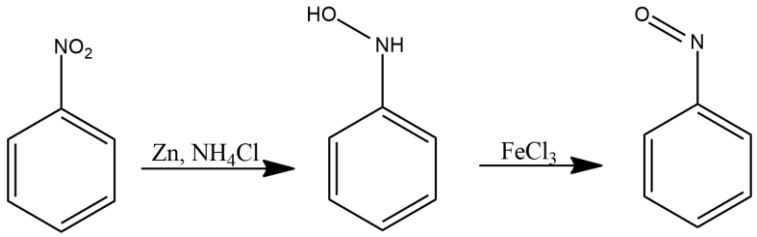
Kao redukcijska sredstva mogu se koristiti različiti reagensi. Postoje radovi koji opisuju kako različiti metali, metalni amalgami ili metalni oksidi poput Mn_3O_4 služe kao redukcijska sredstva prilikom redukcije nitrobenzena u nitrozo derivate.[3]

Selektivna redukcija nitrobenzena u nitrozobenzen u plinovitoj fazi proučavana je teorijom funkcionala gustoće (DFT). Pokazano je da postoje specifični mehanizmi redukcije u kojima metal ili metalni oksidi formiraju prijelazna stanja koja omogućuju prijelaze jednog elektrona. Termodinamika uklanjanja kisikovog atoma s nitro skupine pomoću FeO određena je energijom vezanja kisika na atom željeza koja nadoknađuje energiju potrebnu za kidanje N-O veze. Na slici 1 prikazani su međuprodukti formirani tijekom interakcije nitrobenzena i oksida željeza.[4]



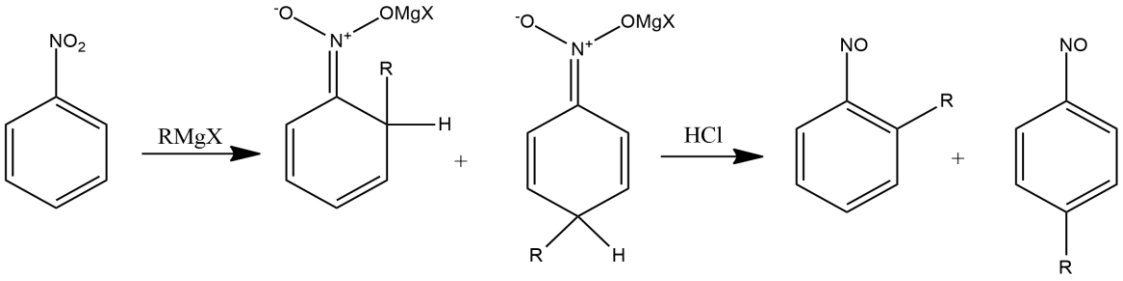
Slika 1. Međuprodukti formirani tijekom interakcije nitrobenzena i željezovog monoksida (struktura a) i nitrozobenzena i željezovog dioksida (struktura b)[4]

Konvencionalni redukcijski reagensi, poput Sn, $SnCl_2$ + HCl, Fe + HCl, ili H_2/Pt prevode nitro u amino skupinu, dok slabiji redukcijski reagensi poput cinka u prahu, uz kontrolu pH daju hidroksilamin koji u idućem koraku, korištenjem $FeCl_3$ ili $Na_2Cr_2O_7$, može biti oksidiran do nitrozobenzena kao što prikazuje slika 2.[1]



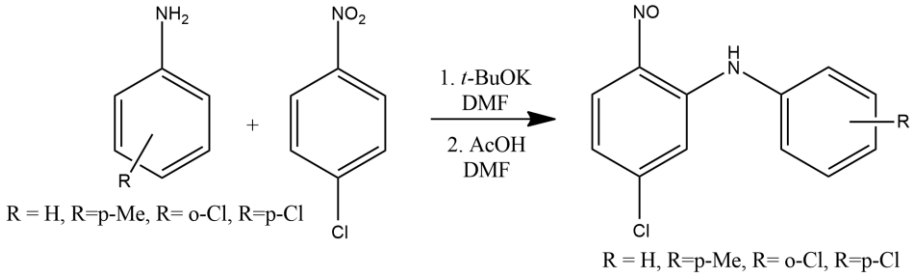
Slika 2. Priprava nitrozobenzena korištenjem Zn i $FeCl_3$ kao reagensa

Ova metoda koristi se u laboratorijskoj sintezi aromatskih C-nitrozo spojeva, ali dolazi do nastanka različitih nusprodukata reakcije ponajviše azoksida i nitroaromata. Veći broj policikličkih aromatskih nitro spojeva, pogotovo heterocikličkih sustava može biti reducirano u nitrozo analoge adicijom Grignardovog reagensa te protoniranjem jakom kiselinom. U reakcijama gdje se koristi Grignardov reagens potrebno je paziti na uvjete pri kojima se izvodi sinteza zbog toga što Grinardov reagens reagira sa CO_2 i vodom iz zraka pri čemu nastaju nusprodukti. Nažalost korištenjem takvih metoda često nastaje smjesa *orto*- i *para*-supstituiranih derivata kao što prikazuje slika 3.[5]



Slika 3. Priprava aromatskih C-nitrozo spojeva pomoću Grignardovog reagensa

Supstituirani nitrozobenzeni također se mogu pripraviti direktnom reakcijom anilina s nitrobenzenom. Na taj način, reakcijom anilina i 1-klor-4-nitrobenzena u jednom koraku nastaje 2-nitrozo-*N*-arilanilin, kako prikazuje slika 4.[5]

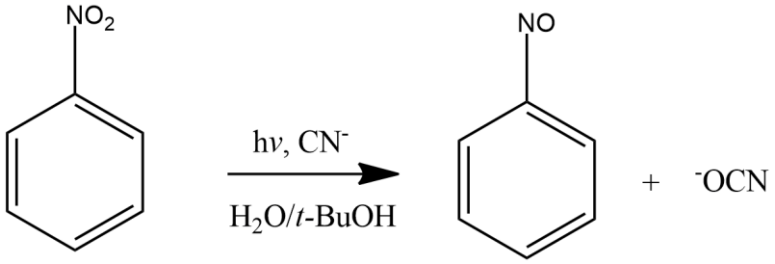


Slika 4. Priprava 2-nitrozo-*N*-arilanilina reakcijom 1-klor-4-nitrobenzena i anilina

2.2.2. Elektrokemijske i fotokemijske redukcijske metode

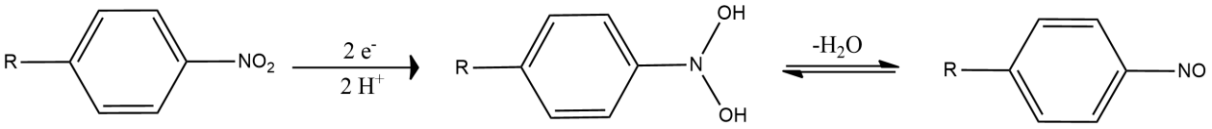
Povrh klasičnih metoda redukcije razvijen je i niz elektrokemijskih i fotoredukcijskih reakcija aromatskih nitro prekursora.[1]

Prilikom elektrokemijske redukcije može se koristiti radna elektroda od platine, a za kontroliranu elektrolizu platinasta mreža ili živina elektroda. U svim opisanim slučajevima kao standardna elektroda korištena je kalomelova elektroda odvojena od otopine staklenim diskom. Princip elektrokemijskih redukcija prati isti mehanizam formiranja hidoksilaminskih intermedijera. Metode uključuju ili standardnu elektrokemijsku sintezu ili posebno konstruirane elektrode. Aromatski nitro spojevi mogu biti reducirani u nitrozo spojeve elektrokemijskom reakcijom na površini elektrode i korištenjem zlatne elektrode. Fotoredukcijom supstituiranih nitrobenzenskih prekursora u većini slučajeva ne nastaju željeni nitrozo produkti. Fotoredukcija nitrobenzena u prisustvu kalijeva cijanida jedina je od sintetske važnosti (slika 5).[6]



Slika 5. Fotoredukcija nitrobenzena u prisustvu kalijeva cijanida

Iako su reakcije fotoredukcije katalizirane metalom ili metalnim oksidom manje učinkovite od fotooksidacija, pažljivim odabirom katalizatora mogu biti korisne za pripravu aromatskih C-nitrozo spojeva. Jedan od zanimljivih katalizatora je TiO_2 koji potiče fotoredukciju nitrobenzena (slika 6).[7]



Slika 6. Redukcija aromatskog C-nitro spoja u ozračenoj TiO_2 suspenziji

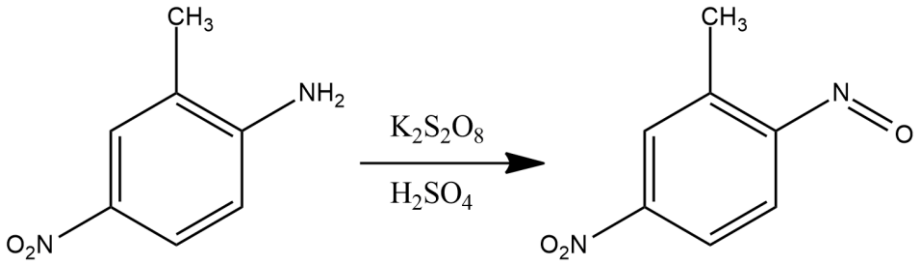
2.2.3. Enzimske redukcijske metode

Neki derivati nitrozobenzena izolirani su kao jedan od produkata enzimskih redukcija nitro spojeva. Poznato je da su neki flavoenzimi tzv. „Old Yellow Enzyme“ ili skraćeno OYE efektivni u biorazgradnji nitro eksploziva. Široki izbor stereoselektivnih redukcija kataliziraju enzimi poput OPR1 i OPR3 iz bakterije *Lycopersicon esculentum*, OYE iz *Saccharomyces carsbergensis,* OYE2-3 iz *Saccharomyces crevisiae,* NCR iz *Zymomonas mobilis,* YqjM iz *Bacilus subtillis* te PENT reduktaze iz *Enterobacter cloacae.* Nitroreduktaze iz *Salmonella typHimurium* prevode nitrobenzenske spojeve u smjesu koja sadrži nitrozobenzene, fenilhidrazine i difenilazodiokside.[1]

2.3. Oksidacijske metode

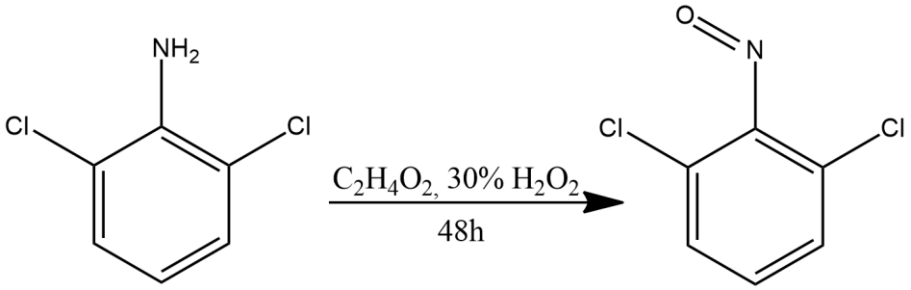
2.3.1. Klasične oksidacijske metode

Aromatske C-nitrozo spojeve praktičnije je sintetizirati iz amino prekursora zbog velikog broja raspoloživih oksidacijskih reagensa. U oksidacijskim metodama priprave aromatskih C-nitrozo spojeva mogu se koristiti klasični oksidansi poput kalijevog permanganata u smjesi sumporne kiseline i formaldehida.[8] Međutim, najbolji rezultati dobiveni su korištenjem smjese natrijevog peroksosulfata s natrijevim sulfatom i natrijevim hidrogensulfatom koja se naziva *Oxone*.[17] Također, postoje različite peroksikiseline koje se mogu upotrijebiti za oksidaciju aromatskih amina. Primjer jedne takve kisline je Carova kiselina (H_2SO_5). Na slici 7 prikazana je oksidacija amino skupine u nitrozo skupinu na primjeru 5-nitro-2-aminotoluena.[1]



Slika 7. Oksidacija 5-nitro-2-aminotoluena Carovom kiselinom

Drugi primjer, kojim se na jednostavan način mogu prirediti aromatski C-nitrozo spojevi, uključuje korištenje peroctene kiseline (slika 8).[1]



Slika 8. Priprava 2,6-diklornitrozobenzena iz 2,6-diklornitroanilina korištenjem peroctene kiseline kao oksidacijskog sredstva

Postoji još niz oksidacijskih metoda kojima se iz anilina mogu pripraviti derivati nitrozobenzena u dobrom iskorištenju. Takve metode uključuju korištenje vodikovog peroksida uz organometalni reagens ili anorganske komplekse poput [Mo(O)(O_2)$_2$(H_2O)(hmpa)], *cis*-Mo(O)$_2$(acac)$_2$(acacH=MeC(O)Me), metilrenijevog trioksida, oksoperokso(piridin-2,6-dikarboksilato)(hmpa)molibdena(VI), kao i nekih anorganskih soli poput Na_2WO ili natrijevog-EDTA.[1]

2.3.2. Katalitička oksidacija

Zahtjevi za ekološki prihvatljivijim metodama tzv. zelene kemije potaknuli su znanstvenike u potragu za novim katalizatorima poput heteropolikiselina (HPA). U kombinaciji s vodikovim peroksidom HPA mogu efikasno oksidirati aniline u nitrozobenzene u dvofaznim ili višefaznim reakcijskim uvjetima, a vrijeme takvih reakcija manje je od 3 sata. Nitrozo monomer nastaje kao zeleno obojena otopina u diklormetanu te kasnije dimerizira u žućkastu krutinu. Iz tablica 1 i 2 vidljivo je da je oksidacija u višefaznom sustavu uz korištenje HPA kao katalizatora iznimno efikasna. Dobivena su izrazito dobra iskorištenja te su reakcije iznimno selektivne.[9]

Tablica 1. Selektivna oksidacija anilina u nitrozobenzen pri 20 °C korištenjem različitih HPA kao katalizatora u višefaznom sustavu[9]

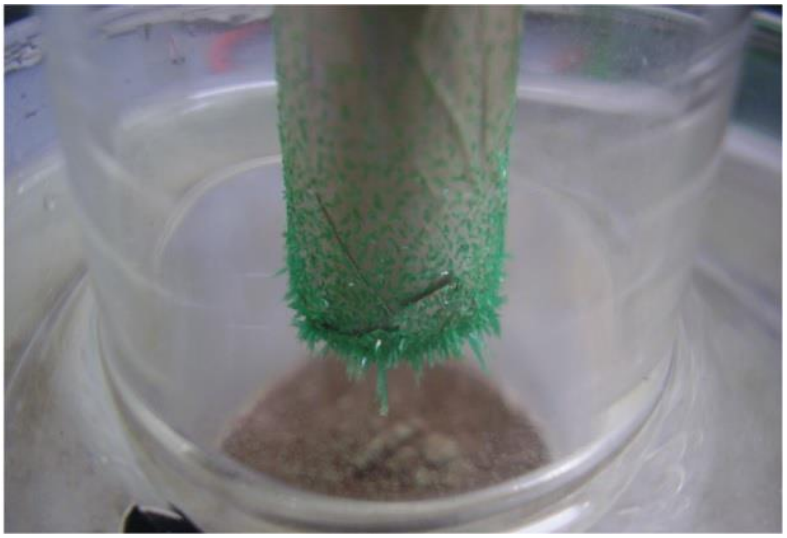
Katalizator	η(PhNO) / %	η($PhNO_2$) / %
$H_3PMo_{12}O_{40}$	96	4
$H_6PBMo_{11}O_{40}$	97	3
$H_6PAlMo_{11}O_{40}$	93	7
$H_4PVMo_{11}O_{40}$	94	6
$H_6PAl_{0,5}V_{0,5}Mo_{11}O_{40}$	95	5
$H_7PV_2Mo_{10}O_{40}$	90	10
$H_9PV_6Mo_6O_{40}$	87	13
$H_{11}PV_8Mo_4O_{40}$	82	18
$H_5PBiMo_{11}O_{40}$	91	9

Tablica 2. Sinteza nitrozo derivata u višefaznom sustavu pri 20 °C korištenjem $HFePMo_{11}VO_{40}$ kao katalizatora[9]

Supstrat	η(PhNO) / %	η($PhNO_2$) / %
anilin	91	9
4-metilanilin	99	1
4-metilanilin	92	8
4-kloroanilin	92	8
4-metoksianilin	85	15

2.4. Sinteza u čvrstom stanju

Pokazano je kako su sinteze u čvrstom stanju efikasne i ekološki prihvatljive metode zato što ne koriste veliku količinu organskih otapala. Reagens spomenut u prethodnom poglavlju, *Oxone*, pogodan je za istraživanje reakcija u čvrstoj fazi. Mljevenjem praškastih uzoraka supstituiranih anilina s navedenim reagensom dobiveni su aromatski C-nitrozo spojevi koji su izolirani iz reakcijske smjese jednostavnim sublimacijskim metodama, kako prikazuje slika 9.[10]



Slika 9. Odvajanje *p*-jodnitrozobenzena sublimacijom nakon mehanokemijske sinteze[10]

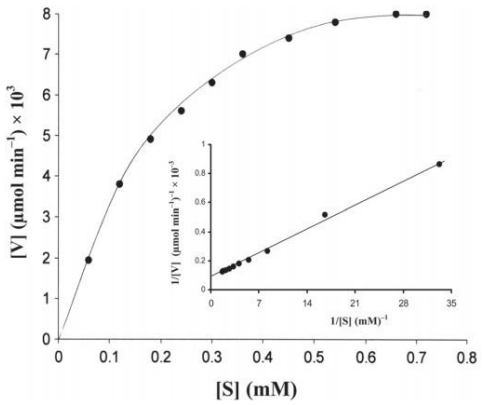
Korištenjem natrijevog hidrogenkarbonata kao sredstva za neutralizaciju kiselih vrsta nastalih tijekom oksidacije iskorištenja su znatno veća kao što je prikazano u tablici 3. Jedino onečišćenje koje je pronađeno nakon sublimacije je odgovarajući derivat nitrobenzena.[1]

Tablica 3. Iskorištenja reakcija oksidacije različito supstituiranih derivata anilina u čvrstom stanju[10]

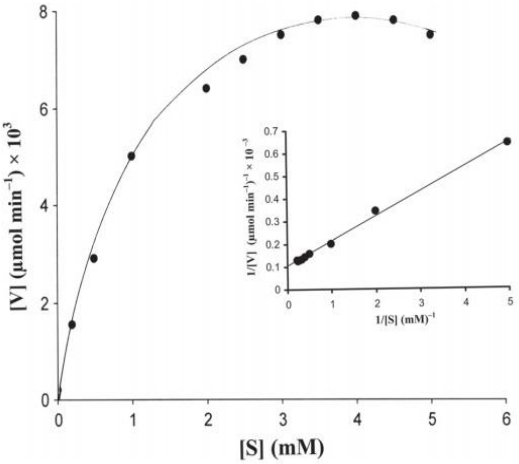
Supstituent	***p*-Cl**	***p*-Br**	***p*-I**	***p*-NO_2**	***p*-CH_3**
Iskorištenje / %	70	80	85	26	52
Čistoća / %	80	95	92	90	69
Vrijeme mljevenja / min	20	20	20	30	20
Dodatak $NaHCO_3$	Da	Da	Da	Ne	Da

2.5. Enzimski katalizirane oksidacije

Oksidaciju aromatskih amina u odgovarajuće nitrozo derivate moguće je provesti enzimskom katalizom. Korištenjem raznih oksidaza i peroksidaza pretpostavljen je mehanizam enzimski kataliziranih oksidacija. Grupa znanstvenika koristila je enzim kloroperoksidazu za proučavanje kinetike enzimski kataliziranih reakcija. Praćene su početne brzine reakcija na način da je jedan od supstrata enzima bio stalne koncentracije, a koncentracija drugog je varirana. U prvom mjerenju koncentracija *p*-kloranilina se mijenjala, dok je koncentracija H_2O_2 bila konstantna. U drugom mjerenju koncentracija H_2O_2 se mijenjala, dok je koncentracija *p*-kloranilina bila konstantna. Iz dobivenih kinetičkih podataka izračunate su K_m za *p*-kloranilin i H_2O_2. Kinetika je pratila Michaelis-Menten model kao što je vidljivo na slikama 10 i 11.[11]

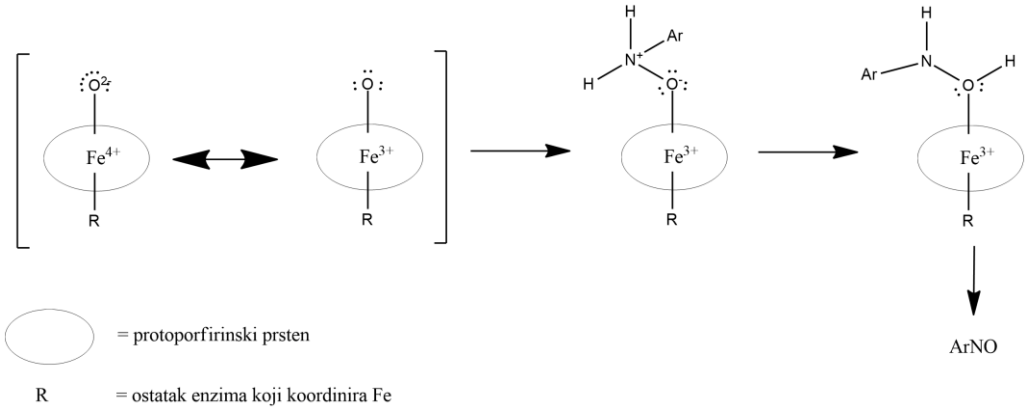


Slika 10. Michaelis-Mentenova krivulja koja opisuje promjenu početne brzine reakcije u ovisnosti o promjeni koncentracije *p*-kloranilina[11]



Slika 11. Michaelis-Mentenova krivulja koja opisuje promjenu početne brzine reakcije u ovisnosti o promjeni koncentracije H_2O_2[11]

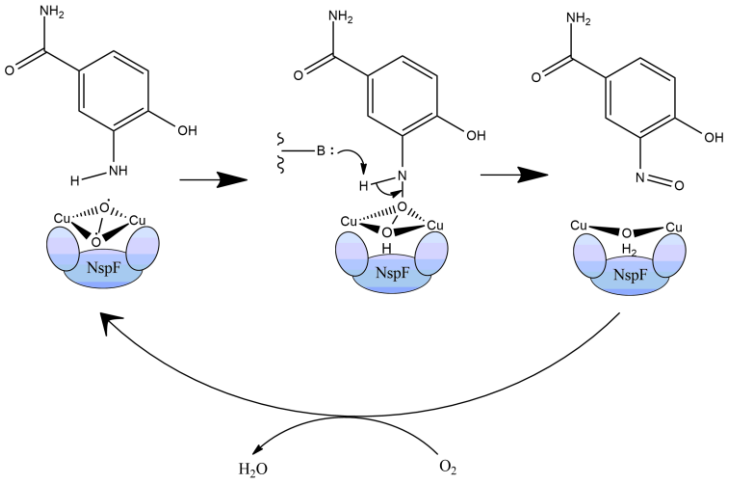
Proučavanjem kinetike pretpostavljen je mehanizam pretvorbe *p*-kloranilina u 1-nitrozo-4-klorbenzen koji je prikazan na slici 12.[11]



Slika 12. Pretpostavljeni mehanizam oksidacije anilina u nitrozo derivat

Dušici na kojima je vezan jedan ili više kisikovih atoma, poput hidroksilamina, nitrozo i nitro skupina pojavljuju se u prirodnim spojevima te su ključni za bioaktivnost mnogih bioloških sustava. U navedenom primjeru, kao i u većini oksidacija aromatskih amina, nitrozo derivati pojavljuju se kao međuprodukti te se oksidiraju do nitro derivata. Poznat je niz kofaktora koji je uključen u enzimsku aminoksidaciju aromatskih amina.[12]

Izolirane monooksigenaze oznake NspF iz *Streptomyces muraymamansis,* koje u svom aktivnom centru sadrže Cu_2O_2 binuklearni centar, kataliziraju biosintezu nitrozobenzenskih derivata. Dva atoma bakra mogu vezati kisik te formiraju dibakar(II) kompleks. Proučavana je pretvorba 6-hidroksi-3-aminobenzamida u odgovarajući nitrozo derivat (slika 13).[12]

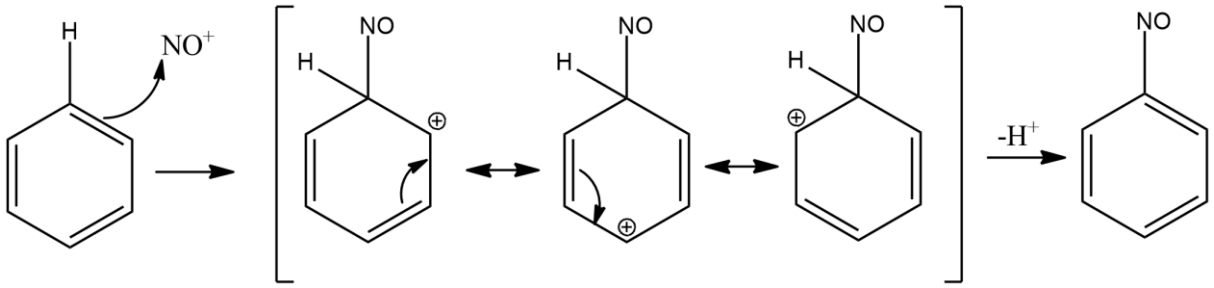


Slika 13. Mehanizam pretvorbe 6-hidroksi-3-aminobenzamida u odgovarajući nitrozo derivat

Različiti kofaktori i prostetičke skupine mogu oksidirati supstituirane aniline u aromatske C-nitrozo spojeve. Većina proteina *N*-oksigenaza sintetiziraju nitro derivate.[12]

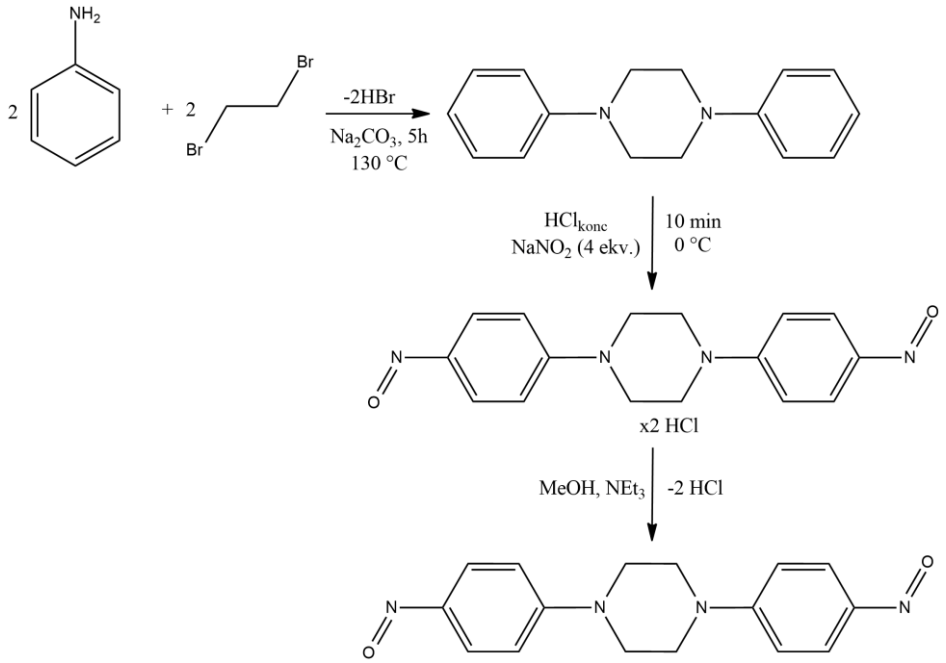
2.6. Izravna nitrozacija

Stabilnost nitrozil kationa NO^+ omogućuje izravnu nitrozaciju aromatskih sustava elektrofilnom supstitucijom (slika 14).[1]



Slika 14. Mehanizam nastanka nitrozobenzena elektrofilnom supstitucijom benzena

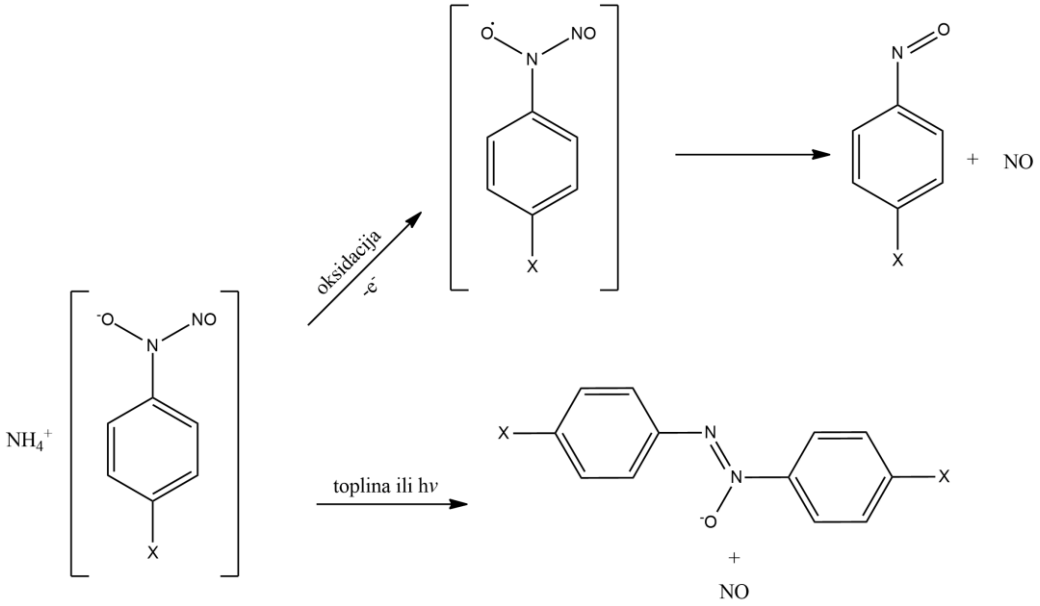
Metode izravne nitrozacije razlikuju se po izvoru nitrozil kationa. U većini metoda nitrozil kation priređuje se *in situ*. Jedna od metoda sinteze nitrozil kationa uključuje korištenje plinovitog dušikovog(II) oksida u kombinaciji s jakom kiselinom npr. 2,2,2-trifluoroctenom kiselinom ili klorovodičnom kiselinom. Korištenjem metoda izravne nitrozacije priređen je 1,4-bis(4-nitrozofenil)piperazin. 1,4-Bis(fenil)piperazin je prekursor koji je priređen kondenzacijom anilina i 1,2-dibrommetana, a zatim je elektrofilnom supstitucijom NO^+ formiran konačni produkt. Navedene reakcije prikazane su na slici 15. Ovom metodom izravne nitrozacije dobivaju se čisti zeleni kristali koji su stabilni na zraku i topivi u diklormetanu ili acetonu.[13]



Slika 15. Sintezea 1,4-bis(4-nitrozofenil)piperazina izravnom nitrozacijom

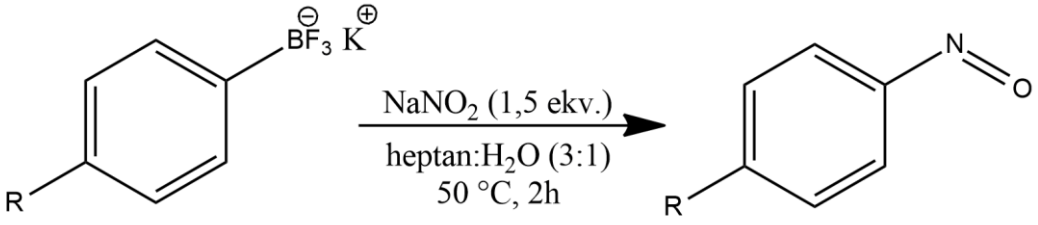
Amonijev *N*-nitrozo-*N*-fenilhidoksilamin ili *Cupferon* je analog diazoenolat-1-oksida te se koristi u industriji kao metalni kelator i inhibitor polimerizacije. Donor je elektrona koji može otpustiti NO tijekom enzimske, elektrokemijske i kemijske oksidacije. Otkriveno je da se *Cupferon,* pod utjecajem visoke temperature ili elektromagnetskog zračenja, termički raspada na azoksi spojeve te otpušta NO.[1]

Oksidacija amonijevog *N*-nitrozo-*N*-fenilhidroksilamina, prikazana na slici 16, primjer je direktne pretvorbe aromatskih *N*-nitrozo u aromatske C-nitrozo spojeve. Reakcija može poslužiti za pripravu NO *in situ*.[1]



Slika 16. Oksidacija i termički raspad *N*-nitrozo-*N*-fenilhidroksilamina

Nitrozo spojeve moguće je prirediti i reakcijom kalijevog trifluor(4-metoksifenil)borata i odgovarajućeg reagensa za nitrozaciju (slika 17). Supstituirane fenilfluorborate kao elektron donorske skupine također je moguće uspješno prevesti u odgovarajuće nitrozo derivate.[1]

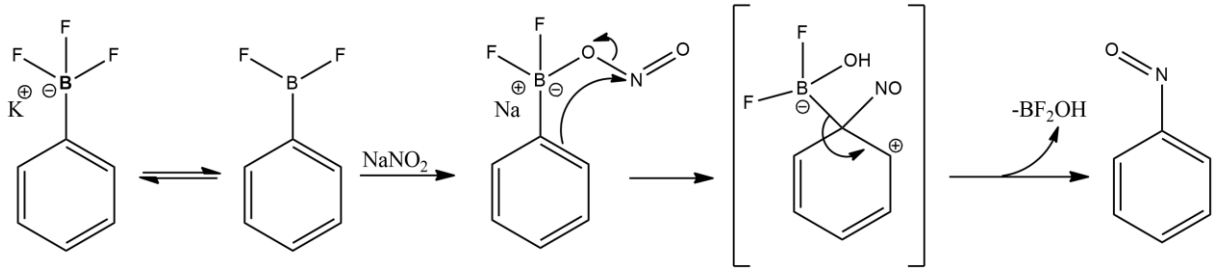


R = OMe, R = *t*-Bu, R = OBn

R = OMe, R = *t*-Bu, R = OBn

Slika 17. Priprava aromatskih C-nitrozo spojeva korištenjem kalijevih soli fenilfluorborata

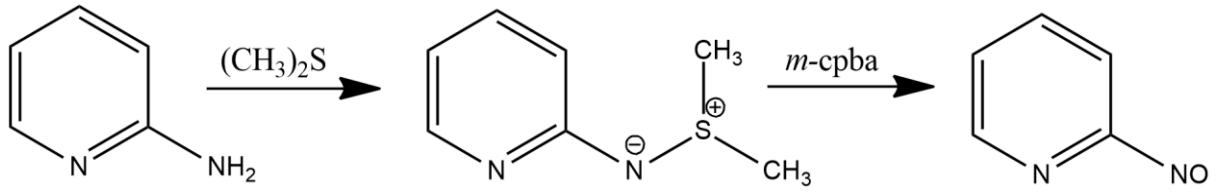
Istraživanjem dobivenih rezultata sinteze utvrđeno je da do reakcije ne dolazi ako u sustavu otapala nije prisutna voda. Pretpostavljen mehanizam reakcije prikazan je na slici 18. Voda iz otapala omogućuje formiranje trikoordinirane borove vrste. Bor je u takvom obliku Lewisova kiselina i moguć je nukleofilni napad NO_2^- na elektrofilni NO^+. Formiranje NO^+ kationa omogućuje elektrofilnu supstituciju na aromatu.[14]



Slika 18. Mehanizam direktne nitrozacije kalijevih soli feniltriflourborata

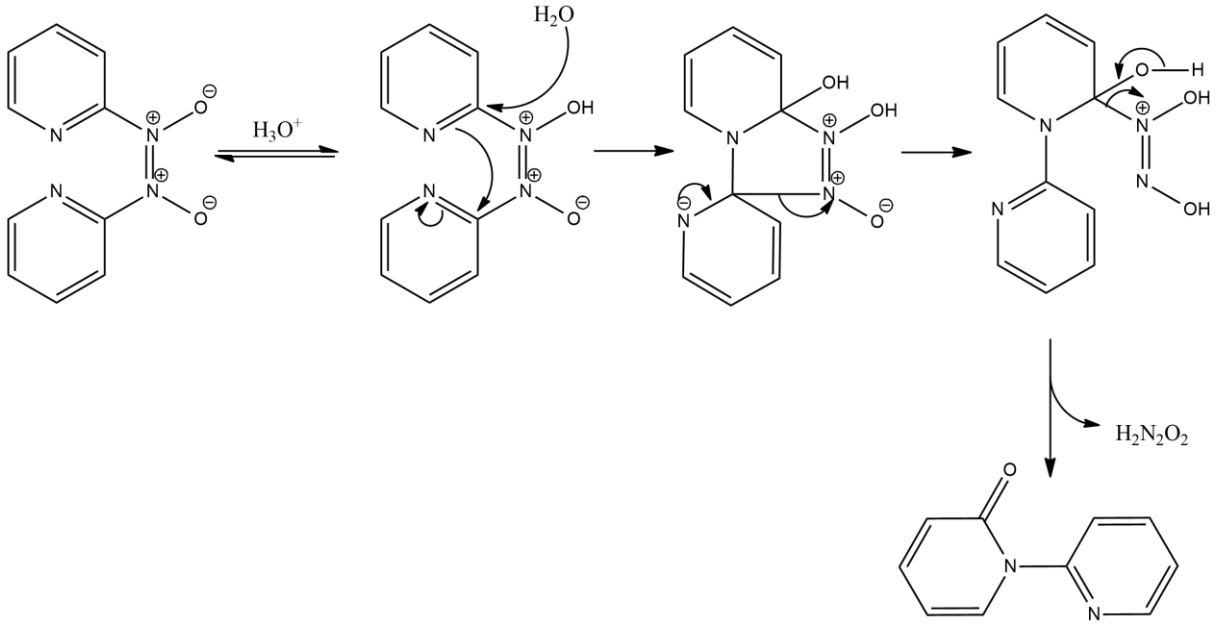
2.7. Heteroaromatski nitrozo spojevi

Heteroaromatski nitrozo spojevi relativno su rijetki te njihovo sistematsko proučavanje nalazimo u novijoj literaturi. Taylor i suradnici prvi su pripravili „roditeljski“ heterociklički nitrozo spoj, 2-nitrozopiridin i njegove derivate 3-metil-2-nitrozopiridin i 4-metil-2-nitrozopiridin. Spojevi su pripravljeni reakcijama odgovarajućih 2-aminopiridina sa dimetilsulfidom, te *m*-klorperbenzojevom kiselinom (*m*-cpba) kao oksidacijskim sredstvom (slika 19).[15]



Slika 19. Dobivanje 2-nitrozopiridina reakcijom 2-aminopiridina sa dimetilsulfidom uz *m*-cpba

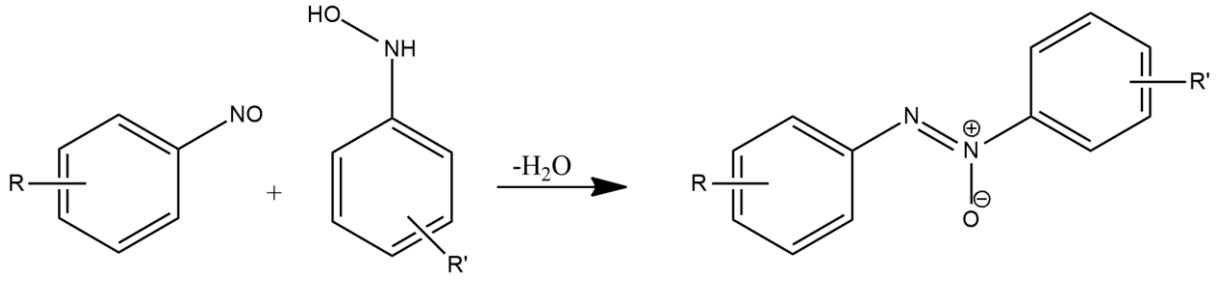
2-Nitrozopiridini u svom dimernom obliku podložni su hidrolizi na način koji je prikazan na slici 20.[15]



Slika 20. Mehanizam hidrolize dimera 2-nitrozopiridina

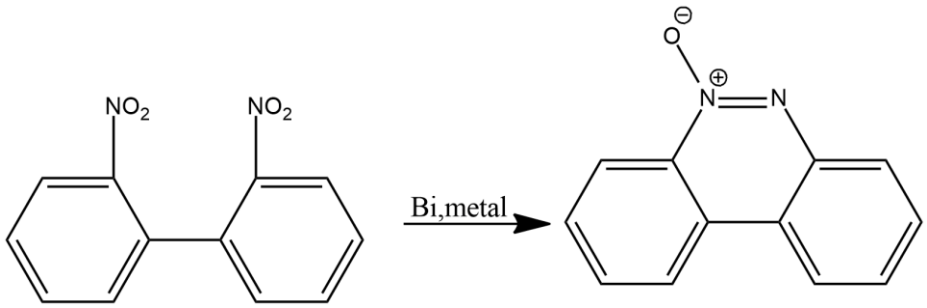
2.8. Nusprodukti prilikom sinteze aromatskih C-nitrozo spojeva

Azoksidi su najčešći nusprodukti sintetskih redoks reakcija priprave aromatskih C-nitrozo spojeva. Iako njihova pojava ograničava efikasnost preparativnih metoda za pripravu aromatskih C-nitrozo spojeva, njihova potencijalna primjena, koja se temelji na svojstvu formiranja tekućih kristala dobar je razlog za detaljnije proučavanje njihove kemije. Prva istraživanja koja se bave formiranjem i raspadom azoksida počela su u prošlom stoljeću. Otkriveno je da zagrijavanjem ili pirolizom odgovarajućih derivata nitrozobenzena nastaju derivati azoksibenzena (slika 21). Mehanizam takvih reakcija kasnije je objašnjen nastajanjem fenil i NO radikala u prvom koraku reakcije.[1]



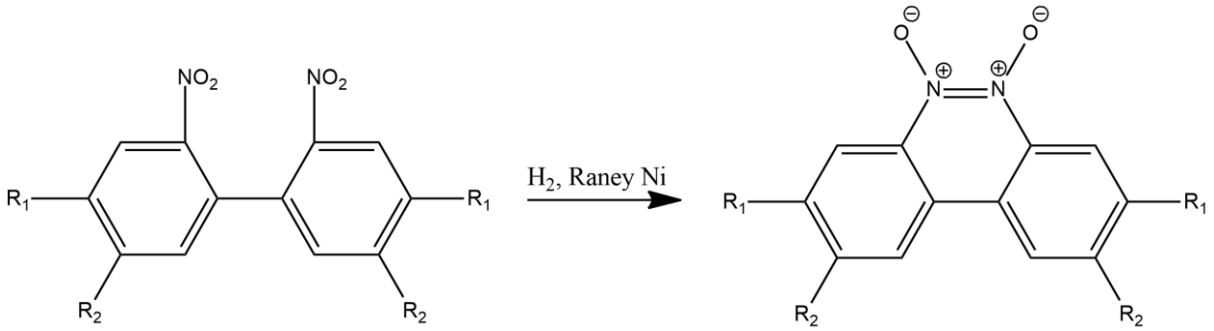
Slika 21. Nastanak azoksida reakcijom derivata aromatskih C-nitrozo spojeva i derivata *N*-fenilhidroksilamina

Nitroareni mogu se prevesti u azoksiarene korištenjem odgovarajućih metoda koje se temelje na zagrijavanju nitro derivata u lužnatoj otopini poput alkohola i KOH, natrijevog alkoksida, fosfina, glukoze ili cinka i NaOH. Također, transformacija nitro funkcionalnih skupina u azoksiarene moguća je korištenjem standardnih redukcijskih metoda koje uključuju $LiAlH_4$, $NaBH_4$ ili natrijev arsenit. Moguće je pripraviti ciklički azoksibifenil korištenjem bizmuta kao katalizatora i 2,2'-dinitrobifenila kao prekursora prilikom čega dolazi do intramolekulske ciklizacije (slika 22).[16]



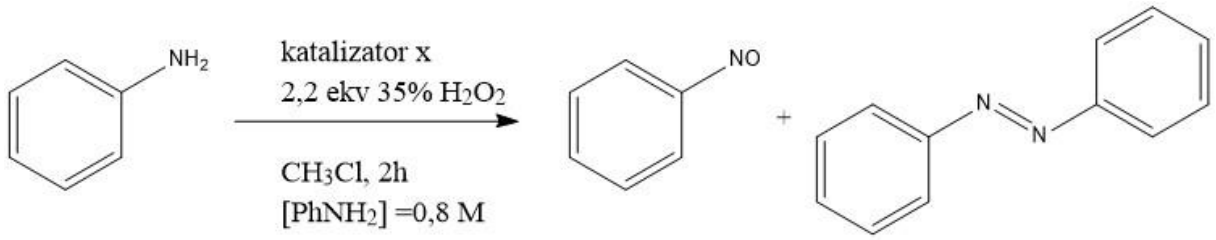
Slika 22. Intramolekulska ciklizacija 2,2'-dinitrobifenila

Slične ciklizacije promatrane su tijekom reakcije različito supstituiranih 2,2'-dinitrobifenila uz vodik kao katalizator na Raney nikal podlozi (slika 23).[17] Korištenje W-6 ili W-7 Raney nikal podloge kao katalizatora, otvorilo je nove mogućnosti priprave azodioksida.[18]



Slika 23. Intramolekulska ciklizacija supstituiranog 2,2'-dinitrobifenila na Raney nikal podlozi

Azo spojevi su spojevi opće formule R-N=N-R' gdje R i R' mogu biti arilne ili alkilne skupine. Aromatski azo spojevi obično su stabilne, kristalne supstancije. Azobenzen je tipičan primjer aromatskog azo spoja i postoji preferentno kao *E*-izomer. Azobenzeni su česti nusprodukti u sintezi aromatskih C-nitrozo spojeva. Na primjer, katalitičke oksidacije derivata anilina s H_2O_2 kao oksidansom u prisutnosti katalizatora kao što su renijev, volframov, molibdenovo ili selenijev oksid obično su spore i često nastaju azo derivati kao nusprodukti. Zhao i suradnici promatrali su reakcije katalitičke selektivne oksidacije anilina pomoću vodene otopine vodikovog peroksida uz komercijalno dostupne selenijeve katalizatore. Reakcija je prikazana na slici 24, a omjeri dobivenih nitrozo i azo spojeva, ovisno o katalizatoru, u tablici 4.[19]



Slika 24. Selektivna katalitička oksidacija anilina vodenom otopinom H_2O_2

Tablica 4. Selektivnost katalitičke oksidacije anilina vodenom otopinom H_2O_2[19]

Katalizator x	**Konverzija / %**	**Selektivnost (nitrozobenzen/azobenzen)**
PhSeSePh	>99	30:1
$PhSeO_2H$	>99	>30:1
$(PhSeO)_2O$	>99	30:1
SeO_2	>99	25:1
PhSeH	33	1,8:1

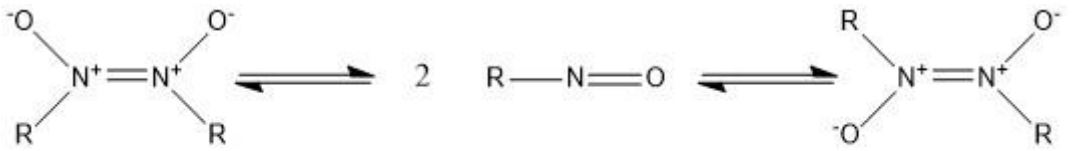
§ 3. DIMERIZACIJA I KARAKTERIZACIJA AROMATSKIH C-NITROZO SPOJEVA

3.1. Dimerizacija i polimerizacija aromatskih C-nitrozo spojeva

Proučavanje dinamike i mehanizma dimerizacije aromatskih C-nitrozo spojeva odnosno disocijacije azodioksida usko je povezano sa spektroskopijom. Razlog povezanosti je nitrozo-azodioksid interkonverzija koja uključuje monomere i dimere molekula koje imaju različite spektralne karakteristike.

Aromatski C-nitrozo spojevi su u čvrstom stanju uglavnom prisutni kao bezbojni ili žuti azodioksidi, dok otapanjem u nekom organskom otapalu dolazi do nastanka nitrozo monomera odnosno promjene boje u plavo-zelenu. Različite boje kristala i otopine opazili su znanstvenici još prije otprilike stotinjak godina te na temelju krioskopskih mjerenja i izračunate molekularne mase zaključili da nitrozo molekule u čvrstom stanju formiraju dimere. Zaključak je potvrđen pedesetak godina kasnije difrakcijom X-zraka na monokristalu kao i vibracijskom spektroskopijom.[20]

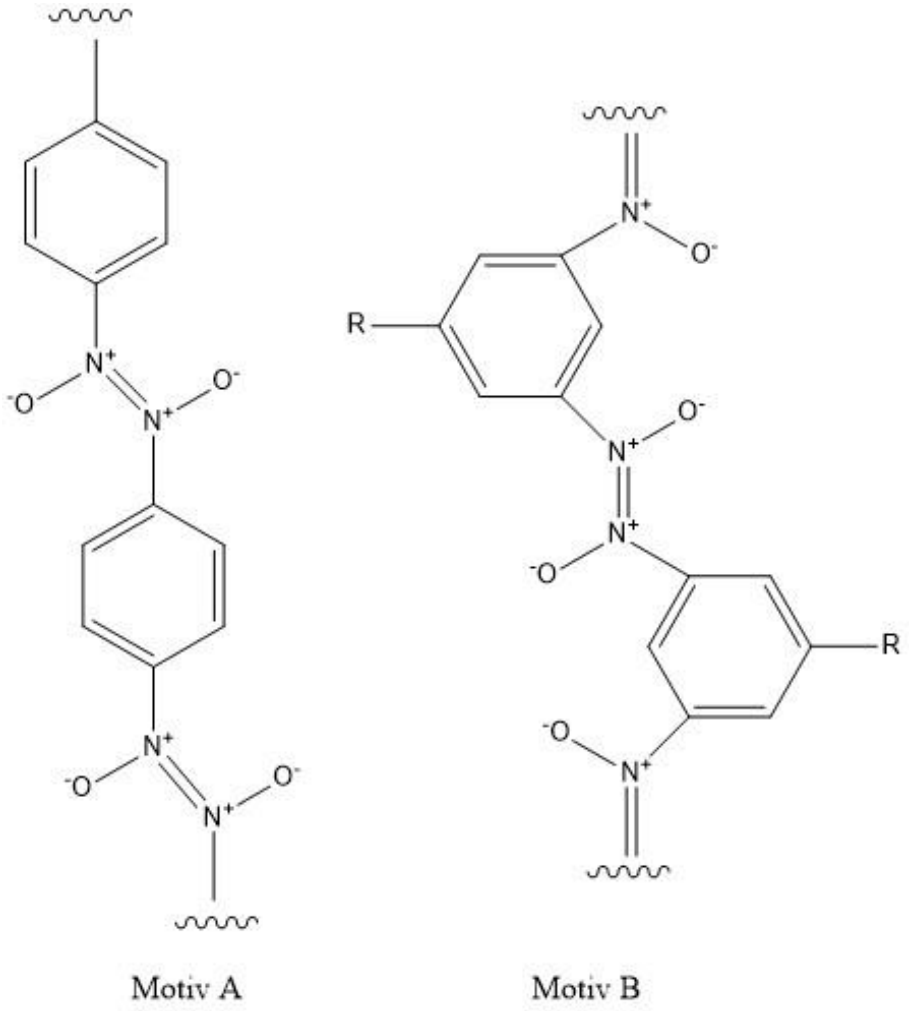
Dimeri nitrozo spojeva nastaju formiranjem nove N-N veze između dva monomera. Priroda takvih azodioksidnih veza je parcijalno dvostrukog karaktera. Duljina N-N veze od 1,31 Å u dimernim spojevima ima srednju vrijednost, između jednostruke N-N veze u hidrazinu (1,447 Å) i dvostruke N-N veze u azometanu (1,247 Å). Formalno se nazivaju azodioksidi ili diazo-1,2-dioksidi. Na slici 25 prikazana je ravnotežna reakcija formiranja *E* i *Z* dimera.[1]



Slika 25. Ravnotežna reakcija formiranja *E*- i *Z*-dimera

Kod dinitrozo spojeva opažena je polimerizcaija. Benzenski prsten sa dvije nitrozo skupine u *m*- ili *p*-položaju predstavlja idealnu monomernu jedinicu za formiranje oligomernih i polimernih agregata. Postoje dva strukturna motiva, ovisno o tome nalaze li se nitrozo skupine u *para*- ili *ortho*-položaju. Postoje razne varijacije u strukturama ovisno radi li se o *cis*- ili *trans*-

polimerima, ali spektroskopska analiza pokazuje postojanje samo *trans*-konfiguracije u polimerima. Na slici 26 prikazana su oba strukturna motiva.[1]



Slika 26. Prikaz strukturnih motiva azodioksidnih polimera

3.2. Karakterizacija aromatskih C-nitrozo spojeva

Postoji niz teorijskih i eksperimentalnih metoda kojima se mogu karakterizirati i analizirati aromatski C-nitrozo spojevi i njihovi azodioksidi. Najčešće eksperimentalne metode su UV/Vis, NMR i difrakcija X-zraka na kristalnom uzorku.

3.2.1. UV/Vis spektroskopija

Aromatski C-nitrozo spojevi otopljeni u različitim organskim otapalima pokazuju dva karakteristična maksimuma apsorpcije u UV području na približno 280 nm i 350 nm. Treći apsorpcijski maksimum, koji se nalazi u vidljivom dijelu spektra na 730 nm iščezava prilikom sniženja temperature, dok vrpce u UV području postaju intenzivnije. Omjer intenziteta signala u UV području neovisan je o koncentraciji, ali mijenja se sa polarnošću otapala. Priroda UV-Vis apsorpcijskog spektra aromatskog C-nitrozo spoja ovisi o rigidnosti molekule. Molekula 1-nitrozo-2-naftola posjeduje intramolekularnu vodikovu vezu koja objašnjava dobivene rezultate UV-Vis spektra molekule. U tablici 5 prikazani su neki apsorpcijski maksimumi različito supstituiranih monomera nitrozobenzena otopljenih u benzenu.[1]

Tablica 5. Prikaz karakterističnih apsorpcijskih maksimuma otopina monomera nitrozobenzena[1]

Molekula	**λ_{max} / nm**
nitrozobenzen	754,7
4-bromnitrozobenzen	757,5
2-jodnitrozobenzen	776,7
4-jodnitrozobenzen	757,5
4-nitrozo-*N*,*N*-dimetilanilin	719,4
2,4,6-tribromnitrozobenzen	775,2
nitrozomesitilen	796,8

3.2.2. Spektroskopija NMR

Usprkos relativno jednostavnim strukturama nitrozoaromatskih molekula, njihovi spektri NMR su kompleksni i ovisni o koncentraciji. Uzrok tome može se pripisati temperaturno-ovisnoj smjesi koja sadrži jednu monomernu i dvije dimerne vrste. Spektri relativno jednostavnih molekula poput *o*-nitrozobenzojeve kiseline asignirani su relativno nedavno. Ova svojstva nitrozo spojeva omogućuju razvoj novih tehnika u spektroskopiji NMR na način da se takve molekule koriste kao prikladni modeli.[1]

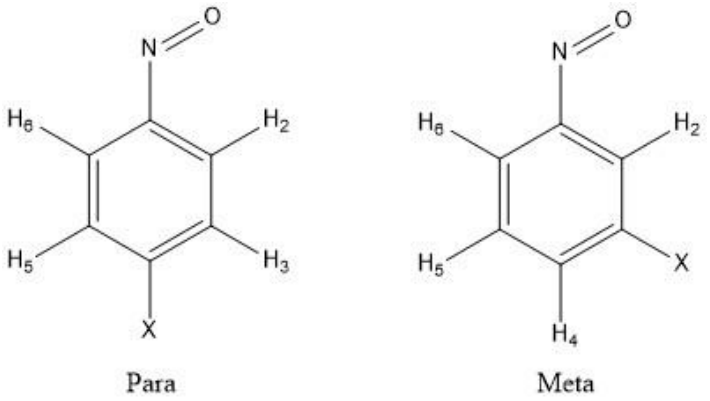
Važnost ^{1}H spektroskopije NMR, osim za identifikaciju spoja, je u prikazu efekta elektron donorskih i elektron odvlačećih skupina na opseg slobodne rotacije NO skupine u odnosu na fenilni prsten. Slobodna rotacija NO skupine usko je povezana s dimerizacijom derivata nitrozobenzena u azodiokside. Kemijski pomaci protona nekih derivata nitrozobenzena prikazani su u tablicama 6 i 7, a označeni protoni prikazani su na slici 27.[1]

Tablica 6. ^{1}H NMR kemijski pomaci i konstante sprega za *para*-supstituirane nitrozobenzene[1]

	***δ* / ppm**			***J* / Hz**				
4-X	$H_{2,6}$	$H_{3,5}$	$H_{2,4}$	$H_{2,5}$	$H_{2,6}$	$H_{3,5}$	$H_{3,6}$	$H_{5,6}$
H	7,90	7,65	7,91	0,56	1,97	1,35	0,56	7,91
F	7,96	7,30	8,88	0,16	2,62	2,34	0,16	8,88
Cl	7,86	7,63	8,63	0,12	2,19	2,19	0,12	8,63
Br	7,77	7,81	8,54	0,38	2,27	2,27	0,38	8,54
I	7,60	8,03	7,91	0,06	1,35	1,35	0,06	7,91
CH_3	7,80	7,41	7,25					7,25
OCH_3	7,90	7,03	9,10					9,10

Tablica 7. ^{1}H NMR kemijski pomaci i konstante sprega za *meta*-supstituirane nitrozobenzene[1]

	***δ* / ppm**				***J* / Hz**					
3-X	H_2	H_4	H_5	H_6	$H_{2,4}$	$H_{2,5}$	$H_{2,6}$	$H_{4,5}$	$H_{4,6}$	$H_{5,6}$
F	7,16	7,44	7,70	8,15	2,60	0	1,71	8,05	1,01	7,92
Cl	7,63	7,67	7,63	8,05	1,85	0	1,62	7,87	1,27	8,05
Br	7,77	7,84	7,57	8,10	1,91	0	1,77	7,91	1,08	7,88
I	7,99	8,11	7,42	8,03	1,73	0	1,70	7,86	1,12	7,80
CH_3	7,63	7,53	7,50	7,77	1,79	0	1,79	7,42	1,79	7,42
$CH{=}CHCO_2Et$	8,05	7,84	7,64	7,84				7,74		7,74



Slika 27. Oznake protona za *para*- i *meta*-supstituirane nitrozobenzene

Ako se spektar NMR snima na niskim temperaturama (-100 °C) ispod rotacijske barijere NO skupine, kemijski pomaci svih protona postaju drugačiji. Najveće razlike u kemijskim pomacima, $\Delta\delta > 3$ ppm, pronađene su za H_2 i H_6 protone. Takav efekt zasjenjenja protona, koji su u *sin*- ili *anti*-položaju u odnosu na statičnu N=O vezu, predstavlja magnetsku anizotropiju nitrozo skupine. Ako je supstituent X jaki elektron donor, poput metoksi ili dialkilaminske skupine, razlika u kemijskim pomacima ($\Delta\delta$) između protona H_2 i H_6 smanjuje se na 2,31 i 2,80 ovisno o kojem se supstituentu radi.[1]

^{13}C spektar NMR nitrozoaromatskih molekula značajan je za spektralnu identifikaciju, ali daje i informaciju o specifičnim svojstvima nitrozo skupine kao supstituenta. Zbog toga što ^{13}C kemijski pomaci mogu biti korisni za mjerenje raspodjele elektronske gustoće, ^{13}C spektroskopija NMR je efikasna metoda za detaljnije proučavanje NO skupine kao supstituenta. Analizom kemijskih pomaka C_4 atoma za sve *para*-supstituirane nitrozobenzene iz tablice 8 može se opaziti zanimljiv uzorak. Kemijski pomak za C_4 je na najvećoj vrijednosti u slučaju roditeljskog nitrozobenzena, bez obzira da li je *para*-supstituent π-donor ili π-akceptor.[1]

Tablica 8. ^{13}C NMR kemijski pomaci za *p*-supstituirane nitrozobenzene[1]

	δ/ppm			
X	**C_1**	**C_2**	**C_3**	**C_4**
H	135,5	129,4	120,9	166,1
Cl	142,5	129,7	122,2	163,9
Br	131,6	132,7	122,1	163,9
I	147,1	138,5	1,24,8	163,7
MeO	141,7	114,0	125,8	164,6
CN	117,4	133,9	120,7	162,2
NO_2	151,2	125,5	121,3	162,7
Et	151,5	128,4	115,1	165,6
NMe_2	155,5	110,1		163,0

3.2.3. IR spektroskopija

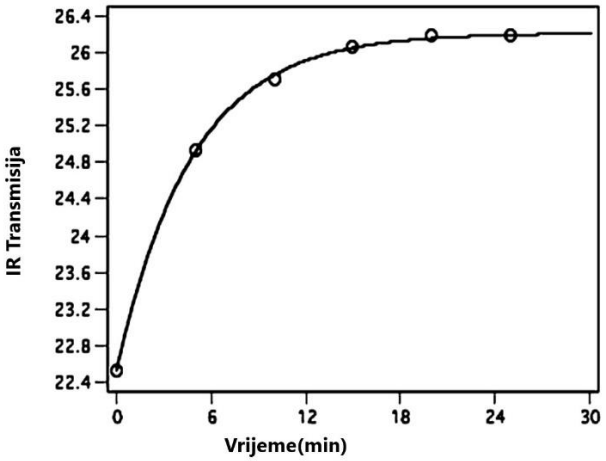
Za analizu i karakterizaciju monomernih i dimernih struktura aromatskih C-nitrozo spojeva, najkorisnije spektralne karakteristike su infracrvene aktivne vibracije monomera koje uključuju istezanje N=O veze u području od 1488–1513 cm^{-1} i istezanje C-N veza u području od 760–850 cm^{-1}. Dok asimetrično vibracijsko istezanje ON=NO u području od 1253–1299 cm^{-1} odgovara *E*-dimerima, *Z*-dimere možemo prepoznati u dva spektralna područja od 1389–1397 cm^{-1} i oko 1410 cm^{-1}. Primjeri N=O frekvencija istezanja za monomere supstituiranih nitrozobenzena prikazani su u tablici 9.[1]

Tablica 9. Valni brojevi N=O veze istezanja za različito supstituirane nitrozobenzene[1]

Spoj	**$\nu_{N=O}$ / cm^{-1}**
nitrozobenzen	1506
***p*-flornitrozobenzen**	1511
***p*-klornitrozobenzen**	1500
***p*-bromnitrozobenzen**	1497
***p*-netilnitrozobenzen**	1508
***p*-metoksinitrozobenzen**	1497
***p*-nitronitrozobenzen**	1513
***m*-nitronitrozobenzen**	1504

3,5-diklornitrozobenzen	1502
2,4,6-tribromnitrozobenzen	1506

Tijekom dimerizacije dolazi do formiranja ON=NO dvostruke veze te se pojavljuje oštra vrpca u spektru na 1260 cm^{-1}. Praćenjem promjene u intenzitetu ove apsorbancije moguće je točno izmjeriti konstantu brzine reakcije. Kinetika dimerizacije u čvrstom stanju *p*-bromnitrozobenzena prikazana je na slici 28.[21]



Slika 28. Kinetika dimerizacije *p*-bromnitrozobenzena u čvrstom stanju praćena mjerenjem promjene intenziteta vrpce istezanja ON=NO veze (na 1260 cm^{-1})[21]

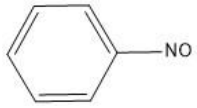
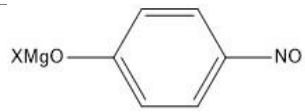
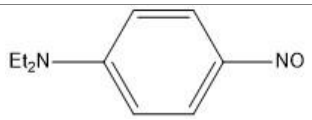
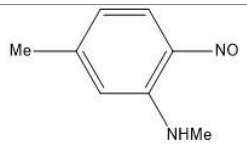
3.2.4. Strukturna karakterizacija aromatskih C-nitrozo spojeva te Z- i E-azodioksidnih dimera

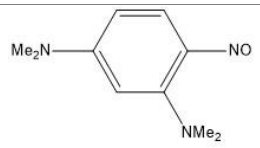
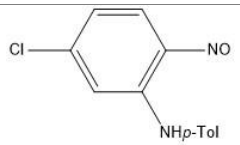
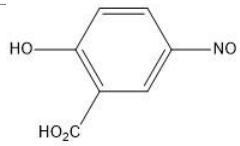
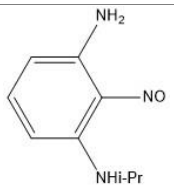
Priroda aromatskog prstena jako utječe na ponašanje aromatskog C-nitrozo spoja u čvrstom stanju, kao i otopini. Kao posljedica, svojstva nitrozoarena razlikuju se od svojstava nitrozoalkena. Izraženi utjecaj arilne skupe očituje se na dva osnovna načina: sterički efekti nametnuti su kada je nitrozo skupina u susjedstvu druge funkcionalne skupine što utječe na relativnu orijentaciju funkcionalne skupine u odnosu na aromatski prsten. Također, elektronski efekti mogu doći do izražaja kada su elektron donorske funkcionalne skupine vezane na *ortho*- i *para*-položaje u odnosu na nitrozo skupinu.[22] Prisutstvo elektron donorskih skupina konjugiranih s nitrozo skupinom u nitrozobenzenima uzrokuje kraće C-N veze između aromatskog C-atoma i nitrozo skupine te dulje N-O veze. U tablici 10 dana je usporedba strukturnih značajki različito supstituiranih monomera nitrozobenzena određenih na temelju eksperimentalno dobivenih podataka i pomoću računalnih metoda.[23]

Z-izomeri azodioksidnih spojeva prevladavaju u otopinama pri niskim temperaturama i rijetko su promatrani u čvrstom stanju. U *Z*-azodioksidima je smanjena koplanarnost i konjugacija zbog steričkih smetnji između aromatskih prstenova. Arilni supstituenti nemaju gotovo nikakav utjecaj na duljine C-N, N-N i N-O veza. Izračunate duljine veza za *Z*-dimere 4-nitronitrozobenzena i 4-nitrozotoluena gotovo su jednake.[23]

Bez obzira na opću povezanost kristalografskih analiza i računalnih rezultata, vidljivo je da duljine veza dobivene difrakcijom X-zraka ne odgovaraju uvijek rezultatima dobivenim računalnim modelom. Mogući razlog je da pakiranja u kristalnoj rešetci znatno utječu na strukturu nitrozoarena.[23]

Tablica 10. Karakteristične strukturne značajke nitrozobenzena određene računalnim metodama i difrakcijom X-zraka (XRD)[23]

Molekula	**Metoda**	**d_{CN} (Å)**	**d_{NO} (Å)**	**∟CCNO (°)**
	B3LYP/6-31G**	1,441	1,223	-
	B3LYP/6-311++G**	1,441	1,214	-
	XRD	1,421(9)	1,240(7)	8,65
	XRD	1,3402	1,3031	0,49
	XRD	1,3588	1,2823	3,35
	XRD	1,4375	1,2526	0,25
		1,4575	1,2155	2,45
	B3LYP/6-31G**	1,428	1,227	-
	XRD	1,3179	1,2168	3,95
	XRD	1,370(2)	1,254(2)	1,22
		1,354(2)	1,254(2)	0,67

	XRD	1,3700	1,2378	2,86
	XRD	1,382(2)	1,259(2)	0,40
	XRD	1,4255	1,2339	0,26
	XRD	1,349(4)	1,281(4)	7,24
		1,352(3)	1,285(4)	3,79

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. H. Vančik, *Aromatic C-nitroso Compounds*, Springer, New York, 2013.
2. O. M. Zharkova, Y. P. Morozova, E. N. Trubacheva, V. Y. Artyukhov, *Russ. Phys. J.* **52** (2009) 458–463.
3. A. Maltha, T. L Favre, H. F. Kist, A. P. Zuur, V. Ponec, *J. Catal.* **149** (1994) 364–374.
4. I. Zilberberg, M. Ilchenko, O. Isayev, L. Gorb, J. Leszczynski, *J. Phys. Chem.* **108** (2004) 4878–4886.
5. Z. Wrobel, A. Kwast, *Synlett.* **10** (2007) 1525–1528.
6. J. C. Grad, J. Lessard, Y. Mugnier, *Electochim. Acta.* **38** (1993) 677–680.
7. V. Brezova, P. Tarabek, D. Dvoranova, S. Biskupic, *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.* **155** (2003) 179–198.
8. B. Priewisch, K. Rück-Braun, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 2350–2352.
9. P. Tundo, G. P. Romanelli, P. G. Vázquez, A. Loris, F. Aricó, *Synlett.* **7** (1979) 2550–2260.
10. I. Huskić, I. Halasz, T. Frišćić, H. Vančik, *Green Chem.* **14** (2012) 1597–1600.
11. P. Yadav, J. K. Sharma, V. K. Singh, K. D. S. Yadav, *Biocatal. Biotransform.* **28** (2010) 222–226.
12. R. D. Kresten, P. C. Dorrestein, *Nat. Chem. Biol.* **6** (2010) 636–637.
13. S. Wirth, F. Barth, I. P. Lorenz, *Dalton Trans.* **41** (2012) 2176–2186.
14. G. A. Molander, L.N. Cavalcanti, *J. Org. Chem.* **77** (2012) 4402–4413.
15. O. G. Khudina, Y. V. Burgart, V. I. Saloutin, M. A. Kravchenko, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **59** (2010) 1967–1973.
16. S. Wada, U. Mika, H. Suzuki, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 8254–8257.
17. F. E. Kempter, R. N. Castle, *J. Heterocycl. Chem.* **6** (1969) 523–531.
18. F. E. Kempter, R. N. Castle, *J. Heterocycl. Chem.* **5** (1968) 583–584.
19. D. Zhao, M. Johansson, J. E. Bäckwall, *Eur. J. Org. Chem.* **26** (2007) 4431–4436.
20. W. Lüttke, *Angew. Chem.* **68** (1956) 417.
21. H. Vančik, V. Šimunić-Mežnarić, E. Meštrović, I. Halasz, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 4829–4834.
22. W. Lutke, *Z. Electrochem.* **61** (1957) 976–986.
23. D. Beaudoin, J. D. Wuest, *Chem. Rev.* **116** (2016) 258–286.