

# Kinolini - svojstva i priprava Friedländerovom reakcijom

---

Kučas, Filip

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:196935>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijski odsjek

Filip Kučas

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# **Kinolini – svojstva i priprava Friedländerovom reakcijom**

**Završni rad**

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Zagreb, 2021.



Datum predaje prve verzije Završnog rada: 15. srpnja 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 10. rujna 2021.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>VII</b>
<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Kinolin.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Friedländerova reakcija .....</b>	<b>2</b>
<b>2. SVOJSTVA I PRIPRAVA KINOLINA FRIEDLÄNDEROVOM REAKCIJOM.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1. Kemijska reaktivnost kinolina .....</b>	<b>3</b>
2.1.1. <i>Reaktivnost prema elektrofilima .....</i>	<i>3</i>
2.1.2. <i>Reaktivnost prema nukleofilima.....</i>	<i>4</i>
2.1.3. <i>Kiselo-bazna svojstva kinolina.....</i>	<i>6</i>
<b>2.2. Neke tipične reakcije kinolina.....</b>	<b>8</b>
2.2.1. <i>Nitriranje.....</i>	<i>8</i>
2.2.2. <i>Halogeniranje .....</i>	<i>9</i>
2.2.3. <i>Alkiliranje, aciliranje i ariliranje.....</i>	<i>10</i>
2.2.4. <i>Chichibabinovo aminiranje.....</i>	<i>10</i>
2.2.5. <i>Ostale često korištene modifikacije kinolinskog sustava .....</i>	<i>12</i>
<b>2.3. Friedländerova reakcija .....</b>	<b>12</b>
2.3.1. <i>Mehanizam Friedländerove reakcije .....</i>	<i>13</i>
2.3.2. <i>Reaktanti i katalizatori.....</i>	<i>15</i>
2.3.3. <i>Modifikacije Friedländerove reakcije.....</i>	<i>17</i>
2.3.4. <i>Primjeri upotrebe Friedländerove reakcije u sintezi.....</i>	<i>19</i>
2.3.5. <i>Usporedba s ostalim metodama sinteze kinolina .....</i>	<i>21</i>
<b>3.ZAKLJUČAK.....</b>	<b>24</b>
<b>4. LITERATURNI IZVORI .....</b>	<b>XXV</b>



## § Sažetak

Od trenutka otkrića, kinolin i njegovi derivati pokazali su se kao izrazito važna skupina biološki aktivnih spojeva pa ih danas nalazimo u velikom broju farmaceutskih pripravaka za liječenje različitih tipova bolesti. Kemija kinolina intenzivno se istražuje već gotovo više od 200 godina. Njegova specifična struktura s dva različita kondenzirana ciklička sustava omogućava reaktivnost prema nukleofilima i elektrofilima, a to otvara vrata za cijeli niz kemijskih transformacija. Široka i učestala primjena derivata kinolina povećala je interes za razvoj različitih metoda sinteze heterocikličkog kinolinskog sustava. Do danas je poznat veliki broj sintetskih postupaka, no i dalje jedna od najjednostavnijih je Friedländerova reakcija u kojoj se kinolin dobiva iz 2-formilarilamina i karbonilnog spoja koji sadrži  $\alpha$ -metilensku skupinu u prisutnosti prikladnog katalizatora, najčešće kiseline ili baze. Njezina važnost može se potkrijepiti stotinama radova napisanih na temu modificiranja i primjene u sintezi velikog broja lijekova od kojih su neki i dandanas najbolja opcija u liječenju određenih bolesti.



## § 1. UVOD

### 1.1. Kinolin

Kinolin je heterociklički, aromatski spoj molekulske formule  $C_9H_7N$ , koji se sastoji od dva kondenzirana prstena, benzenskog i piridinskog kao što je prikazano na slici 1. Prvi put ga je izolirao Friedlieb Ferdinand Runge 1834. godine destilacijom ugljena te mu je nadjenulo ime Leukol (grč. λευκός, bijelo) ili Weifsöl („bijelo ulje“).<sup>1</sup> Nekoliko godina kasnije, 1842. godine, izolirao ga je i Charles Gerhardt zagrijavanjem kinina s kalijevim hidroksidom čime je dobiveno bezbojno aromatično ulje nazvao kinolin ili kinolein.<sup>2</sup> Leukol i kinolin neko su vrijeme smatrani izomerima, no kasnije je utvrđeno kako je riječ o identičnim spojevima. Pri sobnoj temperaturi kinolin je bezbojna, uljasta tekućina, neugodnog i oštrog mirisa.



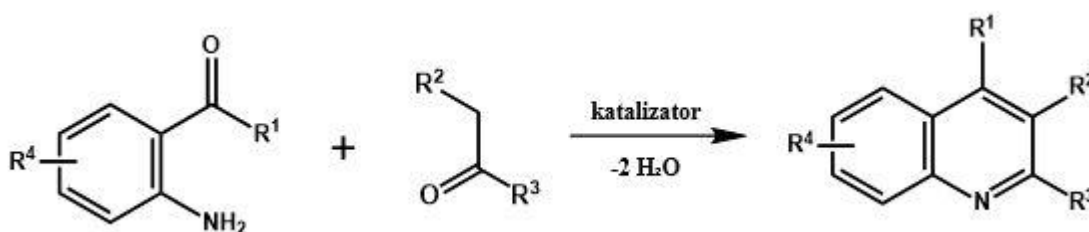
Slika 1. Strukturna formula i numeriranje atoma molekule kinolina

Kinolin je terciarni amin koji zbog prisutnosti dvaju različitih cikličkih sustava u strukturi može ulaziti u niz kemijskih reakcija kako s nukleofilima tako i s elektrofilima. Reaktivnost prema elektrofilima najveća je na benzenskom prstenu koji se zbog prisutnosti delokaliziranog  $\pi$ -sustava ponaša kao nukleofil, a reaktivnost prema nukleofilima izrazito je naglašena u elektronima osiromašenom piridinskom prstenu. Kinolinski sustav biološki je izrazito aktivan zbog čega ne iznenađuje što je rasprostranjen u velikom broju farmaceutskih pripravaka. U farmaciji se primjenjuje kao aktivni sastojak antimalarika, antimikotika, kardiotonika, antikonvulziva, antihelminatika, analgetika, antibakterijskih i protuupalnih lijekova.<sup>3</sup> Iz navedenog vidljivo je da njegovi derivati imaju široku uporabu u medicini što je potaklo znanstvenike na razvijanje različitih sintetskih postupaka kojima se može dobiti kinolinska jezgra i tako otkrivati potencijalno nova djelovanja takvih spojeva. Neki od

najvažnijih postupaka su: Combesova, Skraupova, Döebner-Millerova i Pfitzingerova sinteza te Conrad-Limpach-Knorrova i Friedländerova reakcija.

## 1.2. Friedländerova reakcija

Friedländerova reakcija jedna je od često korištenih metoda sinteze kinolinske jezgre. Ime je dobila po njemačkom kemičaru Paulu Friedländeru koji ju je otkrio 1883. godine proučavajući reakcije 2-aminobenzaldehida.<sup>4</sup> Prije svega to je reakcija kondenzacije supstituiranih 2-aminobenzaldehida i karbonilnih spojeva koji posjeduju  $\alpha$ -metilensku skupinu pri kojoj nakon eliminacije vode dolazi do nastanka supstituiranog kinolina (slika 2.). Reakcija je izrazito brza i najčešće se provodi u vodenom mediju, a kao katalizatori mogu se koristiti i kiseline i baze. Ovaj sintetski postupak ekološki je prihvatljiv zbog česte upotrebe vode kao otapala.



Slika 2. Shema Friedländerove reakcije

Cilj ovog rada jest ukratko opisati kemijska svojstva i neke tipične reakcije kinolina kao i postupak sinteze kinolina Friedländerovom reakcijom.

## § 2. SVOJSTVA I PRIPRAVA KINOLINA FRIEDLÄNDEROVOM REAKCIJOM

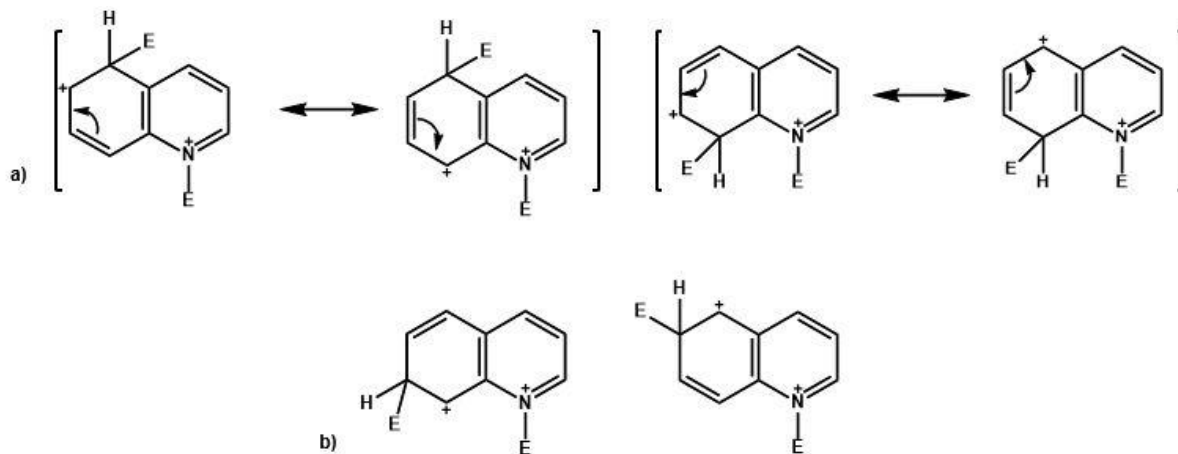
### 2.1. Kemijska reaktivnost kinolina

Kao što je već navedeno u uvodu ovog rada, kinolin se sastoji od dvaju kondenziranih aromatskih, cikličkih sustava, benzenskog i piridinskog. Posljedica ove strukturne složenosti ukazuje da će kemija kinolina biti spoj kemije benzena i piridina, stoga kinolin reagira i s elektrofilima i s nukleofilima. U daljnjem tekstu detaljno će biti objašnjena njegova reaktivnost prema navedenim vrstama.

#### 2.1.1. Reaktivnost prema elektrofilima

Prisutnost benzenskog prstena u strukturi kinolina omogućava reakcije s elektrofilnim vrstama, koje se odvijaju mehanizmom elektrofilne aromatske supstitucije. Iz slike 1. jasno je vidljivo kako do elektrofilne supstitucije može doći na položajima 5, 6, 7 i 8, no na temelju eksperimentalnih podataka proizlazi kako se ona pretežno odvija na položajima 5 i 8. Objašnjenje ovog eksperimentalnog opažanja može se dobiti pregledom rezonancijskih struktura Whelandovih međuprodukata ( $\sigma$ -kompleksa) za svaki pojedini položaj. Iz slike 3. vidljivo je kako je nastali pozitivni naboj u Whelandovim međuproduktima za položaje 5 i 8 djelomično delokaliziran, a kod položaja 6 i 7 dolazi do lokalizacije pozitivnog naboja. Također, važno je napomenuti da su na slici 3. prikazane samo one rezonancijske strukture koje najviše doprinose rezonancijskom hibridu dok je doprinos struktura koje delokaliziraju pozitivan naboj u piridinski prsten i energijski narušavaju strukturu s obzirom da dolazi do gubitka aromatskog šesteta elektrona neznatan. Prisutnost  $sp^2$  hibridiziranog dušikovog atoma u susjednom piridinskom prstenu uzrokuje deaktivaciju prstena zbog elektron-odvlačećeg djelovanja dušikovog atoma, pa će reaktivnost ovog prstena prema elektrofilima biti izrazito slaba. Kako se reakcije elektrofilne aromatske supstitucije odvijaju u mediju koji je bogat elektrofilnim vrstama, uslijed nukleofilnog napada elektronskog para dušika na elektrofilne vrste dolazi do nastanka pozitivnog naboja na dušikovom atomu što dodatno deaktivira taj prsten, a to onemogućuje napad ostalih elektrofila. Osim položaja na benzenskom prstenu, položaj 3 na piridinskom prstenu također je mjesto moguće elektrofilne supstitucije.

Eksperimentima je potvrđeno da klasično nitriranje kinolina u 80,05 %-tnoj sumpornoj kiselini pri 25 °C daje 0,0013 % 3-nitrokinolina, dok nastajanje produktat s nitro-skupinom na položajima 2 i 4 nije uočeno.<sup>5</sup>



Slika 3. Rezonancijske strukture najvećeg doprinosa za Whelandove međuprodukte na položajima a) 5 i 8 b) 6 i 7.

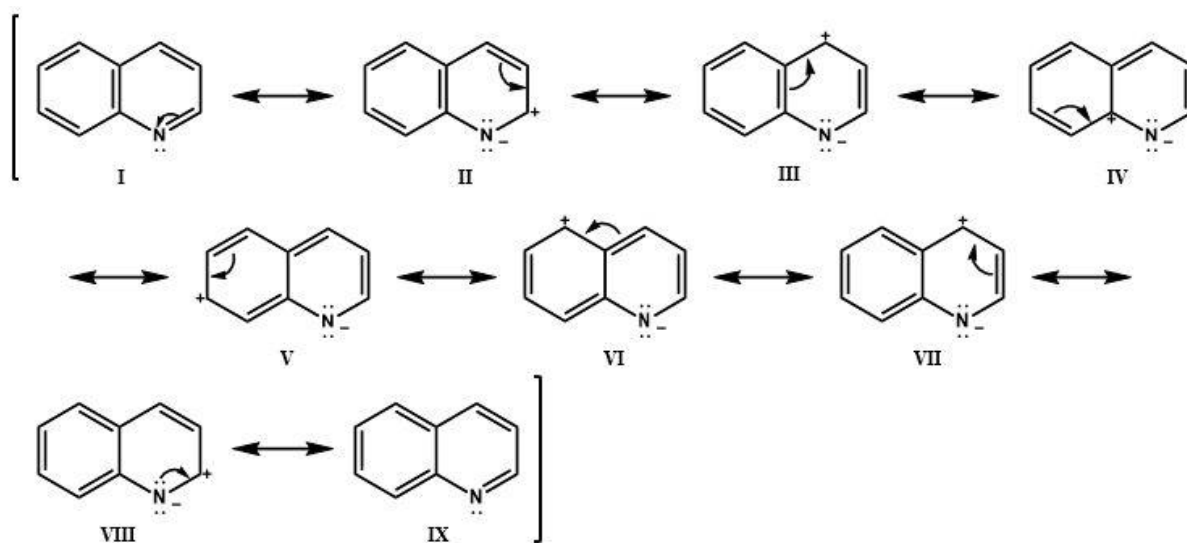
Zanimljiva je i usporedba brzina elektrofilne aromatske supstitucije na benzenu, kinolinu i piridinu. Očekivano je da je brzina elektrofilne supstitucije na kinolinu brža od one na piridinu zbog prisutnosti prstena veće reaktivnosti, a eksperimentalno je ta pretpostavka i potvrđena te je dobiveno da se nitriranje na kinolinu odvija  $10^5$  puta brže od onog na piridinu. Također je ustanovljeno da se brzina nitriranja kinolina u odnosu na benzen razlikuje za faktor  $4 \times 10^7$ . Taj se eksperimentalni podatak može objasniti time da prilikom nastajanja Whelandovog međuprodukta na kinolinu dolazi tek do djelomičnog gubitka aromatičnosti jer ona ostaje očuvana u drugom (piridinskom) prstenu, dok se kod benzena aromatičnost sustava u potpunosti narušava.<sup>5</sup>

Unatoč svemu navedenom, do danas su razvijene posebne metode pomoću kojih se neke elektrofilne vrste mogu uvesti na deaktivirani piridinski prsten kinolina, a iako su važni u sinetskim postupcima, prinosi takvih reakcija najčešće nisu veliki.

### 2.1.2. Reaktivnost prema nukleofilima

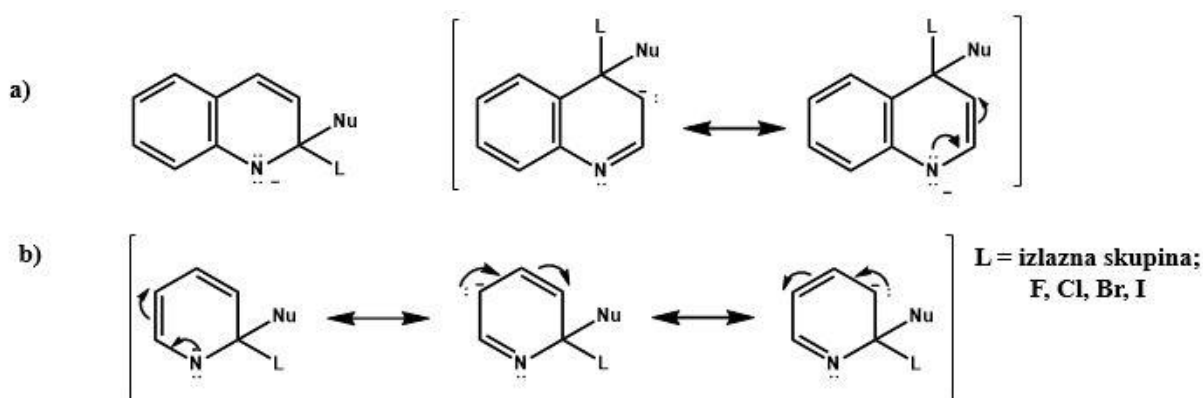
Piridinski prsten kinolina u odnosu na benzenski izrazito je nereaktivan prema elektrofilima, no upravo zbog prisutnosti dušikovog atoma koji uzrokuje deaktivaciju prstena, takav je sustav izrazito reaktivan prema nukleofilnim vrstama. Takvim se reakcijama

nukleofilom najčešće zamjenjuje halogenid ili grupa sulfonske kiseline, jer je hidrid loša izlazna skupina. Reaktivnost se povećava u prisutnosti dodatnih deaktivirajućih supstituenata.



Slika 4. Rezonancijske strukture kinolina

Na slici 4. prikazane su rezonanancijske stukture kinolina, a iz struktura II i III može se zaključiti kako je reaktivnost prema nukleofilima najjača upravo u položajima 2 i 4 zbog lokalizacije pozitivnog naboja na tim položajima. Usporedbom reaktivnosti kinolina i piridina prema nukleofilu može se povući paralela s reaktivnosti benzena i kinolina prema elektrofilu. Napadom nukleofila na piridinski prsten kinolina nastaju Meisenheimerovi kompleksi u kojima je jasno vidljivo očuvanje aromatičnosti benzenskog prstena, dok je aromatičnost u slučaju piridina u potpunosti narušena (slika 5.).



Slika 5. Meisenheimerovi kompleksi: a) kinolina na položajima 2 i 4 (djelomični gubitak aromatičnosti), b) piridina na položaju 2 (potpuni gubitak aromatičnosti)

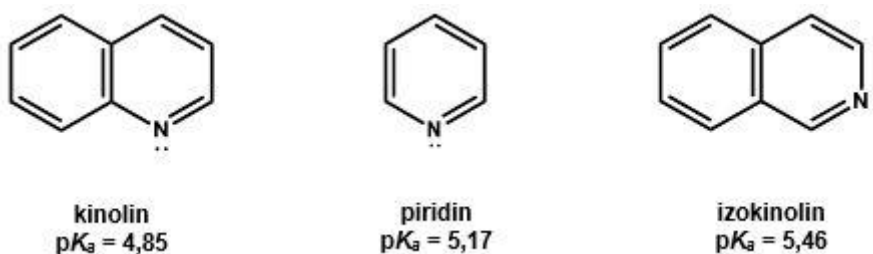
## 2.1.3. Kiselo-bazna svojstva kinolina

Prema Brønsted-Lowryjevoj definiciji kiselina je donor, a baza akceptor protona. Tako baza primanjem protona prelazi u pripadnu konjugiranu kiselinu, a kiselina doniranjem protona prelazi u konjugiranu bazu. Navedena reakcija može se općenito prikazati kao na slici 6.



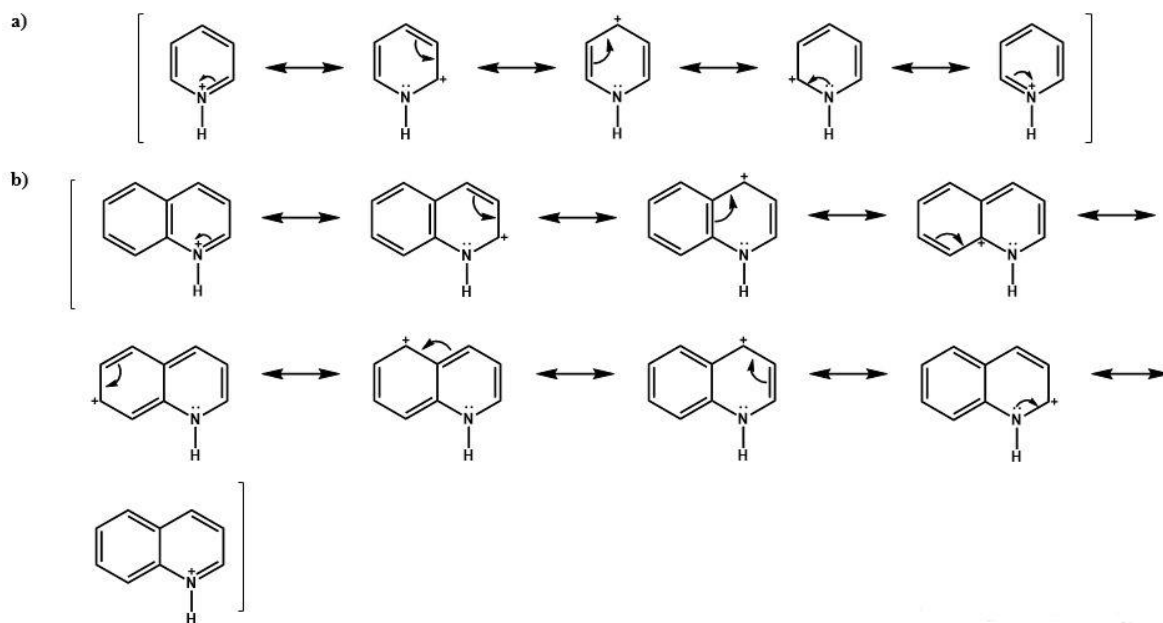
Slika 6. Shema Brønsted-Lowryjeva definicija kiselina i baza

Iz navedene definicije proizlazi da povećanjem stabilnosti konjugirane kiseline raste bazičnost pripadne baze. Stabilizacija konjugirane baze može se ostvariti preko induktivnog ili steričkog efekta te rezonancijom. Ukoliko se navedeno primijeni na piridin i kinolin, očekivano je da će najmanju bazičnost imati piridin, dok će bazičnost kod kinolina biti veća kao posljedica jače delokalizacije pozitivnog naboja u konjugiranoj kiselini duž dva prstena (slika 8.). Eksperimentalne  $pK_a$  vrijednosti ukazuju na anomaliju u odnosu na navedenu teorijsku pretpostavku, odnosno proizlazi da je kinolin neobično visoke kislosti u odnosu na piridin (slika 7.).

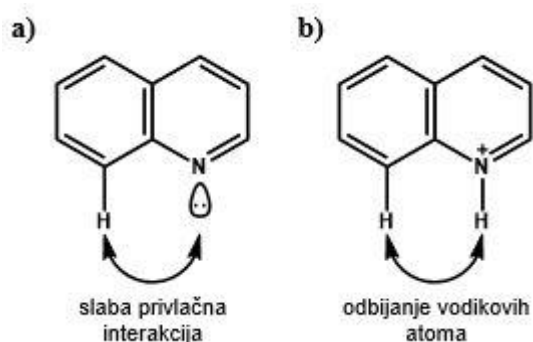
Slika 7.  $pK_a$  vrijednosti kinolina, piridina i izokinolina<sup>6</sup>

Anomalna kiselost kinolina objašnjava se utjecajem vodikovog atoma u peri-položaju (slika 9.), a utjecaj je poznat pod nazivom peri-sterički efekt. Zbog prisutnosti peri-vodikovog atoma u kinolinu dolazi do nastanka izrazito slabe stabilizirajuće interakcije između vodikovog atoma i slobodnog para elektrona koji se nalazi u neprotoniranoj molekuli heterocikla. Kao posljedica nastale interakcije, smanjuje se dostupnost slobodnog elektronskog para za primanje protona, a u protoniranom heterociklu dolazi i do odbijanja dvaju susjednih vodikovih atoma što uzrokuje oslabljenu solvataciju takve protonirane vrste. Kao posljedica navedenog, dolazi do smanjenja bazičnosti kod kinolina. Međutim, zanimljivo je napomenuti da navedeno vrijedi

samo u slučaju otopina te da je u plinovitom stanju bazičnost kinolina veća od piridina, a opisani efekti se ne zamjećuju.<sup>6,7</sup> Također se može primijetiti kako u slučaju izokinolina, izomera kinolina kod kojeg ne postoji peri-vodikov atom u susjedstvu dušika, ne zapaža navedena anomalna kiselost, već je on bazičniji od piridina što je u skladu s većom rezonancijskom stabilizacijom pripadne konjugirane kiseline (slika 7.).



Slika 8. Rezonancijske strukture: a) piridinijevog i b) kinolinijevog iona



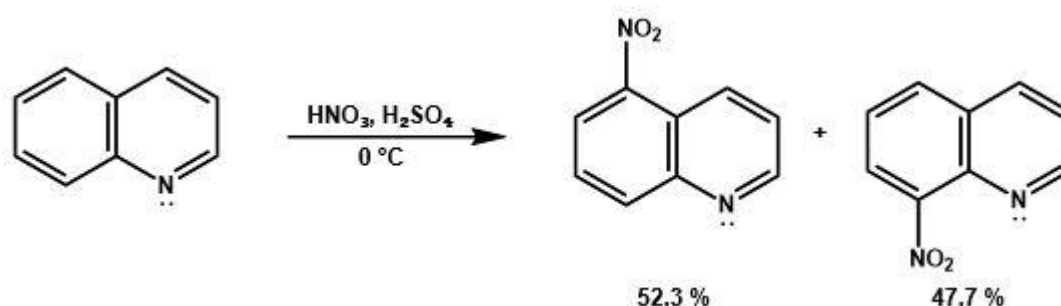
Slika 9. Utjecaj peri-vodikovog atoma na kiselost kinolina: a) neutralni i b) protonirani oblik molekule kinolina

## 2.2. Neke tipične reakcije kinolina

U ovom odjeljku bit će opisane neke tipične reakcije nukleofilne i elektrofilne aromatske supstitucije koje su neophodne za uvođenje određenih skupina na kinolinski prsten kao potkrjepljenje prethodnom teorijskom opisu kemijske reaktivnosti kinolina.

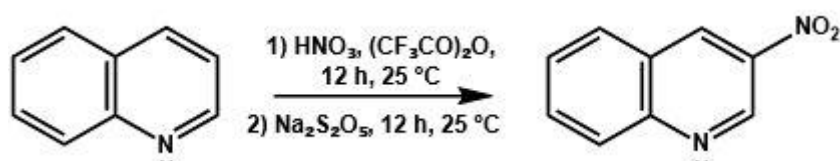
### 2.2.1. Nitriranje

Klasičnim nitriranjem kinolina kao reakcijski produkti dobivaju se gotovo ekvimolarne količine 5- i 8-nitrokinolina već pri 0 °C (slika 10.). Pri višoj temperaturi dolazi do nastanka složenije smjese produkata pa je pri 25 °C u reakcijskoj smjesi uz glavne produkte 5- i 8-nitrokinoline uočeno nastajanje i spojevi s nitro-skupinom na položaju 6 (1,6 %), 7 (0,014 %) i 3 (0,0013 %), ali tek u tragovima što nije korisno za pripravu ovakvih izomera. Mehanistički gledano nitriranje kinolina odvija se nukleofilnim napadom benzenskog prstena na nitronijev ion, a kao glavna vrsta koja je pronađena u mediju je kinolinijev ion.<sup>5,8</sup>



Slika 10. Shema nitriranja kinolina

Jedan od nedostataka u klasičnom nitriranju kinolina zasigurno je nemogućnost uvođenja nitro-skupine na piridinski prsten. Taj je problem riješen takozvanom metodom nitriranja po Baake-Katritzkyju. U toj metodi kinolin se otapa u anhidridu trifluorocetne kiseline kojem se dodaje dušična kiselina. Stajanjem na sobnoj temperaturi i uz dodatak natrijeva metabisulfita dobiva se 3-nitrokinolin (slika 11.).<sup>9-10</sup>

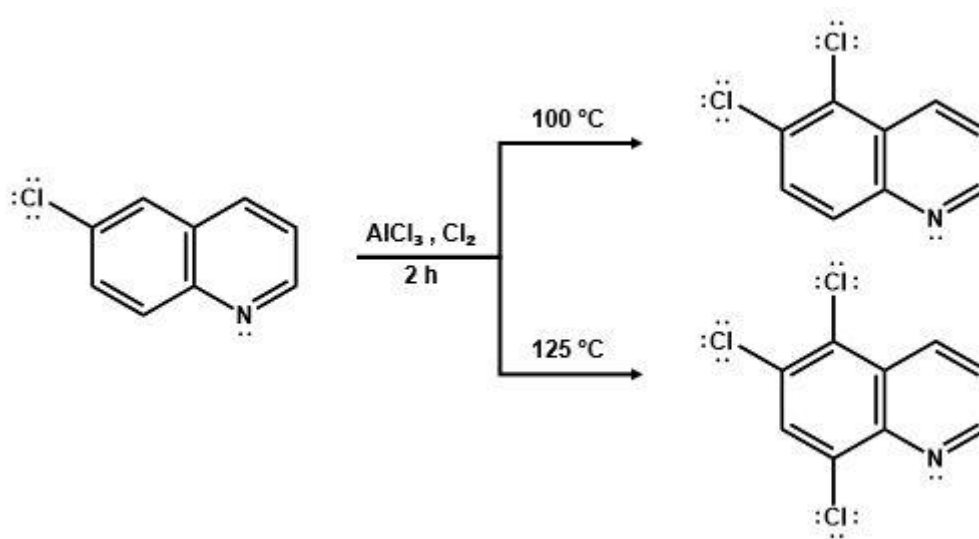


Slika 11. Shema nitriranja kinolina po Baake-Katritzkyju



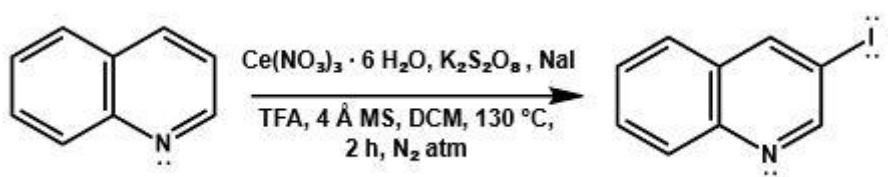
## 2.2.2. Halogeniranje

Uvođenje halogenih atoma na kinolinski prsten provodi se uz pomoć Lewisove kiseline poput aluminijeva klorida kao katalizatora što daje dobre prinose. Halogeniranje se provodi isključivo na benzenskom prstenu jer na piridinskom dolazi do nastanka kompleksa između dušikovog atoma i aluminijevog klorida. U nesupstituiranim kinolinima halogeniraju se isključivo položaji 5 i 8, a ukoliko se radi o supstituiranim kinolinima položaj daljnje supstitucije ovisit će o položaju samog supstituenta na kinolinskoj strukturi i njegovom karakteru s obzirom na to je li donor ili akceptor elektrona. Tako primjerice iz 6-klorkinolina kloriranjem nastaje 5,6-diklorkinolin, no ukoliko se reakcija provodi pri višoj temperaturi nastaje 5,6,8-triklorkinolin (slika 12).<sup>11</sup> Zabilježeni su također i postupci u kojima ne nastaje smjesa produkata već se dobiva isključivo 5-halogenkinolin, primjerice korištenjem *N*-halogensukcinimida u vodenoj otopini.<sup>12</sup>



Slika 12. Shema utjecaja supstituenta i temperature na halogeniranje kinolina

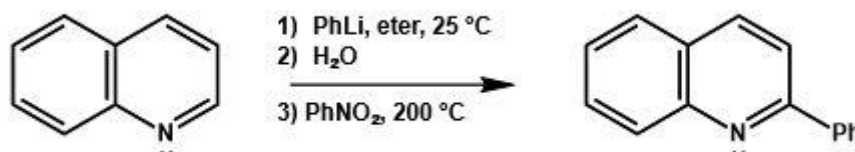
Kao i u slučaju nitriranja, nedostatak kod halogeniranja je nemogućnost uvođenja halogena u piridinski prsten klasičnim postupkom. Novija istraživanja na području sintetske organske kemije uspjela su pronaći načine za rješavanje ovog problema. Kao primjer, zanimljivo je navesti da je uspješno provedeno uvođenje joda na položaj 3 korištenjem natrijeva jodida u prisutnosti niklovih, bizmutovih ili cerijevih soli (slika 13.). Za razliku od klasičnog halogeniranja, za ovu reakciju pretpostavljeno je da se odvija mehanizmom slobodnih radikala.<sup>13</sup>



Slika 13. Shema uvođenja halogena na piridinski prsten kinolina

### 2.2.3. Alkiliranje, aciliranje i ariliranje

Uvođenje alkilnih ili acilnih skupina Friedel-Craftsovim postupcima na benzenski prsten onemogućeno je zbog deaktivirajućeg djelovanja piridinskog prstena.<sup>10</sup> Aciliranje je moguće kod *N*-oksida kinolina korištenjem paladijeva klorida pri čemu se dobivaju isključivo acilirani produkti u položaju 8.<sup>14</sup> Korištenjem Grignardovih i arilitijevih reagensa dolazi isključivo do supstitucije na piridinskom prstenu s dominacijom na položaju 2 (slika 14.). Prvi produkti reakcija su dihidrokinolini koji se potom oksidiraju do željenih 2-arilkinolina.



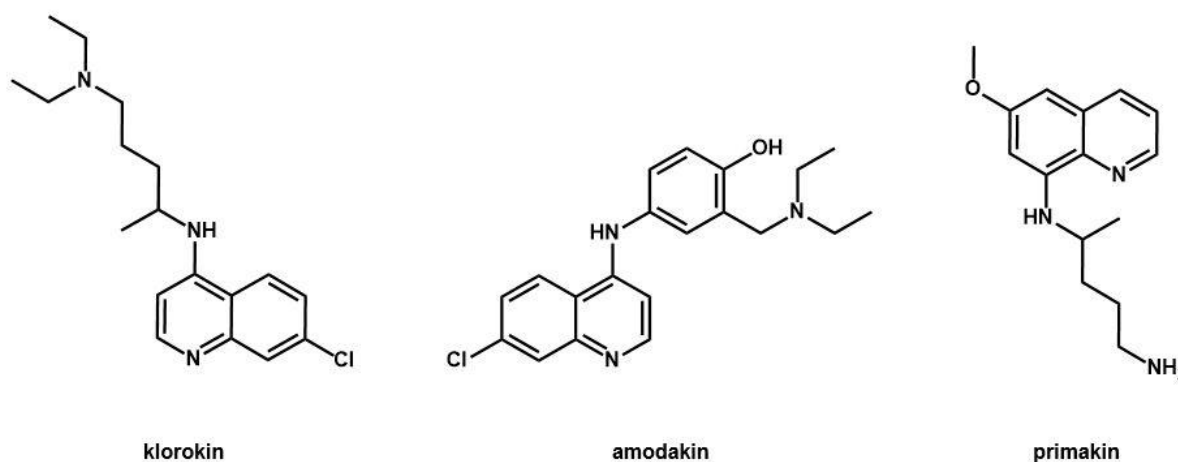
Slika 14. Shema ariliranja kinolina

Izrazito korisnim pokazalo se uvođenje fenilsulfonilmetilnih i cijanometilnih skupina na nitrokinoline pri čemu nastaju alkilirani heterocikli, gdje je alkil smješten isključivo u *ortho*-položaj u odnosu na nitro-skupinu. Tako primjerice reakcijom 5-nitrokinolina i fenilsulfonilmetil-klorida u prisutnosti kalijevog hidroksida i DMSO-a kao otapala dolazi do nastanka 5-nitro-6-((fenilsulfonil)metil)kinolina u iskorištenju od 83 %.<sup>10</sup>

### 2.2.4. Chichibabinovo aminiranje

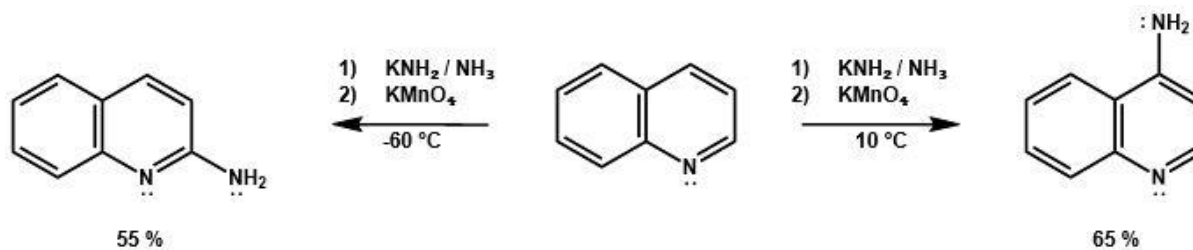
Od svih dosad navedenih derivata kinolina vjerojatno najveća pažnja posvećuje se amino-derivatima kinolina (slika 15.). Njihova važnost očituje se u tome što se oni primjenjuju kao antimalarici. Prvi lijekovi koji su korišteni za liječenje malarije, a ostali su lijekovi prvog izbora i danas, derivati su 4-aminokinolina. Najvažniji predstavnici ove skupine spojeva su

klorokin i amodakin. Također se u liječenju koriste i derivati 8-aminokinolina, a kao jedan od predstavnika ove skupine može se spomenuti primakin.<sup>15</sup>



Slika 15. Strukturne formule molekula najpoznatijih aminokinolinskih antimalarika

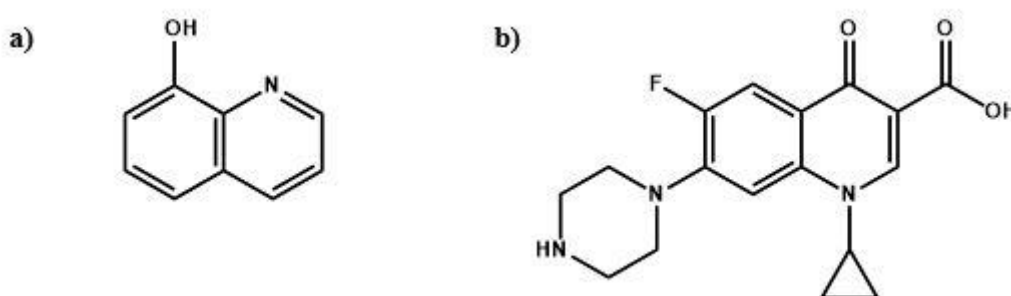
Amino-skupina na piridinski prsten kinolina uvodi se reakcijom Chichibabinovog aminiranja. Reakcija se provodi u tekućem amonijaku uz prisutnost kalijeva amida pri niskim temperaturama, a nakon toga u reakcijsku smjesu dodaje se kruti kalijev permanganat. U sintezi različitih izomera aminokinolina važan utjecaj ima temperatura. Tako se primjerice pri  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$  dobiva isključivo 2-aminokinolin, dok pri  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  nastaje 4-aminokinolin, a 2-amino izomer pojavljuje se samo u tragovima (slika 16.). Spektroskopskim istraživanjima utvrđeno je kako je adicija amida na položaj 2 kinetički kontrolirana, a adicija na položaj 4 kontrolirana termodinamički. To je posljedica činjenice da je na ugljikovom atomu broj 2 najmanja elektronska gustoća, dok je Meisenheimerov adukt na položaju 4 stabilan zbog tzv. azaalilne rezonancije (slika 5a), odnosno stabilizacija je ostvarena delokalizacijom negativnog naboja u jednom prstenu bez narušavanja aromatičnosti drugog prstena.<sup>16</sup>



Slika 16. Shema Chichibabinova aminiranja kinolina pri različitim temperaturama

### 2.2.5. Ostale često korištene modifikacije kinolinskog sustava

Kinolin ulazi u razne reakcije koje su specifične za aktivirane i deaktivirane aromatske sustave. Primjerice, sulfoniranje daje 5- i 8- sulfonske kiseline koje pri višim temperaturama prelaze u 6-sulfonsku kiselinu.<sup>10</sup> 8-kinolinsulfonska kiselina polazni je spoj u sintezi 8-hidroksikinolina (slika 17a) koji je izrazito važan analitički reagens za određivanje metalnih iona.<sup>17</sup> Hidroksiliranjem kinolina dobiva se skupina spojeva pod imenom kinoloni po kojima se naziva cijela jedna klasa antimikrobnih lijekova koji se koriste u liječenju infekcija uzrokovanih Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama, a najkorišteniji predstavnik je ciprofloksacin (slika 17b).<sup>18-19</sup>



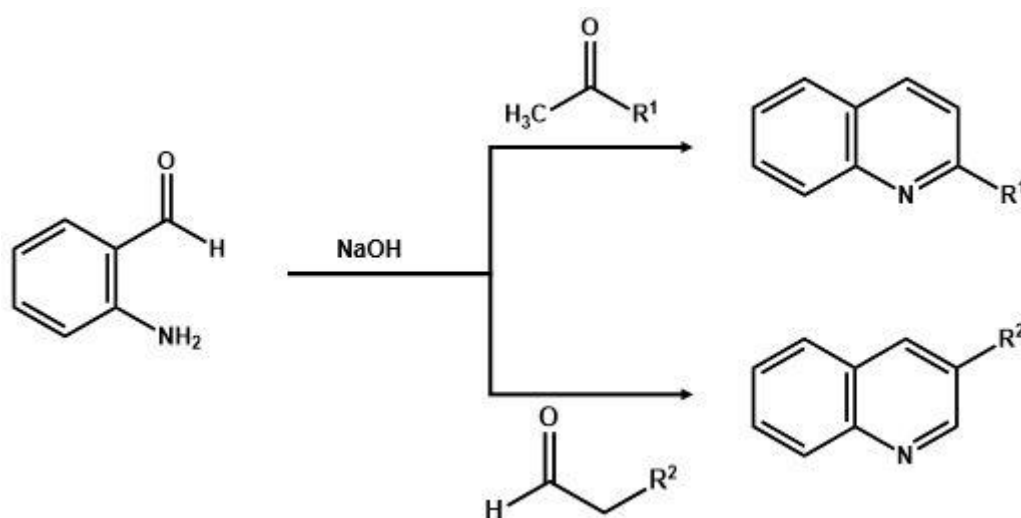
Slika 17. Strukturne formule molekula a) 8-hidroksikinolina i b) ciprofloksacina

## 2.3. Friedländerova reakcija

Friedländerova reakcija jedna je od najjednostavnijih metoda kojima se mogu sintetizirati kinolini. Za razliku od ostalih metoda koje često koriste dosta žestoke uvjete i reaktivne međuprodukte, Friedländerova reakcija osim što se odvija u vodenom mediju koristi lako dostupne kiseline i baze kao katalizatore.<sup>10, 20, 21, 28</sup> Kao što je već navedeno u uvodnom dijelu ovog rada, P. Friedländer je reakciju prvi put opisao 1883. godine u radu o sintezi i reakcijama 2-aminobenzaldehida. Zagrijavanjem 2-aminobenzaldehida i acetaldehida u vodenoj otopini kojoj je dodana kap natrijeve lužine te kasnijom obradom reakcijske smjese, dobio je otopinu intenzivnog mirisa koji je podsjećao na kinolin.<sup>4</sup> Prema navedenom, klasični reaktanti su supstituirani 2-aminobenzaldehidi karbonilni spojevi koji sadrže  $\alpha$ -metilensku skupinu. Iako je prvotno korištena za sintezu kinolina, reakcija se uspješno koristi za sintezu naftiridina, fenantrolina, kindolina i akridona.<sup>10</sup> Do danas su razvijene različite modifikacije ove reakcije, a o nekima od njih bit će govora u daljnjem tekstu.

## 2.3.1. Mehanizam Friedländerove reakcije

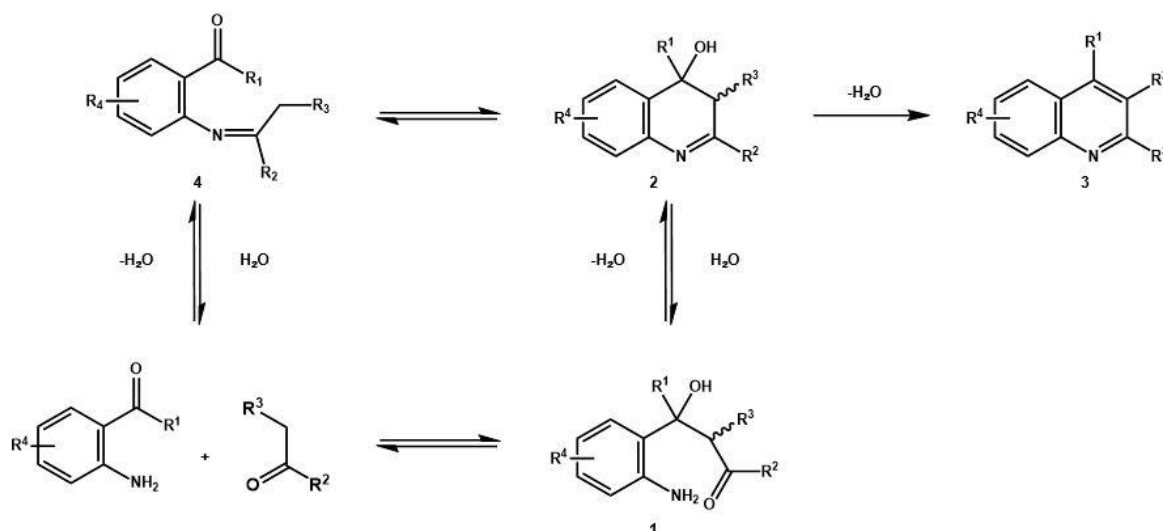
Prije prikaza detaljnog mehanizma same reakcije, zanimljivo je razmotriti način na koji je još u 19. stoljeću P. Friedländer uspio doći do zaključka o mehanizmu, a njegov je prijedlog i danas jedan od valjanih. Njegov zaključak temeljen je na opažanjima pri provođenju reakcija različitih ketona i aldehida s 2-aminobenzaldehidom. Primjerice, ukoliko 2-aminobenzaldehid u lužnatoj otopini reagira s metil-ke-tonima, kao produkt reakcije nastaje isključivo 2-alkilkinolin, no ukoliko je riječ o reakciji s lančastim aldehidima, dolazi do nastanka 3-alkilkinolina (slika 18.).<sup>22</sup>



Slika 18. Shema reakcije kondenzacije 2-aminobenzaldehida s različitim metil-ke-tonima i aldehidima

Iz slike 18. lako se može doći do zaključka o orijentaciji karbonilnog spoja u odnosu na molekulu 2-aminobenzaldehida i načinu njihovog povezivanja. Karbonilni ugljikov atom aldehida ili ketona povezuje se s amino-skupinom, dok se  $\alpha$ -metilenska skupina povezuje s aldehidnim ugljikovim atomom benzaldehida. Kako je riječ o bazno kataliziranoj reakciji, slijedi da je povezivanje  $\alpha$ -metilenskog ugljika i karbonilnog ugljika benzaldehida ostvareno slijedom aldolna kondenzacija-dehidratiranje, dok je veza karbonilnog ugljikovog atoma ketona ili aldehida s amino-skupinom ostvarena nastajanjem imina. Ovo se također slaže s činjenicom da u reakciji kao dodatni produkt nastaje voda. Iz svega što je do sada izneseno postavlja se pitanje koji je redoslijed koraka u Friedländerovoj sintezi kinolina? Odgovor na ovo pitanje teško je dati s obzirom da eksperimentalni podatci nisu jednoznačni. Općenito su prihvaćena dva prijedloga mehanizma (slika 19.). Prvi prijedlog, koji je sličan onom koji je

postavio i sam Friedländer, upućuje na to da se prvo odvija intermolekulska aldolna kondenzacija uz nastajanje aldolnog produkta 1. Zatvaranje prstena ostvareno je nastajanjem imina 2, a aromatičnost prstena uspostavlja se eliminacijom vode uz nastajanje konačnog produkta 3. Drugi prijedlog je da reakcija započinje nastajanjem imina 4, potom slijedi zatvaranje prstena intramolekulskom aldolnom kondenzacijom preko spoja 2 popraćeno dehidratiranjem do produkta 3.<sup>23</sup>

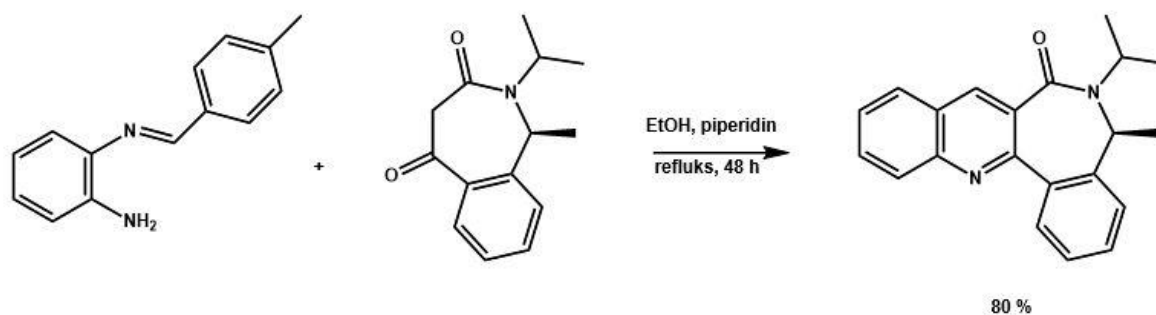


Slika 19. Shema mehanizma Friedländerove reakcije

Novija istraživanja na području mehanizma ove reakcije ne daju jednoznačne rezultate. Korištenje različitih tipova enona *E*-konfiguracije (slika 20.) s katalizatorima poput sumporne, klorovodične i *p*-toluensulfonske kiseline ili pak natrijeve lužine pokazalo je da je aldolna kondenzacija prvi korak u ovim reakcijama. Enoni *E*-konfiguracije ne mogu ulaziti u intramolekulsku reakciju u kojoj dolazi do stvaranja Schiffovih baza, već je navedeno moguće tek u slučaju postojanja enona *Z*-konfiguracije. Eksperimentalno je potvrđeno da zagrijavanjem enona *E*-konfiguracije u prisutnosti nekog od gore navedenih katalizatora dolazi do nastanka kinolina što upućuje na izomerizaciju između *E*- i *Z*-konfiguracija.<sup>23</sup> U prilog navedenom također ide eksperimentalni podatak, da ukoliko se sintetiziraju Schiffove baze s aldehydima u najstabilnijoj *E*-konfiguraciji, ne dolazi do nastanka Friedländerovih produkata.<sup>23</sup>



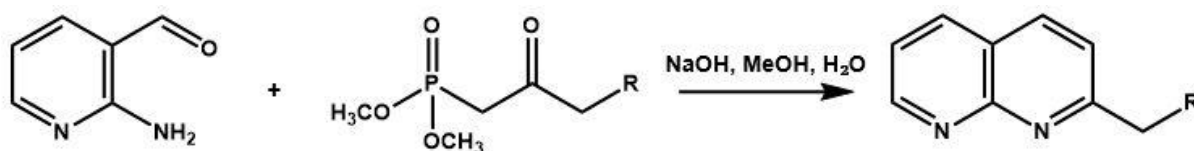
no važan faktor koji utječe na njihov izbor je stabilnost prema kiselinama i bazama koje se koriste kao katalizatori.<sup>23</sup> Iz navedenog proizlazi da kao dobar izbor mogu poslužiti skupine tipa alkil, aril, halogen, alkoksi itd.



Slika 21. Shema primjene Borscheove modifikacije u sintezi 1*H*-2-izopropil-1-metil-2-benzazepino[5,4-*b*]kinolin-3-ona<sup>23</sup>

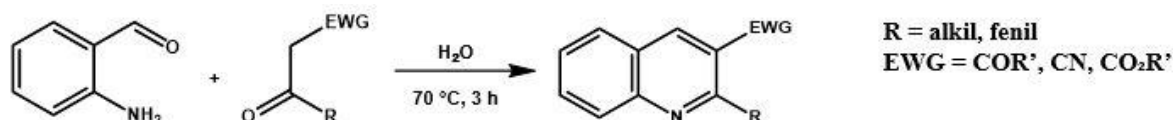
Kako bi ušao u Friedländerovu reakciju drugi karbonilni spoj nužno mora sadržavati  $\alpha$ -metilensku skupinu koja omogućava nastanak enolatnog aniona. U reakcije jednako ulaze i aldehidi i ketoni. Glavni problem javlja se kod upotrebe asimetričnih ketona pri čemu postoji mogućnost nastajanja 2,3-disupstituiranih i 2-monosupstituiranih produkata. Na temelju eksperimentalnih podataka utvrđeno je da 2,3-disupstituirane produkte stvaraju isključivo  $\beta$ -ketoesteri i 1,3-diketoni<sup>23</sup>, što se može pripisati postojanju izrazito rezonancijski stabiliziranog enolata. Problem regioselektivnosti vezanja karbonilnog spoja riješen je na više načina, a jedan od njih je korištenje novihaminskih katalizatora. Tako se pokazalo da klasičnom upotrebom natrijeva hidroksida dolazi do nastanka 37 % 2-monosupstituiranog i 63 % 2,3-disupstituiranog produkta, dok je primjenom amina poput 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oktana (TABO) dobiveno 93 % 2-monosupstituiranog produkta.<sup>23</sup> Drugi način, koji se često primjenjuje, je aktiviranje jedne  $\alpha$ -metilenske skupine uvođenjem elektron-odvlačeće skupine koja pojačava kiselost jednog para  $\alpha$ -vodikovih atoma. Za postizanje visoke regioselektivnosti u smislu nastajanja 2-monosupstituiranog produkta najbolji su se pokazali fosfonatni esteri (slika 22.).<sup>10,31</sup> Od ostalih karbonilnih spojeva koji služe za kao izvor enolatnog aniona koriste se amidi, esteri i laktoni, ali znatno manje od aldehida i ketona. Zanimljivo je spomenuti da se izvrsnim pokazao i fenol koji se koristi u sintezi 1,8-naftiridinskih derivata.<sup>10</sup>





Slika 22. Regioselektivna sinteza 1,8-naftiridina korištenjem fosfonatnih estera

Katalizatori koji se najčešće koriste u Friedländerovoj reakciji su kiseline poput trifluorooctene<sup>28</sup>, *p*-toluensulfonske ili dodecilsulfonske kiseline<sup>10</sup>, koje daju izrazito visoka iskorištenja. Dobrima su se također pokazale i baze poput natrijeve ili kalijeve lužine te alkoholne otopine kalijevih i natrijevih alkoksida. Osim kiselo-baznih katalizatora korisnom se pokazala i kataliza uzrokovana višim temperaturama. Zanimljiv eksperimentalni podatak uočen je u reakcijama s karbonilnim spojevima kod kojih je  $\alpha$ -metilenska skupina smještena između dviju elektron-odvačućih skupina, pa tako 1,3-dikarbonili,  $\beta$ -ketoesteri i  $\beta$ -cijanokarbonili reagiraju s 2-aminobenzaldehidom u vodenom mediju pri 70 °C bez prisutnosti katalizatora (slika 23.).<sup>29</sup> Osim navedenog, kao izvrsni katalizator pokazao se i jod<sup>30</sup> te različite soli prijelaznih metala.



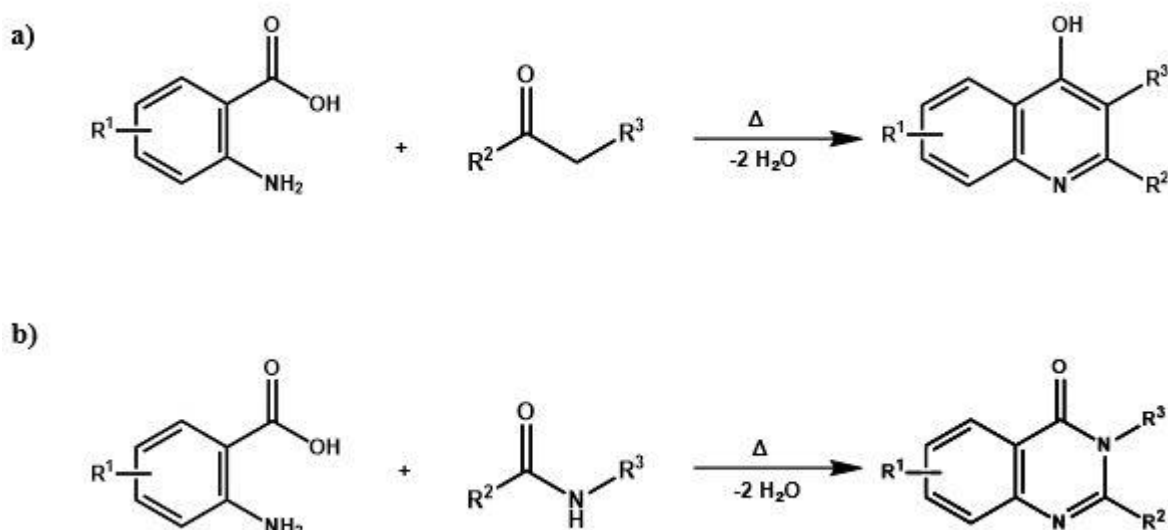
Slika 23. Shema općenite Friedländerove reakcije u vodenom mediju bez prisutnosti katalizatora

### 2.3.3. Modifikacije Friedländerove reakcije

Kako se Friedländerova reakcija od samog njenog otkrića ispostavila kao izrazito efikasna metoda sinteze kinolina, kroz godine istraživanja razvijene su neke njezine modifikacije. Osim ranije spomenute Borscheove modifikacije, izrazito važne i često korištene modifikacije su tzv. Niemetowskijeva i Pfitzingerova sinteza kinolina.

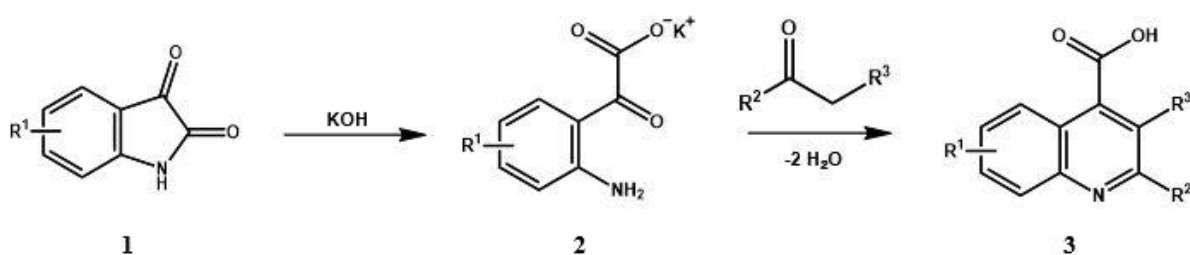
Niemetowskijeva sinteza kinolina temelji se na reakciji kondenzacije između supstituiranih 2-aminobenzojevih kiselina i karbonilnih spojeva s  $\alpha$ -metilenskom skupinom. Do reakcije dolazi pri povišenoj temperaturi pri kojoj, kao produkt, nastaje 4-hidroksiderivat kinolina (slika 24a). Mehanistički gledano, reakcija je gotovo identična Friedländerovoj, osim što je za nju poznat jednoznačni mehanizam. Reakcija započinje nastankom Schiffove baze nakon čega slijedi zatvaranje prstena, koje je omogućeno pregradnjom imina u enamin koji

potom reagira s karboksilnom skupinom uz eliminaciju vode. Koristan put do derivata kinazolina, koji se koriste kao antitumorski lijekovi, jest Niemetowskijeva kinazolinska sinteza koja je također modifikacija gore navedene Niemetowskijeve sinteze kinolina gdje se umjesto karbonilnog spoja u reakciji koristi alkilamid, a kao produkt reakcije dobivaju se supstituirani kinazolini (slika 24b).



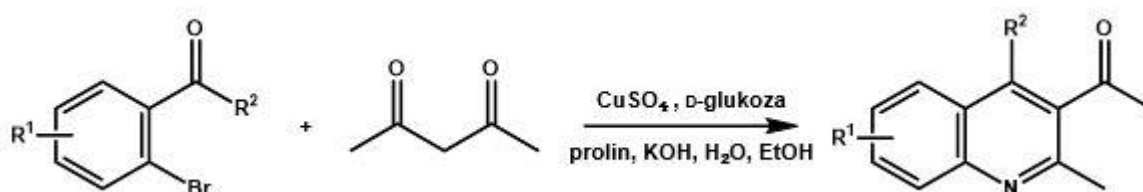
Slika 24. Shema Niemetowskijeve sinteze a) kinolina i b) kinazolina

Pfizingerova sinteza kinolina umjesto 2-formilarilamina koristi derivate isatina (slika 25, spoj 1). Zagrijavanjem derivata isatina u lužnatoj vodenoj otopini dolazi do hidrolize pri čemu *in situ* nastaje sol 2-aminoarilgloksilata (slika 25, spoj 2). U drugom reakcijskom koraku dodaje se karbonilni spoj koji sadrži  $\alpha$ -metilensku skupinu, pri čemu kao konačni produkt nastaje derivat kinolin-4-karboksilne kiseline (slika 25, spoj 3). Ukoliko je potrebno, karboksilna skupina može se ukloniti pirolizom. Drugi korak sinteze odvija se na način da prvo nastaje imin, nakon čega izomerizacijom u enamin dolazi do nukleofilnog napada na karbonilnu skupinu što uz eliminaciju vode omogućuje nastajanje aromatskog cikličkog sustava.



Slika 25. Shema Pfizingerove sinteze kinolina

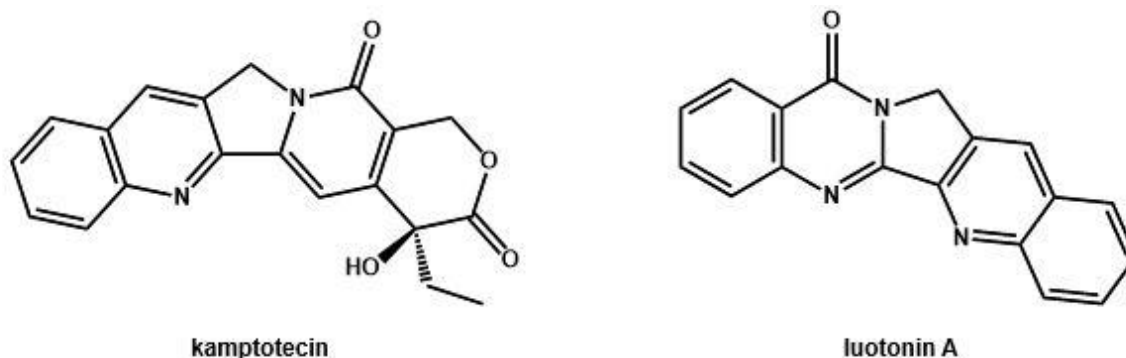
Jedna od novijih modifikacija Friedländerove reakcije prema Anandu<sup>34</sup> je i trokomponentna reakcija između supstituiranih 2-bromobenzaldehida, 1,3-diketona i natrijevog azida u etanolu kao otapalu (slika 26.). Mehanizam reakcije bitno je složeniji od prijašnjih. Natrijev azid ulazi u nukleofilnu aromatsku supstituciju s 2-brombenzaldehydom. Kako se u reakcijskoj smjesi *in situ* generiraju Cu(I) ioni, dolazi do nastanka bakrovog(I) azido kompleksa koji potom stupa u reduktivnu eliminaciju nakon koje slijedi ciklizacija popraćena dehidratiranjem. Navedena reakcija rezultira nastankom derivata kinolina u dobrom iskorištenju.<sup>34</sup>



Slika 26. Shema modifikacije Friedländerove reakcije prema Anandu<sup>34</sup>

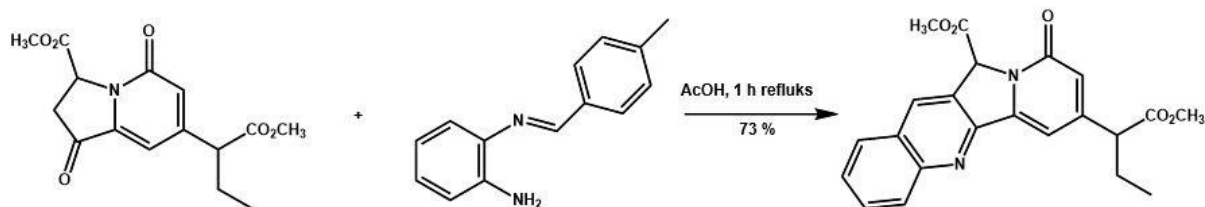
#### 2.3.4. Primjeri upotrebe Friedländerove reakcije u sintezi

Kinolinski sustav nalazi se u velikom broju kako prirodnih tako i sintetski biološki aktivnih produkata. U posljednje vrijeme napravljen je veliki iskorak u primjeni Friedländerove reakcije u sintezi antitumorskih lijekova. Primjerice, kamptotecin je prirodni alkaloid prvi put izoliran 1960. godine iz biljke *Camptotheca acuminata* (slika 27.). Laboratorijska istraživanja *in vivo* i *in vitro* pokazala su jako antitumorsko djelovanje ovog alkaloida koje je uzrokovano inhibicijom enzima DNA-topoizomeraze I, koji u normalnim okolnostima sudjeluje u bitnim staničnim procesima poput replikacije, transkripcije, rekombinacije i popravka DNA.<sup>32</sup> Struktura kamptotecina i njegovih derivata, poput primjerice luotonina A, u sebi sadrži kinolinski sustav koji se već rutinski sintetizira korištenjem Friedländerove reakcije.



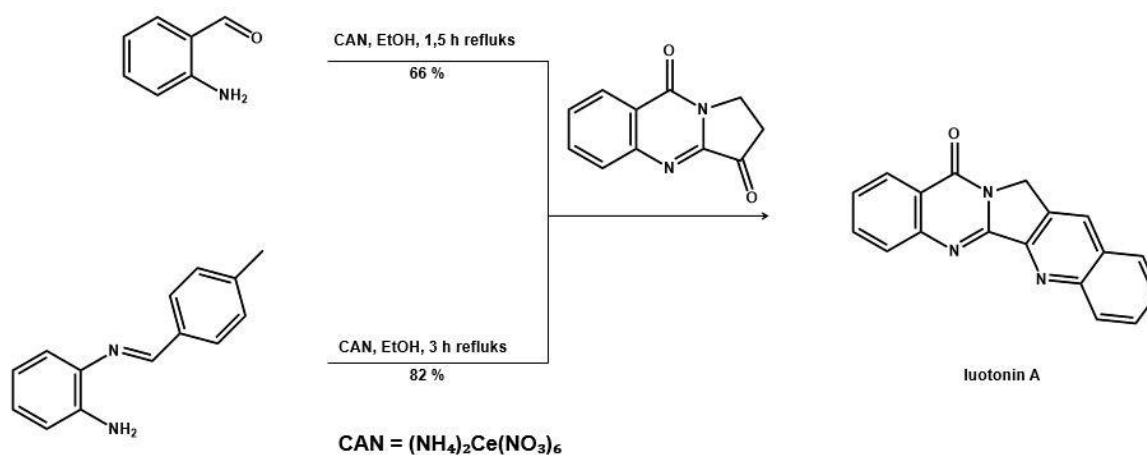
Slika 27. Strukturne formule odabranih inhibitora DNA-topoizomeraze I

Primjer sinteze jednog derivata prikazan je na slici 28.<sup>23</sup> Zanimljivo je istaknuti primjenu Borscheove modifikacije u prikazanoj sintezi. Supstituiranjem 2-aminobenzaldehida s (2-aminobenziliden)-4-metilaniminom onemogućena je samokondenzacija aminobenzaldehida i povećava se iskorištenje.



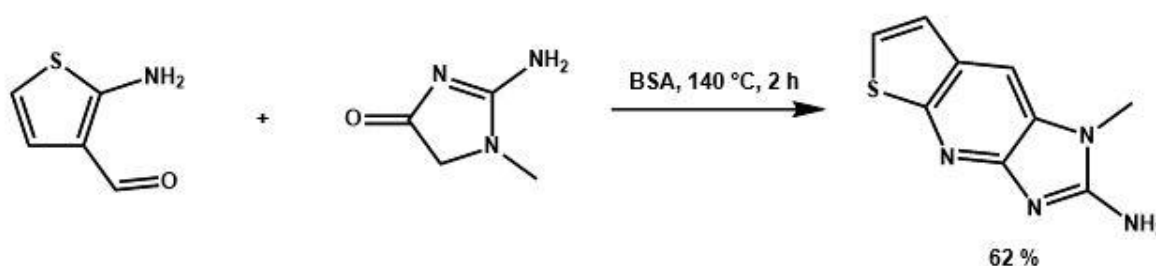
Slika 28. Shema priprave derivata kamptotecina uz korištenje Borscheove modifikacije

Osim kamptotecinskih derivata, jedan od inhibitora ljudske DNA topozimeraze I je i luotonin A (slika 27.). Iako postoji niz različitih mogućih sinteza luotonina, većina njih odvija se u više koraka što znatno smanjuje konačno iskorištenje. U odnosu na ostale sintetske putove, Friedländerova reakcija, osim što je primjer zelene sinteze, omogućila je dobivanje luotonina A i njegovih derivata u jednom jedinom reakcijskom koraku (slika 29.). Iako klasična Friedländerova reakcija daje solidno iskorištenje od 66 %, primjena Borscheove modifikacije povećava iskorištenje reakcije na 82 %.<sup>33</sup> Navedeni podatak također ide u prilog nestabilnosti i problemima u radu s aminoaldehydima.



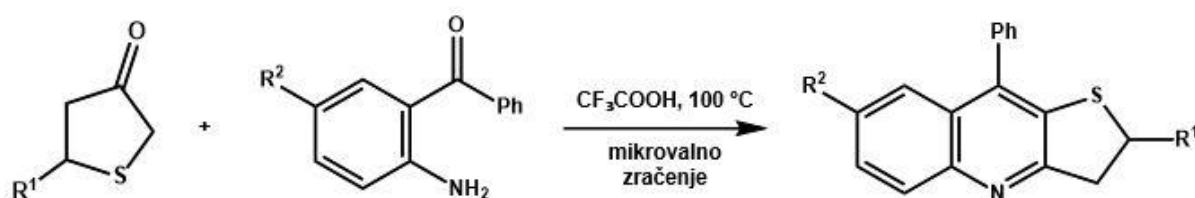
Slika 29. Shema sinteze luotonina A klasičnom Friedländerovom reakcijom i Borscheovom modifikacijom

Iako se u sintezama najčešće koriste 2-formilarilamini, eksperimentalno je utvrđeno da i heterociklički sustavi koji sadrže 2-aminokarbaldhidni motiv mogu ulaziti u Friedländerovu reakciju. Primjer sinteze u kojima sudjeluju ovakvi atipični spojevi može se vidjeti u reakciji 2-aminotiofenkarbaldehida i kreatinina kao aktivnog karbonilnog spoja (slika 30.). Reakcija je provedena u bis(trimetilsilil)acetamidu (BSA) kao otapalu uz iskorištenje od 62 %.<sup>23</sup>



Slika 30. Shema primjera reakcije s heterocikličkim 2-aminokarbaldhidnim motivom umjesto klasičnog 2-aminobenzaldehida

Kao posljednji primjer upotrebe Friedländerove reakcije prikazana je metoda dobivanja derivata 2,9-diaril-2,3-dihidrotieno[3,2-*b*]kinolina (slika 31.) koji su se u *in vitro* sustavima pokazali kao izrazito djelotvorni protiv često rezistentne bakterije *Mycobacterium tuberculosis*. Sinteza je izrazito regioselektivna, katalizirana trifluoroctenom kiselinom i potpomognuta mikrovalnim zračenjem pri 100 °C.<sup>35</sup>

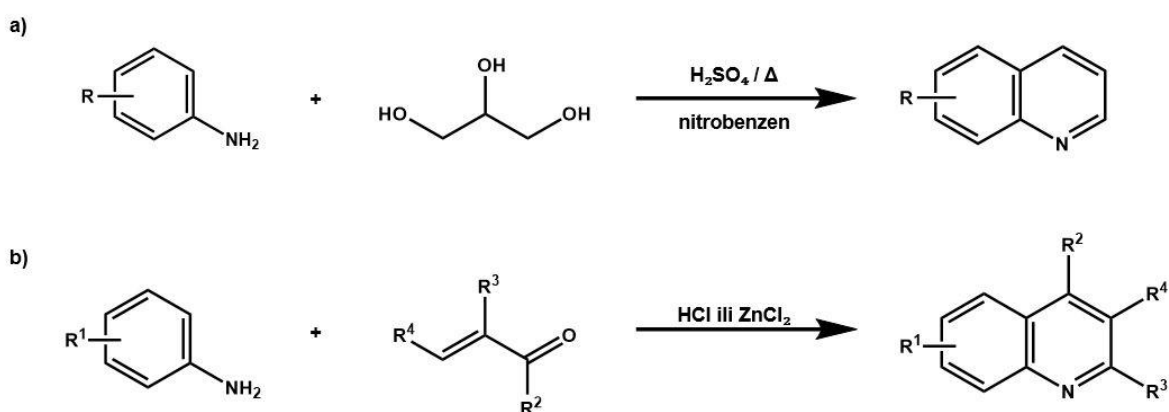


Slika 31. Shema regioselektivne sinteze derivata 2,9-diaril-2,3-dihidrotieno[3,2-*b*]kinolina s antituberkuloznim djelovanjem

### 2.3.5. Usporedba s ostalim metodama sinteze kinolina

Kako je potreba za heterocikličkim sustavima kinolinskog tipa bila velika, razvijene su brojne metode sinteze. U ovom odjeljku usporedit će se klasične metode navedene u uvodnom dijelu ovog rada s Friedländerovom reakcijom.

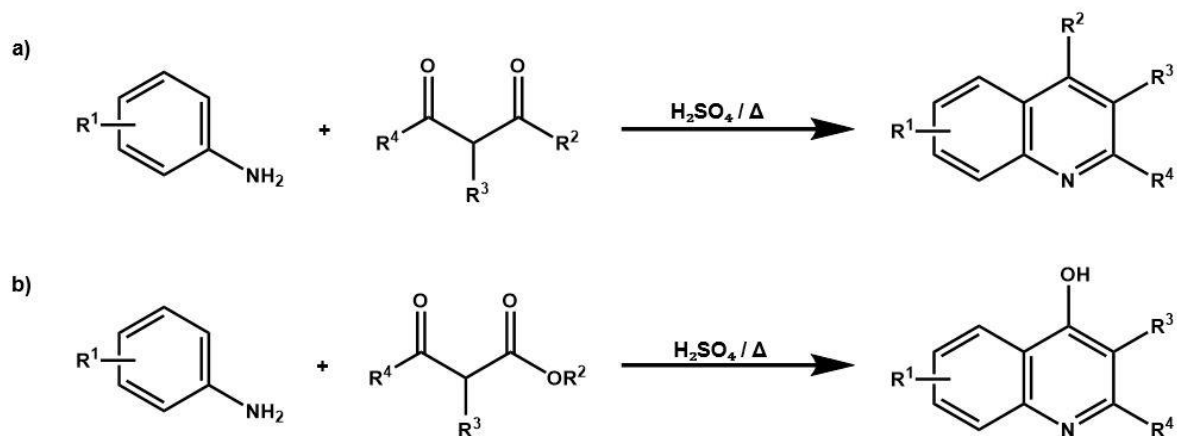
Među prvim otkrivenim metodama je Skraupova sinteza (slika 32a). Reakcija se temelji na zagrijavanju glicerola i anilina u koncentriranoj sumpornoj kiselini u prisutnosti pogodnog oksidansa, a najčešće se koristi nitrobenzen.<sup>10,23,34</sup> Glicerol se u vrućoj sumpornoj kiselini u prisutnosti oksidansa oksidativno-dehidratira uz nastajanje *in situ* akroleina koji potom reagira s anilinom reakcijom tipa Michaelove adicije uz ciklizaciju popraćenu dehidriranjem. Prosječna reakcijska temperatura je 130 °C. Osim visoke temperature, velika količina koncentrirane sumporne kiseline i često burna, teško kontrolirana kemijska pretvorba, glavni su nedostaci ovog postupka.<sup>10</sup> Korištenjem 3-supstituiranih i 3,4-disupstituiranih anilina može nastati smjesa izomera koji se jako teško odjeljuju.<sup>23</sup> Modifikacija Skraupove reakcije poznata je kao Döebner-Millerovoj reakcija, gdje su 1,2-dioli zamijenjeni korištenjem  $\alpha,\beta$ -nezasićenih aldehida (slika 32b).<sup>10</sup> Na taj se način izbjegava primjena žestokih uvjeta i koncentrirane kiseline. Međutim, Döebner-Millerova sinteza daje loša iskorištenja, a dodatni problem u sintezi stvara kiselinom katalizirana polimerizacija, koja se najčešće sprječava korištenjem dvofaznog sustava organskog i vodenog otapala.<sup>23</sup>



Slika 32. Sheme a) Skraupove i b) Döebner-Millerove sinteze kinolina

U Combesovoj sintezi kinolin se dobiva reakcijom 1,3-diketona i arilamina, a kao krajnji produkt reakcije nastaje 2,4-disupstituirani kinolin (slika 33a). Sintaza se odvija preko međuprodukta  $\beta$ -aminoenona koji se potom ciklizira u koncentriranoj sumpornoj kiselini. Slična Combesovoj je i Conrad-Limpach-Knorrova sinteza (slika 33b) u kojoj se umjesto 1,3-diketona koriste  $\beta$ -ketoestri, a kao produkti dobivaju se 4-kinoloni koji u kiselim uvjetima reakcijskog medija tautomeriziraju u 4-hidroksikinoline.<sup>10,34</sup> Regioselektivnost ovog sintetskog postupka lako se može kontrolirati pomoću temperature. Ukoliko se reakcija provodi pri sobnoj temperaturi, dolazi do nastanka 4-kinolona, produkta kinetičke kontrole, koji može

tautomerizirati u 4-hidroksikinolin. Provođenjem reakcije pri višim temperaturama dolazi do nastanka produkta termodinamičke kontrole, odnosno 2-kinolona.<sup>10</sup> Combesov postupak ne pokazuje toliku regioselektivnost, a najveći problem pojavljuje se prilikom korištenja 3-monosupstituiranih anilina gdje postoje dva različita *ortho* položaja u kojima se može ostvariti ciklizacija pa je regioselektivnost takvih reakcija izrazito niska.<sup>36</sup>



Slika 33. Sheme a) Combesove i b) Conrad-Limpach-Knorrove sinteze kinolina

## § 3. ZAKLJUČAK

Iz podataka navedenih u sklopu ovog rada vidljiva je važnost kinolina u različitim granama znanosti i industrije. Od trenutka izolacije zapažena je izrazita biološka aktivnost njegovih derivata, od kojih je većina pronašla primjenu u farmaceutskoj industriji. Njegova struktura, odnosno reaktivnost prema elektrofilima i nukleofilima, otvara vrata prema nizu kemijskih transformacija što ga čini važnim polaznim spojem u sintetskoj organskoj kemiji. U mnoštvu različitih metoda sinteze ovog zanimljivog heterocikličkog sustava jednostavnošću se ističe Friedländerova reakcija. Iako je otkrivena prije gotovo 150 godina, primjenom ekološki prihvatljivih otapala, raznolikošću katalizatora, velikim prinosima produkata i brojnim modifikacijama kojima su izbjegnuti nedostaci koji se pojavljuju u klasičnom postupku, postavila se kao jedna od najboljih reakcija za sintezu kinolinskih i njemu sličnih heterocikličkih sustava. Napretkom organske kemije u budućnosti će zasigurno doći do novih spoznaja vezanih uz ovu reakciju, a neke od njih možda budu inspiracija nadolazećim generacijama kemičara u osmišljanju novih postupaka sinteze heterocikličkih sustava.



## § 4. LITERATURNI IZVORI

1. F. F. Runge, *Ann. Phys. Chem.* **31** (1834) 65-78.
2. C. Gerhard, *Ann. Chem. Pharm.* **42** (1842) 310-313.
3. A. Marella, O. P. Tanwar, R. Saha, M. R. Ali, S. Srivastava, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman, M. M. Alam, *Saudi Pharm. J.* **21** (2013) 1-12.
4. P. Friedländer, *Chem. Ber.* **15** (1882) 2572-2575
5. A. R. Katritzky, C. W. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 2, 1984., str. 317.
6. R. S. Hosmane, J. F. Liebman, *Structural Chemistry* **20** (2009) 693-697.
7. *On the basicity of conjugated nitrogen heterocycles in different media*, [http://fulir.irb.hr/4893/1/Heterocycles\\_Manuscript.pdf](http://fulir.irb.hr/4893/1/Heterocycles_Manuscript.pdf) (datum pristupa: 23. lipnja 2021.)
8. M. Kulka, R. F. K. Manske, *Can. J. Chem.* **30** (1952) 720-724.
9. A. R. Katritzky, E. F. V. Scriven, S. Majumder, R. G. Akhmedova, A. V. Vakulenko, N. G. Akhmedov, R. Murugan, K. A. Abboud, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 538-540.
10. J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*, Wiley, 2010., str. 177.-203.
11. M. Gordon, H. J. Hamilton, C. Adkins, J. Hay, D. E. Pearson, *J. Heterocycl. Chem.* **4** (1967) 410.
12. J. Chen, T. Wang, Y. Liu, T. Wang, A. Lin, H. Yao, J. Xu, *Org. Chem. Front.* **4** (2017) 622-626.
13. U. Dutta, A. Deb, D. W. Lupton, D. Maiti, *Chem. Commun.* **51** (2015) 17744-17745
14. X. Chen, X. Cui, Y. Wu, *Org. Lett.* **18** (15) (2016) 2411-2414.
15. S. Deshpande, B. Kuppast, *Med. Chem.* **6** (2016) 1-4.
16. H. C. van derPlas, *Croat. Chem. Acta* **59** (1986) 33-49
17. I. Akira, S. Michio, T. Yojiro, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **27** (1954) 430-432.
18. M. I. Andersson, A. P. McGowan, *J. Antimicrob. Chemother.* **51** (2003) 1
19. S. Heeb, M. P. Fletcher, S. R. Chhabra, S. P. Diggle, P. Williams, M. Cámara, *FEMS Microbiol. Rev.* **35** (2011) 247-274.
20. J. J. Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Reaction Mechanisms, Third Edition*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006., str. 238.-239.

21. C. S. Jia, Z. Zhang, S. J. Tu, G. W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **4** (2006) 104-110
22. P. Friedländer, C. F. Gohring, *Chem. Ber* **16** (1883) 1833-1839
23. J. Marco-Contelles, E. Pe´rez-Mayoral, A. Samadi, M. do Carmo Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **109** (2009) 2652–2671
24. B. D. Foy, R. A. Smudde, W. F. Wood, *J. Chem. Educ.* **70** (1993) 322
25. C. Zhang, C. Kanta De, D. Seidel, *Org. Synth.* **89** (2012) 274
26. E. B. Fleischer, E. Klem, *Inorg. Chem.* **4** (1965) 637–642
27. N. Rožić, *Mehanokemijska sinteza bakrovih tereftalata i njihova primjena kao katalizatora u Friedländerovoj reakciji*, Diplomski rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2021, str. 16.
28. A. Shaabani, E. Soleimani, Z. Badri, *Synth. Commun.* **37** (2007) 629–635.
29. Q. Shen, L. Wang, J. Yu, M. Liu, J. Qiu, L. Fang, F. Guo, J. Tang, *Synthesis* **44** (2012) 389-392.
30. J. Wu, H.-G. Xia, K. Gao, *Org. Biomol. Chem.* **4** (2006) 126-129.
31. Y. Hsiao, N. R. Rivera, N. Yasuda, D. L. Hughes, P. J. Reider, *Org. Lett.* **3** (2011) 1101–1103.
32. E. Martino, S. Della Volpe, E. Terribile, E. Benetti, M. Sakaj, A. Centamore, A. Sala, S. Collina, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **27** (2017) 701–707.
33. U. A. Kshirsagar, *Org. Biomol. Chem.* **13** (2015) 9336-9352.
34. A. Weyesa, E. Mulugeta, *RSC Adv.* **10** (2020) 20784-20793.
35. K. Balamurugan, V. Jeyachandran, S. Perumal, T. H. Manjashetty, P. Yogeewari, D. Sriram, *Eur. J. Med. Chem.* **45** (2010) 682-688.
36. J. J. Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009., str. 131.-132.