

Priprava i karakterizacija novih derivata indola kao potencijalnih agensa antifungalnog djelovanja

Božičević, Sven

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:240755>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Sven Božičević

ZAVRŠNI RAD

Zagreb, rujan 2023.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Sven Božičević

**PRIPRAVA I KARAKTERIZACIJA NOVIH
DERIVATA INDOLA KAO POTENCIJALNIH
AGENSA ANTIFUNGALNOG DJELOVANJA**

Završni rad

Voditelji rada: doc. dr. sc. Dragana Vuk

Članovi ispitnog povjerenstva:

Doc.dr.sc. Dragana Vuk

Dr.sc. Ida Boček Pavlinac

Prof.dr.sc. Danijela Ašperger

Zagreb, rujan 2023.

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za organsku kemiju na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Dragani Vuk na predloženoj temi, stručnom vodstvu, savjetima, pruženom povjerenju i velikoj strpljivosti tokom izrade ovog rada. Hvala Vam na prenesenom znanju, velikodušnoj pomoći i prijateljskom odnosu tokom istraživačkog rada u laboratoriju.

Zahvaljujem mag. appl. chem. Vilmi Lovrinčević na brojnim savjetima i stručnom vodstvu tijekom rada u laboratoriju.

Zahvaljujem i svim članovima obitelji, rodbini i prijateljima koji su mi cijelim putem bili velika podrška.

SAŽETAK

Cilj ovog rada je funkcionalizirati i spektroskopski okarakterizirati nove indolske derivate. Sinteze novih produkata provedene su Wittigovom reakcijom, aldolnom kondenzacijom, redukcijom i Williamsovom sintezom etera, pri čemu su se sve reakcije, osim aldolne kondenzacije, pokazale uspješnima.

Ključne riječi: indol, Wittigova reakcija, aldolna kondenzacija, redukcija, sinteza etera

SUMMARY:

The aim of this work is to functionalize and spectroscopically characterize new indole derivatives. Syntheses of new products were carried out by Wittig reaction, aldol condensation, reduction and Williams ether synthesis, where all reactions, except aldol condensation, proved to be successful.

Key words: indole, Wittig reaction, aldol condensation, reduction, ether synthesis

SADRŽAJ

1. Uvod.....	1
2. Opći dio.....	2
2.1. Heterociklički spojevi.....	3
2.2. Indoli.....	3
2.3. Sinteza indola.....	4
2.3.1. Fischerova sinteza.....	5
2.3.2. Madelungova sinteza.....	7
2.3.3. Reissertova sinteza.....	8
2.3.4. Bartoli sinteza.....	8
2.3.5. Nenitzescu sinteza.....	9
2.3.6. Bischerova sinteza.....	9
2.4. Reaktivnost indola.....	11
2.4.1. Elektrofilne supstitucije indola.....	11
2.4.1.1. Nitriranje.....	12
2.4.1.2. Aciliranje i alkiliranje.....	13
2.4.1.3. Mannich reakcija.....	14
2.4.2. Reakcije s aldehidima i ketonima.....	15
2.4.3. Reakcije s oksidacijskim reagensima.....	15
2.4.4. Reakcije s reducirajućim reagensima.....	16
2.4.5. Reakcije nukleofilne supstitucije.....	16
2.4.6. Reakcije s bazama.....	17
2.5. Biološki značaj indola.....	18
2.5.1. Indoli s protu-djelovanjem.....	18

2.5.2. Indoli u medicini.....	19
2.6. Multikomponentne reakcije (MCR).....	19
3. Rezultati i rasprava.....	20
3.1. Wittigova reakcija.....	21
3.1.1. Mehanizam reakcije.....	21
3.1.1.1. Priprava fosforovog ilida.....	22
3.1.2. Sinteza spojeva 12 i 15	23
3.2. Aldolna kondenzacija.....	26
3.2.1. Reakcija aldolne kondenzacije.....	27
3.3. Redukcija.....	28
3.3.1. Redoks reakcije.....	28
3.3.2. Redukcijsko sredstvo.....	28
3.3.3. Redukcija u organskoj kemiji.....	29
3.3.4. Poznati reducensi u organskoj kemiji.....	30
3.3.5. Reakcija redukcije.....	30
3.4. Eteri.....	32
3.4.1. Sinteza etera.....	32
3.4.2. Sinteza etera 20	33
4. Eksperimentalni dio.....	34
5. Zaključak.....	38
6. Literatura.....	40

1.UVOD

Indigo je plavi pigment koji se dobiva iz lišća biljke *Indigofera tinctoria* koja se najviše pronalazi u Aziji, preciznije u Indiji. Riječ „indol“ je nastala spajanjem riječi *indigo* i lat. riječi *oleum* što znači ulje obzirom da se prvobitni način dobivanja indola zasnivao na reakciji indiga u ulju.

Aldolf Baeyer 1886. godine prvi uspijeva izolirati indol reakcijom pirolize oksindola koji se dobiva kemijskim raspadom indola i cinkove prašine, a u današnje vrijeme se za komercijalnu uporabu dobiva iz katrana.

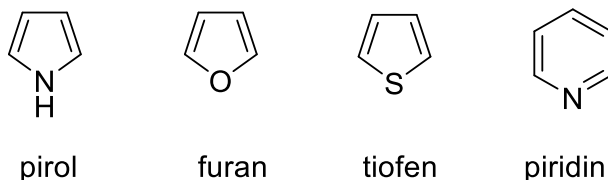
Indole i indolske derivate možemo pronaći kao sastavni dio biološki važnih spojeva kao i brojnih biokemijskih reakcija. Pronalazimo ih kao antioksidanse, diuretike, sastavni dio anti-HIV i tumorskih terapija, antimikrobni agensi, kardiovaskularni inhibitori kao i mnoge druge skupine. Jedan od poznatijih spojeva s indolskom jezgrom je neurotransmiter serotonin i lijek za migrenu sumatriptan.

Osim u medicinske, indole i njihove derivate koristimo kao polazne kemikalije u proizvodnji boja, lakova i industrijskih pigmenata. Koriste se u agronomiji kao hormoni koji poboljšavaju rast biljaka iako se prirodno nalaze i u mladim izdancima. Tijekom brojnih istraživanja, otkriveno je da pojedini derivati indola imaju i antifungalno djelovanje

2. Opći dio

2.1. Heterociklički spojevi

Heterociklički spojevi su svi organski ciklički spojevi koji uz atome ugljika i vodika u prstenu imaju atome drugih elemenata². Kao heterogene atome uglavnom nalazimo dušik, kisik i sumpor. Mogu biti peteročlani (tiofen, furan i pirol), šesteročlani (piridin) (Slika 1.) ili kondenzirani heteroatomski spojevi (indol, kinolin).

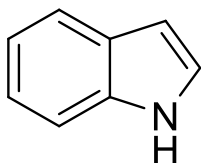


Slika 1. Peteročlani i šesteročlani predstavnici skupina

Heterociklički spojevi imaju vrlo izraženu ulogu u prirodni i prirodnim procesima kao i u industrijskoj primjeni.

2.2. Indol

Kemija indola (Slika 2.) se značajnije počela proučavati primjenom boje indigo. Indol, je kondenzirani heterociklički prsten koji se sastoji od kondenzirane benzenske jezgre i pirolskog prstena. Indol je elektronima bogat aromatski spoj slijedeći Huckleovo pravilo obzirom da se elektronski omotač sastoji od 10 π elektrona raspodijeljenih preko devet atoma. Svaki ugljikov atom je sp^2 hibridiziran i sadrži po jednu nebridiziranu p-orbitalu. Preklapanje p-orbitala tvori π veze koje sadržavaju 10 slobodnih elektrona: 8 elektrona ugljikovih atoma i 2 slobodna elektrona dušika.³



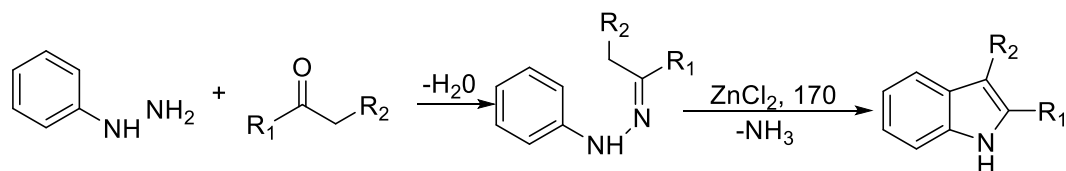
Slika 2. Indol

2.3.Sinteza indola

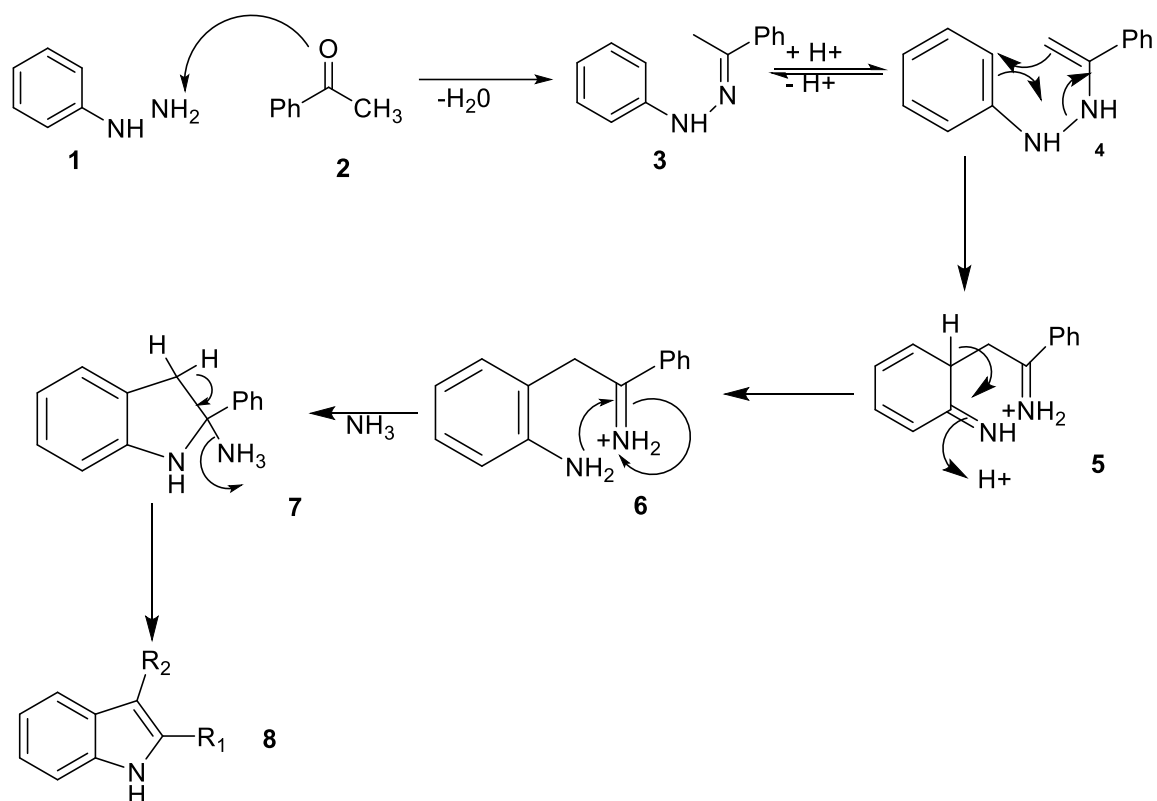
Indoli se najčešće pripremaju iz necikličkih prekursora reakcijom ciklizacije na pogodno supstituiranom benzenskom prstenu. Indoli se mogu dobiti iz pirola konstrukcijom homocikličkog aromatskog prstena ili iz indolina dehidrogeizacijom.⁵

2.3.1.Fischerova sinteza indola

Emile Fischer 1983. otkriva najprimjenjeniji način sinteze indola (Shema 1). Sinteza uključuje ciklizaciju fenilhidrazina **1** i reagensa poput ketona, aldehida, keto-kiselina ili keto-estera **2** u prisutnosti Lewisove ($ZnCl_2, PCl_3$) ili protononske (HCl, H_2SO_4) kiseline uslijed djelovanja toplote¹. Prema mehanizmu, kisik iz karbonilne skupine privlači atome dušika amina čime se vežu međusobno na atomu dušika. Nastala molekula **3** ima svoju rezonancijsku strukturu **4**. Preko spoja **4**, odvija se prijelaz elektrona te se formira nova C-C veza što je analogija s Claisenovim pregrađivanjem aril-alil-etera. Daljnjim preklapanjem nastaje benzenski prsten, a privlačenjem naboja NH_2^+ skupine i premještanjem elektrona, zatvara se piridinski prsten **6**. U reakciji se gubi nearomatski dušik kao amonijak **7** te nastali indol **8** je 2- ili 3-disupstituiran. Elektron-donirajuće skupine na benzenskom prstenu povećavaju udio ciklizacije, dok elektroni odvlačeće skupine smanjuju. Nesimetrični ketoni daju smjesu indolskih produkata¹.



Shema 1A. Fischerova sinteza indola



Shema 1B. Mehanizam Fischerove sinteze indola

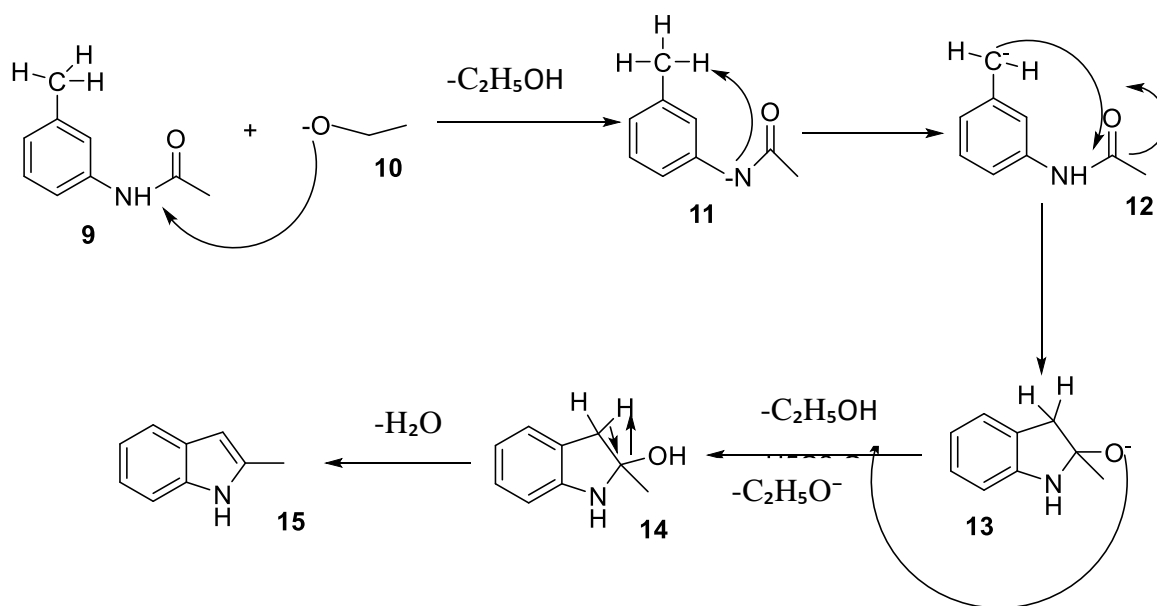
Indolizacija se može povesti i termički na temperaturama do 110 °C, pri čemu u prvom koraku nastaje en-hidrazin. Reakcija tautometrije u kiselu kataliziranoj pretvara imin u enamini vrlo brzo obzirom da se dušik protonizira.

Za Fischerovu sintezu, potrebne su međutim i više temperature i prijenos protona s otapala, najčešće glicerola. Ako se koristi *N*-trifluoracetil-en-hidrazin, reakcija se može provesti i na temperaturi pri 65°C.

Posebnost sinteze je sinteza indola koja ne zahtjeva sintezu arilhidrazona počevši od aldehida ili ketona.

2.3.2. Madelungova sinteza

Madelungova sinteza indola je bazno katalizirana ciklizacija pod vrlo jakim reakcijskim uvjetima pri temperaturi 250-300°C¹ (Shema 2), kako bi se postigla kondenzacija između dva slabo reaktivna spoja *ortho*-acilamina i metila. Mehanizam reakcije počinje napadom etoksidnog iona **10** na spoj **9**, pri čemu etoksidni ion uzima atom vodika vezan na dušik. Nastali negativni naboj na atomu dušika na molekuli **11** remeti elektronski naboj molekule uzimajući jedan atom vodika iz metilne skupine, obzirom da je dušik elektronegativniji od atoma ugljika metilne skupine. Time ugljik postaje negativno nabijen i pokreće ciklizaciju zatvaranjem prstena na karbonilnom atomu ugljika **12**. Nastaloj molekuli **13** obzirom da je kisik izgubio jednu vezu i postao negativno nabijen, dodaje se etilni alkohol kojem kisik napada atom H iz hidroksidne skupine. Daljnja reakcija ide do gubitka vode iz molekule **14** spajanjem hidroksidne skupine i jednog atoma H susjednog ugljikovog atoma. Kao posljedica gubitka vode i preklapanjem orbitala, nastaje nova dvostruka veza molekule **15**.



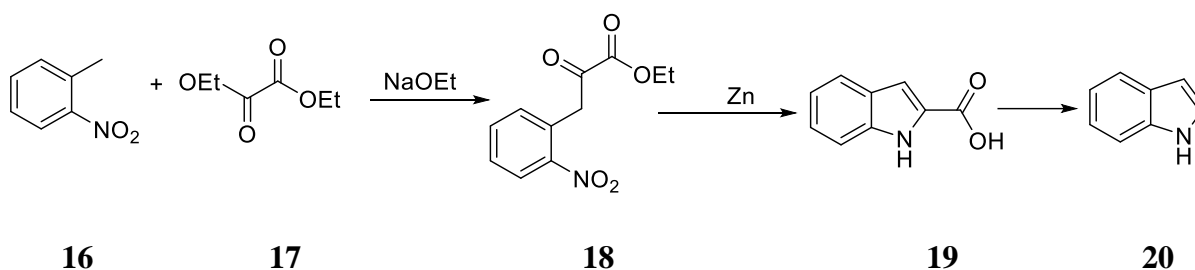
Shema 2. Mehanizam Madelungove sinteze indola

Uzima se pretpostavka prilikom sinteze da reakcijski spojevi na sebi nemaju druge osjetljive skupine. U današnje vrijeme, koriste se blaži uvjeti reakcije te se koristi alkil-litij kao baza.¹

2.3.3. Reissertova sinteza

Reissertova sinteza se provodi u više koraka. U prvom koraku se kondenzira *o*-nitrotoluen **16** u prisutnosti baze i oksalata **17** kako bi se dobio *o*-nitrofenolpiruvatski ester **18**. U daljnjem koraku se nitro skupina reducira pomoću Zn u amino i ciklizira se u indol-2-karboksilnu kiselinu **19**. U zadnjem koraku, karboksilna skupina se eliminira zagrijavanjem spoja **20**.¹

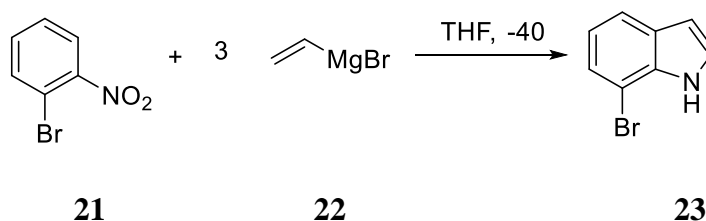
Kiselost metilne skupine na *ortho* položaju benzenskog prstena dovodi do kondenzacije s oksalatom, a na kraju i do redukcije nitro skupine u amino skupinu.



Shema 3. Prikaz slijeda Reissertove sinteze

2.3.4. Bartoli sinteza

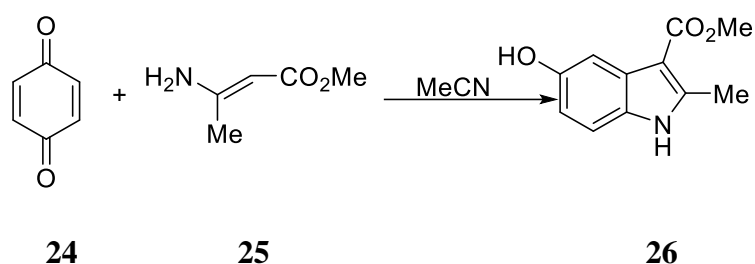
Vrlo efikasna i pristupačna sinteza indola u kojoj *ortho* supstituirani nitrobenzen **21** reagira s 3 mola Grinardovog reagensa vinilmagnezij-bromida **22** (Shema 4). U nastalom 7-supstituiranom indolu **23**, nitro skupina se reducirala u amino skupinu te su formirane 2 nove veze kako bi se dobio piridinski prsten. Sintezi najbolje pogoduju „veliki“ supstituenti kao što je brom, klor, jod jer oni nitro skupinu čine nepolarnom, a prsten više aromatiziranim⁵. U slučaju da reaktant nije *ortho* supstituiran, reakcija se ne može provesti.



Shema 4. Reakcija Bartoli sinteza

2.3.5. Nenitzescu sinteza

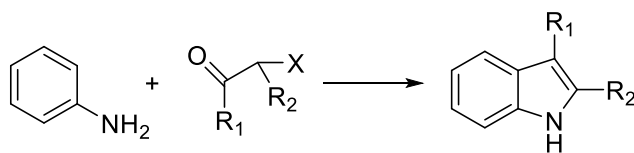
Direktna sinteza kojom nastaje 5-hidroksindol **26** (Shema 5). U reakciji sudjeluju 1,4-benzokinon **24** koji se kondenzira s β -nezasićeni karbonilom **25** te se ciklizira u prsten tvoreći 2 nove veze, poput molekule **26**. Sam mehanizam sinteze još je dijelom neobjašnjem.¹



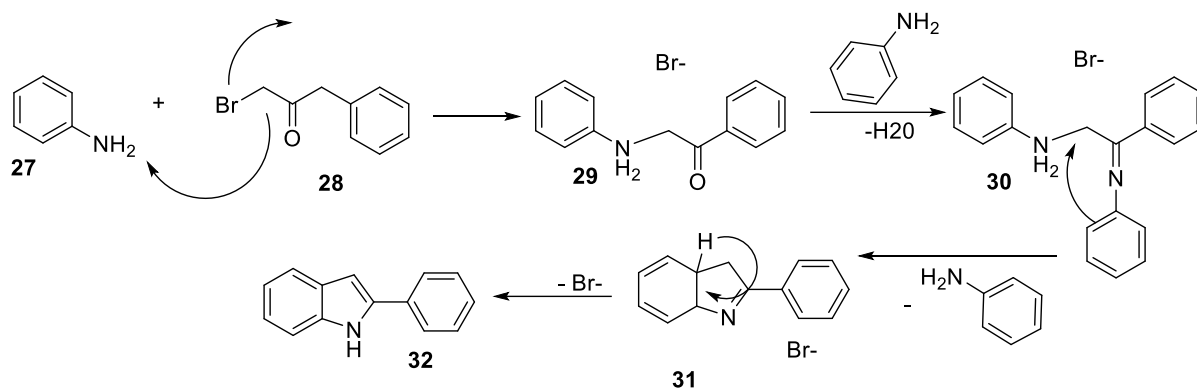
Shema 5. Nenitzescu sinteza

2.3.6. Bischerova sinteza

Bischerova sinteza iz 1892. godine je sinteza kojom se dobiva 2-arilindol (Shema 6A). Reakcija se odvija između suviška anilina **27** i 2-halo-ketona **28** (α -brom-acetofenon) (Shema 6B). U prvom stupnju odvija se nukleofilna supstitucija izlaskom broma i formiranja spoja **29**. Obzirom da se dodaje anilin u suvišku, reakcija nadalje iskorištava anilin koji se veže na molekulu **30** na mjestu vezanog kisika, koji napušta molekulu vežući na sebe atome vodika iz anilina kao voda. Spoj **31** nadalje ciklizira, uz izlazak anilina i rearomatiziranja intermedijera **5**, te izlaska broma.⁵



Shema 6A. Bischerova sinteza



Shema 6B. *Mehanizam Bischerove sinteze indola*

2.4. Reaktivnost indola

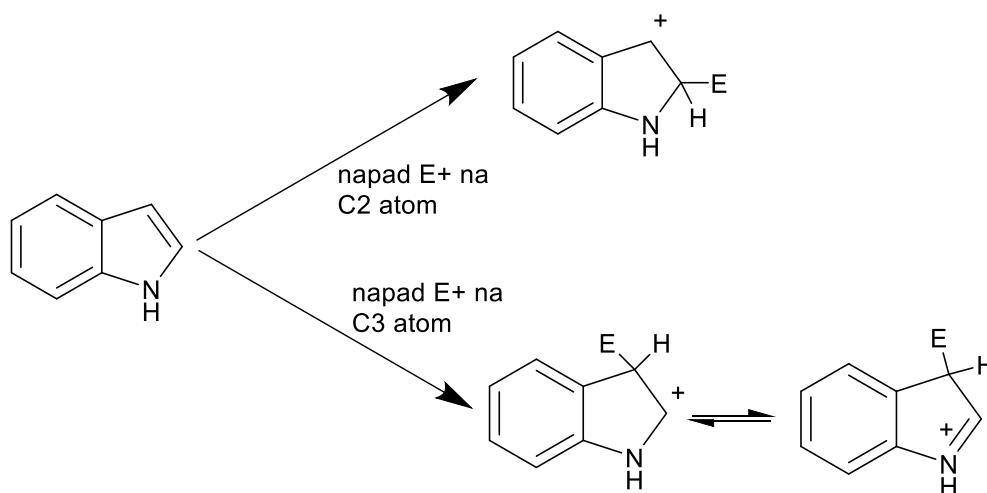
Kako je već i ranije spomenuto, indoli su elektronima vrlo bogati spojevi. Benzenski prsten sam po sebi je vrlo nereaktivan, pri čemu je nosioc reakcija piridinski prsten koji je bogatiji elektronima u odnosu na benzenski.⁴

Laka dostupnost elektrona u elektronskom omotaču indolima omogućuje laku oksidaciju na piridinskom prstenu. Redukcija ovisi o mediju u kojem se indol nalazi. U kiselom mediju, reducira se benzinski prsten.

Indoli koji na C3 atomu imaju neku od odlazećih skupina, podložni su vrlo lakim reakcijama supstitucije čime dolazi do stabilizacije pozitivnog naboja atoma dušika.

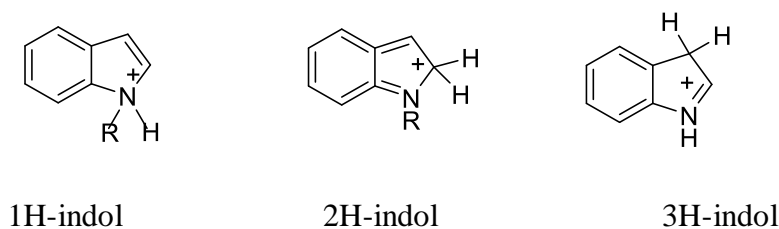
2.4.1. Elektrofилne supstitucije indola

Najčešće reakcije indola su elektrofилne supstitucije (Shema 7) na C3 atomu. Ukoliko je pozicija C3 zauzeta, reakcija će se odvijati na C2. Gledajući rezonancijske strukture karbokationa, vidljivo je da reakciji i stabilnosti najviše odgovara položaj C3, obzirom da C2 se narušava delokaliziranost elektrona, a time i aromatski karakter spoja. (Shema 7)⁶



Shema 7. Elektrofилne supstitucije C2 vs. C3

Obzirom da je indol vrlo slaba baza ($pK_a = -3,5$) atom dušika se vrlo lako protonira i u vodi. Po NMR spektru, lako se može detektirati 3H-indolski kation, a mogući razlog je veća stabilnost i bolje svojstvo aromatskog spoja s delokaliziranošću elektrona preko atoma dušika i α -ugljika.¹ (Shema 8)

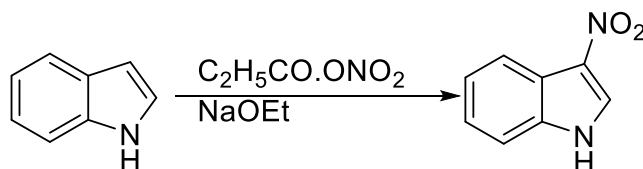


Shema 8. Rezonancijske strukture indola

U reakciji s jakim bazama, atom vodika na dušiku se gubi formirajući indolske anione. Ako se indolski anion nađe u blizini alkalijskog metala, stvaraju se soli izrazitog ionskog karaktera veze. Nastale soli reagiraju s elektrofilnim reagensima pri čemu se na atomu dušika otvara put za reakcije N-alkiliranja ili N-aciliranja. Reakcije su u ovom slučaju većinom C2 orijentirane kao posljedica jake elektronegativnosti heteroatoma.

2.4.1.1. Nitriranje

Reakcija nitriranja se uobičajeno provodi koristeći reagens smjese HNO_3 i H_2SO_4 , što dovodi do kiselokatalizirajućeg procesa polimerizacije indola (Shema 9). Kako je polimerizacija nepoželjna, koriste se manje agresivni reagensi kao što su benzilni nitrat i etilni nitrat¹.



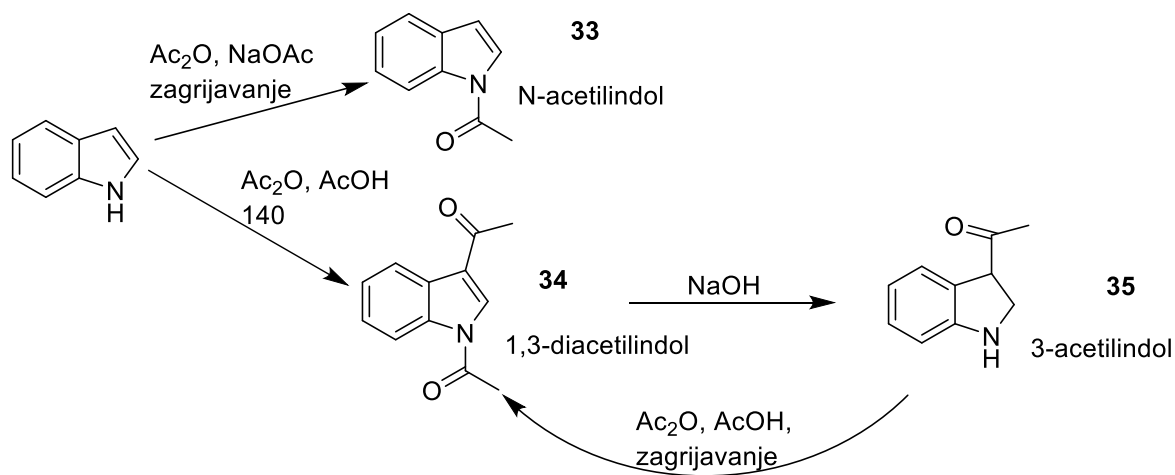
Shema 9. Nitriranje indola

U slučaj 2-metilindola i bezilnitrata nastaje i 3-nitro derivat, dok nitriranje u jako kiselim uvjetima daje i C5-NO₂. Objašnjenje se temelji na pretpostavci da jako kiseli uvjeti piridinski prsten deaktiviraju što dovodi do nemogućnosti reakcije na prstenu.⁶

2.4.1.2. Aciliranje i alkiliranje

Indoli u reakcijama aciliranja reagiraju s anhidridom octene kiseline u octenoj kiselini pri temperaturama višim od 140°C. Kao produkt reakcije nastaje 1,3-diacetilindol **33**, pri čemu se aciliranje odvija na C3 poziciji spoja **32**. Pokazalo se kako N-acilirani produkt **32** pokazuje inertnost pri pretvorbi u 1,3-diacetoindol **33**, dok se 3-acetilindol **34** vrlo lako prevodi u 1,3-diacetilindol (Shema 10)¹.

N-acil indoli su jednostavniji za hidolizu s NaOH nego obični amini. Ta reaktivnost je posljedica puno slabije rezonancije atoma dušika i karbonilne skupine što čini indol elektrofilnijom. Kao posljedica, indolski anion se smatra boljom odlazećom skupinom nego amin.



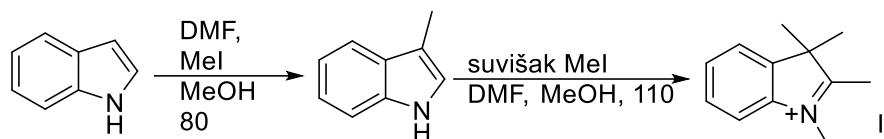
Shema 10. Aciliranje indola

Aciliranje indola s Lewisovim bazama kao katalizatorima se ne preporuča zbog mogućnosti oligomerizacije. Kako bi se to spriječilo, indolu se najprije dodaje tionil-klorid, a zatim anhidrid.⁵

Indoli pri sobnoj temperaturi ne mogu reagirati s alkil-halogenidima. Međutim, mogu samoinicijativno reagirati s metil-jodidom već pri 80°C dajući 3-metilindol (Shema 11). Povećavanjem temperature, uz metil-jodid u suvišku može nastati 1,2,3,3,-tetrametilindol-

jodid¹. Reakcije na C3 s elektrofilnim reagensima kao produkte mogu dati alilne ili benzilne indole pri blagim uvjetima (Shema 11.).

Indoli reagiraju s epoksidima u prisutnosti Lewisove baze, pri čemu dolazi do otvaranja epoksidnog prstena. Pri visokom tlaku, fenolboronska kiselina i iterbijev triflat koriste se kao katalizatori.

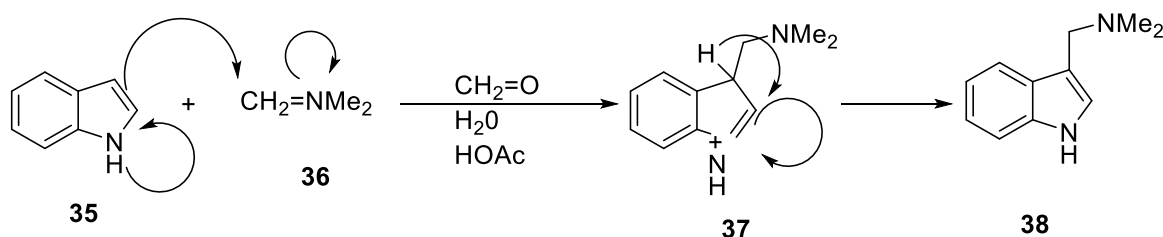


Shema 11. Alkiliranje indola

2.4.1.3. Mannich reakcija

Mannichova sinteza indola je reakcija smjese formaldehida i dimetilamina pri 0°C pri neutralnim uvjetima pri čemu se dobiva N-supstituirani indol. N-supstituirani indol nastaje ako se smanjuje ravnotežna koncentracija indolskog aniona ili kao posljedica reverzibilne reakcije, kojom slijedi gubitak protona. Ako se promijene reakcijski uvjeti povećanjem temperature i zakiseljavanjem octenom kiselinom, N-supstituirani derivat 3 prelazi u termodinamički stabilniji produkt 3-dimetilaminometil-indol, gramin **38** (Shema 12). Gramin se koristi kao intermedijer za dobivanje raznih 3-supstituiranih indola.¹

Mehanizam formiranja gramina započinje reakcijom indola **35** s dimetilmetilenom **36**. Područje dvostruke veze piridinskog prstena indola privlači atom ugljika iz spoja **36** čime se naboj s dvostruke veze molekule **36** seli unutar iste molekule na atom N. Također, pomiču se i elektroni iz indolske N-H veze, dajući novu dvostruku vezu. Molekuli **37** atom H ugljikovog atoma na koji je vezan dimetilmetilen zbog steričkih smetnji preklapa se u novu, dvostuku vezu. Rezonancijom se dalje prenosi elektron na N⁺ pri čemu se puni valentna ljuska N. Kao konačni produkt nastaje gramin **38**.



Shema 12. Dobivanje gramina

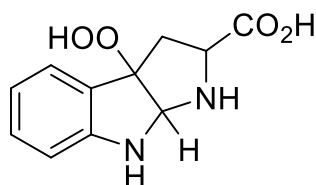
U mineralno-kiselo kataliziranoj „dimerizaciji“ indola, indol reagira s protoniranim indolom, iminijevim ionom poznat kao Eschenmonserova sol ($\text{Me}_2\text{N}^+=\text{CH}_2\text{I}$), kojim je moguće reakciju provesti i u nepolarnim otapalima.⁵

2.4.1.4. Reakcije s aldehidima i ketonima

Indoli reagiraju s aldehidima i ketonima u kiselo kataliziranim uvjetima, pri čemu nastaju produkti indol-3-karbioli, koji se nisu mogli izolirati, a produkti nastali iz aromatskih aldehida su izolirani samo u nekim slučajevima. Reakcijom 2-metilindol s acetonom u bezvodnim uvjetima nastaju jednostavne soli. Mezomerične i jako obojene katione daje reakcija indola s 4-dimetilaminobezaldehidom.⁵

2.4.2 Reakcije s oksidacijskim reagensima

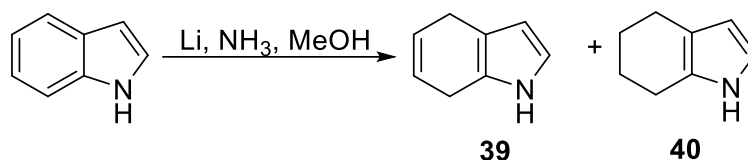
Reakcija autooksidacije se javlja gotovo uvijek kod alkil-indola, primjerice 2,3-dietilindol daje lako izolirani 3-hidroksiindol. Općenito, reakcija autooksidacije daje smjesu produkata nastalih raspadom početnog hidroperoksida. Ako indol na sebi ima vezan lanac, koji je sposoban zatvoriti prsten pri nukleofilnoj adiciji, nastaje tročlani prsten koji se može izolirati.⁵ (Slika 3)



Slika 3. Tročlani prsten

2.4.3. Reakcije s reducirajućim reagensom

Indolski prsten se ne može reducirati s nukleofilnim reducensom poput LiAlH_4 ili NaBH_4 , ali litij ili tekući amonijak reduciraju benzenski prsten (Shema 13.). Nastaje smjesa produkata **39** i **40** u omjeru 3:1.



Shema 13. Reduciranje indola s litijem i amonijakom

Redukcija s litijem u prisutnosti trimetilsilicij-klorida prati reakcija rearomatizacije pri kojoj nastaje produkt 4-trimetilsilicijev indol, koristan intermedijer za sintezu 4-supstituiranih indola pri elektofilnim reakcijama supstitucije silicija.⁵

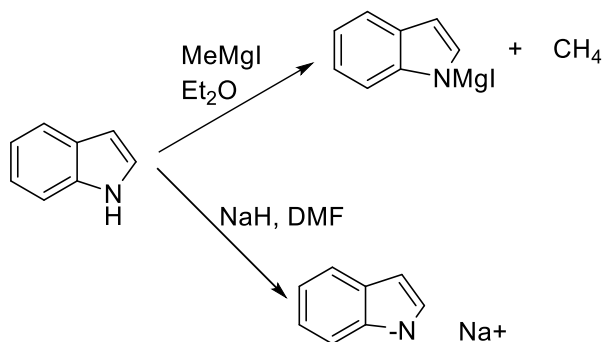
2.4.4. Reakcije nukleofilne supstitucije

Poput furana i pirola, indoli s N-supstituiranim benzenskim nitro-indolskim prstenom podliježu samo nekoliko reakcija nukleofilne supstitucije te većinom svaka reakcija ima specifične uvjete pri kojima se odvija. Reakcija zahtjeva dodatak stabilnog enolata pri čemu se kisik uklanja iz sulfoksida. Reakcija je vrlo C4 selektivna, čak i u prisutnosti 3-supstituenata indola.⁶

Reakcije koje se najčešće odvijaju su zamjena atoma H α i γ piridinskog N atoma pri snažnim ili dugotrajnim reakcijsim uvjetima.⁵

2.4.5. Reakcije s bazama

Poput pirola, N-atom daje indolima bazična svojstva ($pK=16,2$), radi čega svaki dodatak jake baze rezultira konverzijom N-nesupstituiranog indola u odgovarajući anion. (Shema 14.)



Shema 14. Reakcija s jakom bazom

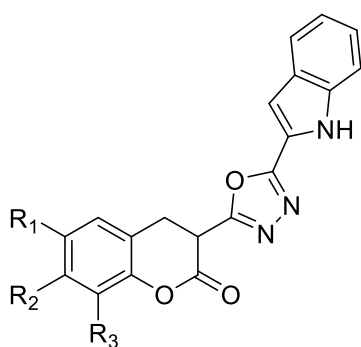
Indolski anion ima dvije mezomerične strukture kod kojih se negativan naboj nalazi ili na atomu dušika ili na β -atomu ugljika. Elektron-odvlačeće skupine povećavaju kiselost na β -atomu C što dovodi do okolno uvjetovanog nukleofilnog ponašanja indola.⁵ Okolno uvjetovano ponašanje ovisi o metalu, polarnosti otapala i prirodni elektrofila. Pokazalo se da natrijevi, fosforovi i Grinardovi spojevi reagiraju više na N atomu, dok magnezijevi spojevi reagiraju na C3.

2.5. Biološki značaj indola

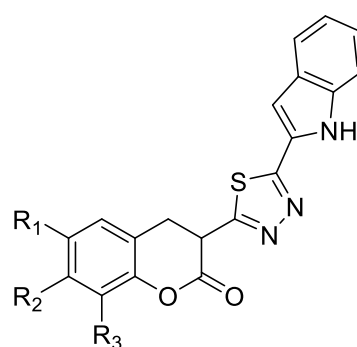
Indol i indolski derivati imaju nezamjenjivu ulogu u kemiji dušikovih heterocikličkih spojeva. Pronalazimo ih u širokom spektru biološki važnih spojeva kao i bioloških procesa.

2.5.1. Indoli s protu-djelovanjem

Deokar i suradnici, kao antimikrobni agens, najčešće protiv bakterija *Salmonella typhi* i *Echerichia coli* su sintetizirali oxadiazino (Slika 4.) i thiadiazinoindol (Slika 6.). Također se pokazalo da dva navedena indola imaju i antifugalno djelovanje na gljivice *Candida albicans* i *Aspergillus niger*.⁷

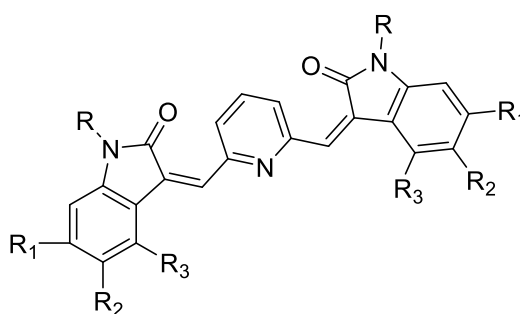


Slika 4. Oxadiazino



Slika 5. Thiadiazinoindol

Andrei i suradnici proučavali su utjecaj indola sastavljenih od piridinskog i piperazinskog prstena između dva indolska prstena. Zaključak je da indol s piridinskim prstenom (Slika 6.) ima veću aktivnost pri antitumorskim stanicama.⁸



Slika 6. Bis-indol s piridinskim prstenom

Hong i suradnici otkrili su da triciklički i četverociklički indoli imaju antikancerogeno djelovanje na nazofaringealni karcinom i karcinom želučane ovojnice.⁹

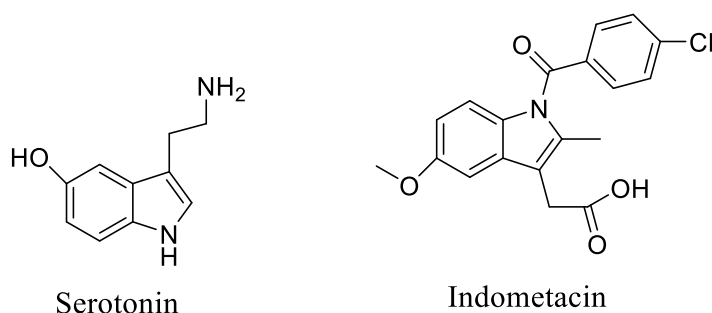
2.5.2. Indoli u medicini

Serotonin je monoaminski neurotransmiter kojeg nalazimo u probavnom traktu, krvnim zrnima i centralnom živčanom sustavu.

Vinblaston se koristi za liječenja karcinoma: Hodgkinov limfom, rak testisa, rak pluća i mjehura.

Indometacin se koristi kao lijek za snižavanje povišene tjelesne temperature, protiv boli i otekline.

Besipiridin se koristi kao terapija protiv Alzheimerove bolesti.



Slika 7. Neki od indola koji se koriste u medicini

2.6. Multikomponentne reakcije (MCR)

Multikomponentne reakcije su proces kojim se tri ili više lako dostupnih komponenata konvertira u produkt koji bi imao raznovrsnu biološku ulogu. Svrha procesa je razvoj sinteze koja štedi vrijeme, resurse i energiju.¹⁰

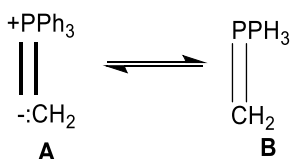
MCR pri sintezi derivata indola se vrlo intenzivno koristi. Prvi derivat indola koji se sintetizirao MCR-om, bio je 3-supstituirani etilindol-propionat, a sintetizirao ga je Yonemitsu¹¹ koristeći indol, Meldrumovu kiselinu i aldehide.

3. Rezultati i rasprava

3.1. Wittigova reakcija

Wittigova reakcija ime je dobila po njemačkom kemičaru Georgu Wittigu koji je i otkrio 1979. sintezu alkena iz aldehida ili ketona s fosforovim ilidom.

Rekacijski mehanizam se temelji na različim nabojima susjednih atoma fosforovog ilida pri čemu je bitna i rezonancija pozitivnog naboja na atomu fosfora i negativnog naboja na atomu ugljika (Shema 1.) Ugljik se ponaša kao kabanion te djeluje u reakciji kao nukleofil.¹²

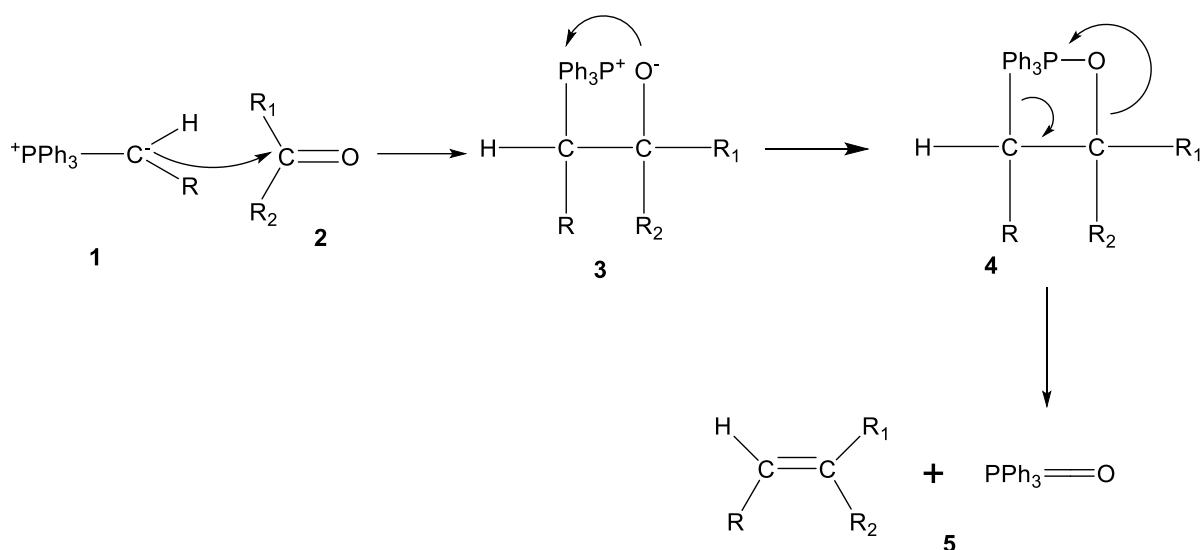


Shema 1. Rezonancija parcijalnih naboja

Smisao Wittigove reakcije je pretvaranje karbonilne skupine u novu C=C vezu na mjestu gdje ona prije nije ni postojala.¹³

3.1.1. Mehanizam reakcije

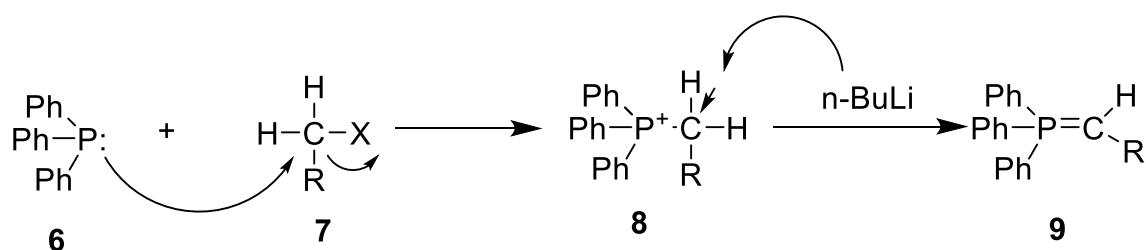
Na Shemi 2. prikazan je opći mehanizam Wittigove reakcije. Kako je već ranije poznato, karbonilni ugljik (uglik u vezi C=O) je izvrstan elektrofil koji reagira s nukleofilima (Grinardov reagens, organolitijevi spojevi, metalni hidridi). Iz toga slijedi da ugljik iz fosforovog ilida **1** s izraženijim parcijalnim nabojima (Shema 1. struktura **A**) nukleofilno napada karbonilni ugljik nekog aldehida ili ketona **2** čime nastaje C-C veza. Obzirom da je i dalje prisutan pozitivan naboj nad fosforovim atomom, a kisik je negativno nabijen, stvara se još jedna veza čime se zatvara četveročlani prsten **4**. Novonastali prsten je kratkoživi zbog jake nestabilnosti sustava. Događa se reverzibilna cikloadicija¹² čime se preklapaju suprotne veze dajući kao konačne produkte **5** alken i trifosforov oksid.



Shema 2. Mehanizam Wittigove reakcije

3.1.1.1. Priprema fosforovog ilida

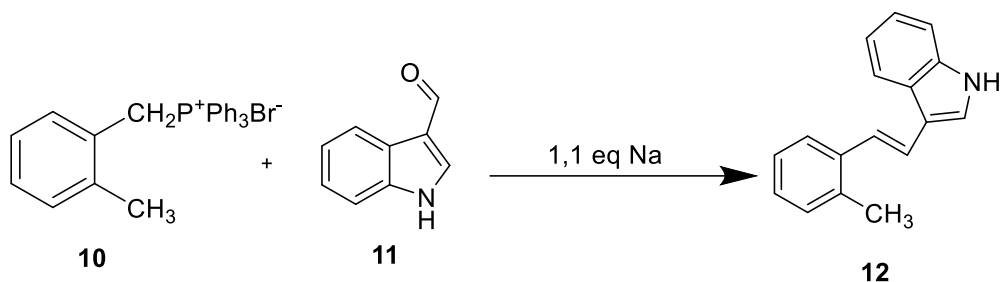
Priprema fosforovog ilida odvija se reakcijom nukleofila trifenilfosfina **6** i primarnog alkil-halogenida **7** S_N2 reakcijom.¹² Halogenid napušta molekulu te se stvara P-C veza u spoju **8**. Susjedna veza C-H atomu fosfora daje kiseli karakter te se može deprotonirati jakom bazom kao što je n-BuLi.¹³ Nakon što se deprotonira, stvara se negativan naboj na atomu ugljika koji s već postojećim pozitivnim nabojem na fosforu formira dvostuku vezu i ilid **9**. (Shema 3.)



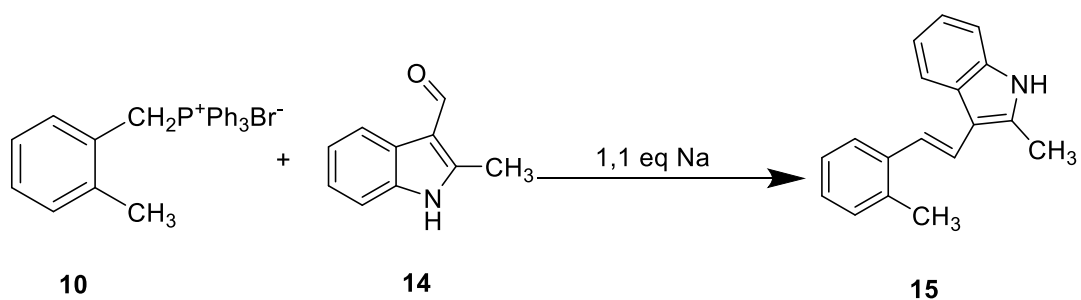
Shema 3. Priprava fosforovog ilida

3.1.2. Sinteza spojeva 12 i 15

Wittigovom reakcijom sintetizirani su spojevi **12** i **15**. Sinteze prikazane na Shemi 4. i 5 prikazuju reakciju fosfonijeve soli **10** s indolskim karbaldehidom **11** i **14**. U obje sinteze koristio se natrijev etoksid kao baza. Dobiveni spojevi **12** i **15** u potpunosti su okarakterizirani spektroskopskim metodama.

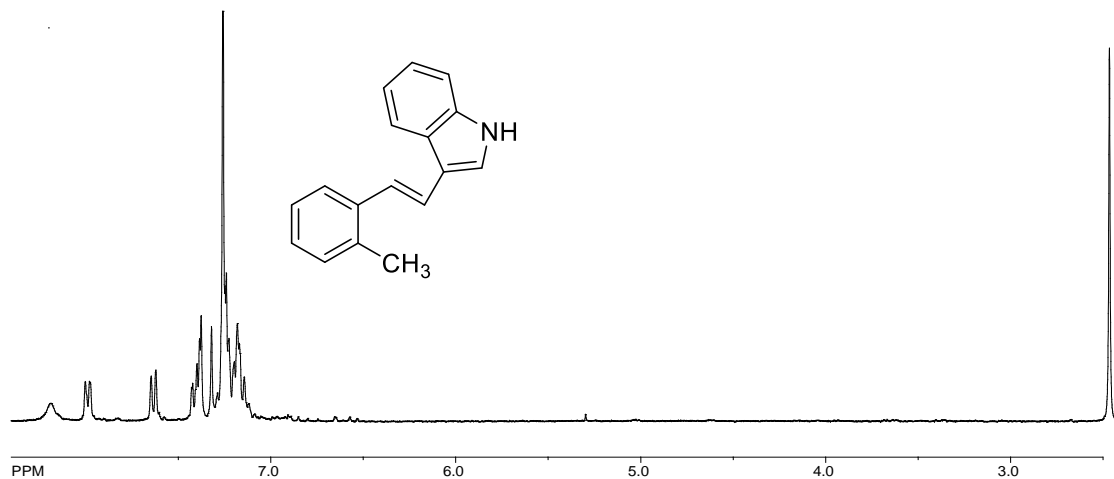


Shema 4. Wittigova reakcija sinteze spoja 12

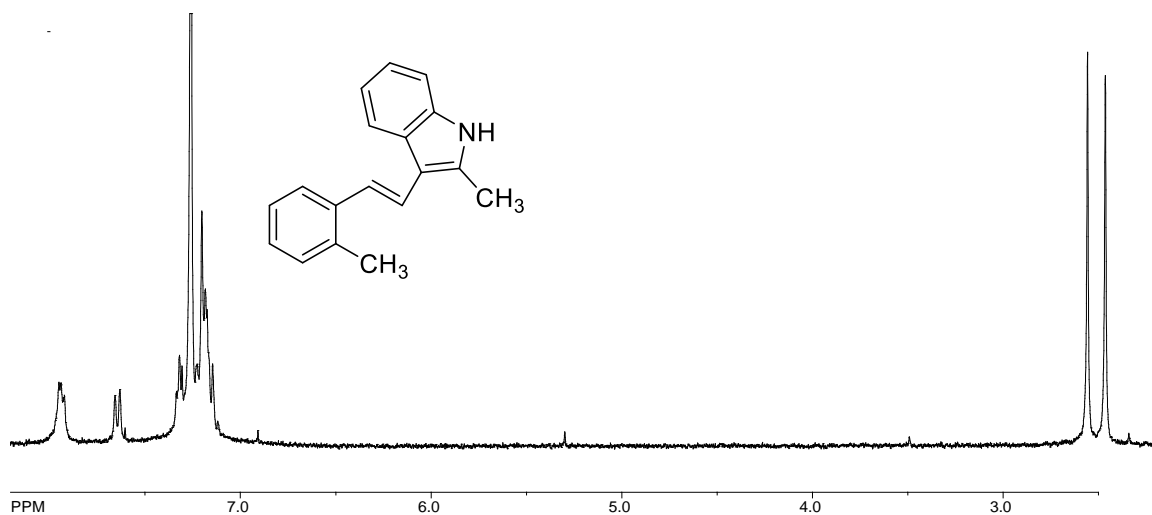


Shema 5. Wittigova reakcija sinteze spoja 15

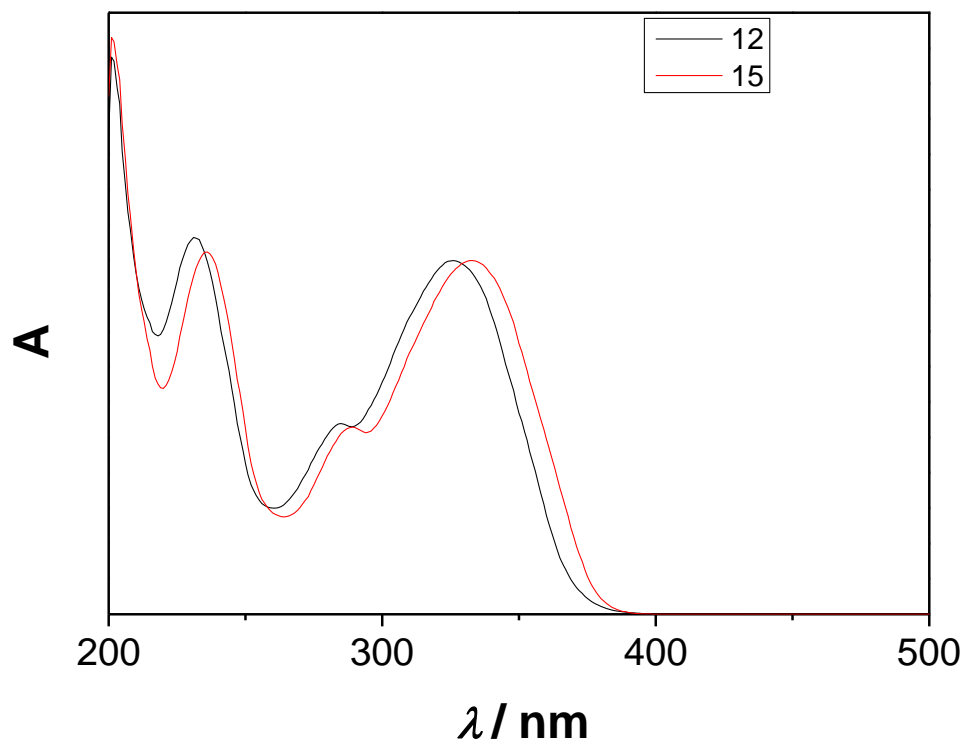
Na Slici 1 i Slici 2 prikazani su spektri indolskih derivata **12**. i **15**. U oba slučaja može se vidjeti odgovarajući broj aromatskih signala u području od 7,10 do 8,00 ppm. Metilna skupina ne supstituiranog derivata nalazi se na 2,47 ppm, dok u slučaju spoja 2 imamo dvije metilne skupine na 2,46 ppm i 2,56 ppm.



Slika 1. ¹H NMR spektar produkta 12



Slika 2. ¹H NMR spektar produkta 15



Slika 3. Normalizirani UV spektar spojeve **12** i **15** u etanolu

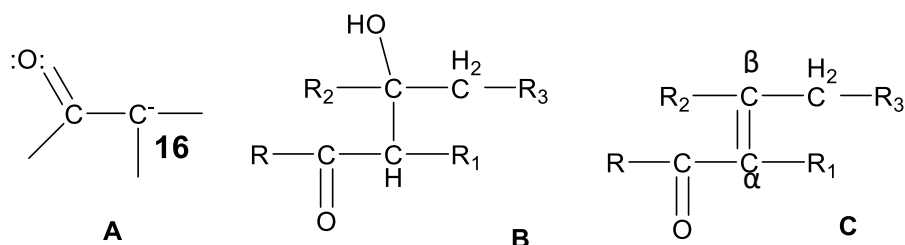
Na Slici 3. su prikazani normalizirani UV spektri za spojeve **12** i **15**. Oba spoja apsorbiraju u karakterističnom području od 200 do 400 nm s blagim batokromnim pomakom u slučaju spoja **15** uslijed supstituirane metilne skupine.

3.2. Aldolna kondenzacija

Aldolna kondenzacija je reakcija u kojoj reagira nastali enolat s ketonom ili aldehidom i time tvore kondenziranu strukturu.

Aldolna kondenzacija se ovisno na pH medija dijeli na bazičnu i kiselinsku. U bazičnoj sredini, aldolna kondenzacija je nuklofilna adicija enolatnog iona na drugu karbonilnu skupinu. Aldolna kondenzacija u kiselom mediju, nastali enolni međuprodukt je slabi nukleofil koji reagira s karbonilnom skupinom druge molekule.¹⁴

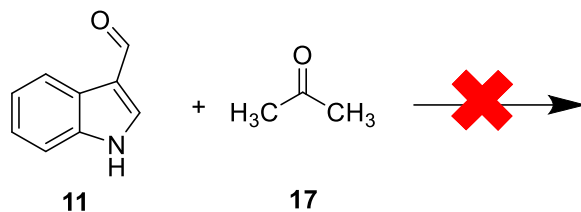
Mehanizam započinje se reakcijom α -supstitucije¹⁴. α -supstitucija je reakcija na α atomu ugljika, kojem se dodatkom jake baze uklanja vodikom atom te nastaje enolat (Slika 1A.). Nastali enolat nukleofilno se adira na aldehid ili keton, koji se veže sa svojim karbonilnim ugljikom na C atom označen s **16** u pri čemu nastaje alkosid. Dobiveni alkosid svojim negativnim nabojem na kisikovom atomu reagira s bazom, pri čemu kisik otima H^+ te nastaje aldolni produkt (Slika 1B.). Daljnjim zagrijavanjem tj. dehidriranjem aldola, nastaje α,β -nezasićeni aldehid ili keton (Slika 1C.)



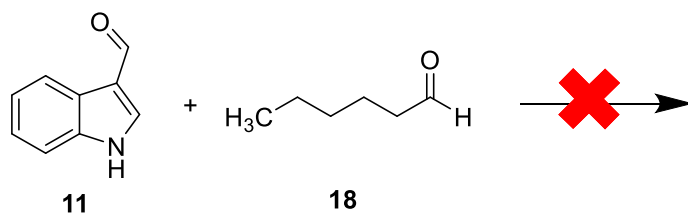
Slika 1. A-Enolatni ion, B-aldol, C-nezasićeni aldehid ili keton

3.2.1. Reakcija aldolne kondenzacije

U svrhu funkcionalizacije indolske jezgre karbaldehida **11**, pokušana je reakcija aldolne kondenzacije s acetonom **17** (Shema 6.) i heksanalom **18** (Shema 7.). Međutim, u obje reakcije se pokazalo da je indol nereaktivan te je izoliran u konačnici samo početni spoj.



Shema 6. Reakcija aldolne kondenzacije s acetonom



Shema 7. Reakcija aldolne kondenzacije s heksanalom

3.3. Reakcija redukcije

3.3.1. Redoks reakcije

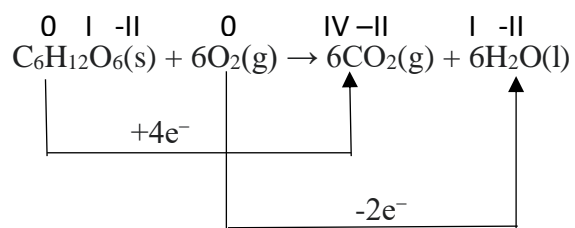
Redoks reakcije su reakcije pri kojima dolazi do izmjene elektrona putem oksidacije i redukcije. Oksidacija je reakcija otpuštanja elektrona, a redukcija je reakcija primanja elektrona s jedne tvari na drugu¹⁶. Obzirom da se reakcije izmjenjuju, nužno su povezane i odvijaju se istodobno.

Tvar koja otpušta elektrone i pritom se oksidira je redukcijsko sredstvo, reducens, jer pritom reducira drugu tvar. Na sličan način, oksidacijsko sredstvo, oksidans, je tvar koja prima elektrone i pritom se reducira¹⁶.

Redoks reakcije se događaju u važnim prirodnim (fotosinteza, korozija) i industrijskim (hidrogenizacija masnih ulja, konverzija amonijaka u dušičnu kiselinu) procesima.

3.3.2. Redukcijsko sredstvo

Redukcijsko sredstvo je ona tvar koja „daje“ višak svojih elektrona elektron-akceptoru tj. oksidacijskom sredstvu. Prema oksidacijskom broju, reducens je uglavnom ona tvar koja prije reakcije ima niži oksidacijski broj, koji se u tijeku reakcije postepeno povećava dok se oksidansu smanjuje¹⁶. Primjer je reakcija oksidacije glukoze, gdje se kisik reducira, a glukoza oksidira:

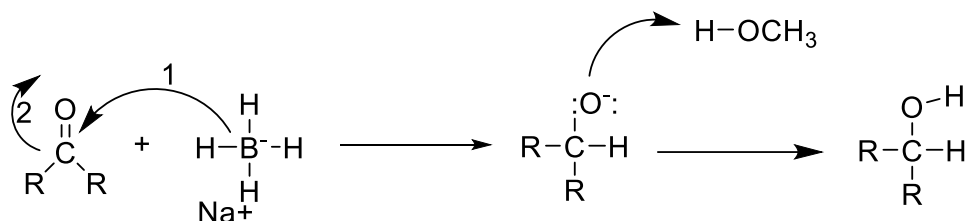


3.3.3. Redukcija u organskoj kemiji

Redukcija u organskoj kemiji se uglavnom temelji na proučavanju i uspoređivanju veza između atoma ugljika i nekog drugog heteroatoma s C-H vezama. Jedan od poznatijih reakcija redukcije je niz kojim se može iz karboksilnih kiselina preko aldehida doći do alkohola.¹⁷

Heteroatomi su elektronegativniji od ugljika te kao posljedica veće elektronegativnosti je jače privlačenje elektrona nakon čega atom ugljika pri formiranju veze gubi elektronsku gustoću te se tako oksidira¹⁷. Na isti način, pri formiranju veze C-H, ugljiku se povećava elektronska gustoća pri čemu se reducira.

Na Shemi 8. prikazan je mehanizam redukcije ketona s NaBH₄. Prvi korak uključuje nukleofilni napad hidrida na ugljikov atom karbonilne skupine, nakon čega slijedi protoniranje alkoksida.



Shema 8. Mehanizam reduciranja

3.3.4. Poznati reducensu u organskoj kemiji

Najčešći reducens, koji se koriste u kemijskim reakcijama sadržavaju metale poput kalija, natrija, kalcija, barija i magnezija. Također, toj skupini pripadaju i spojevi u kojima je oksidacijski broj vodika -I: NaH, LiAlH₄ i NaBH₄.

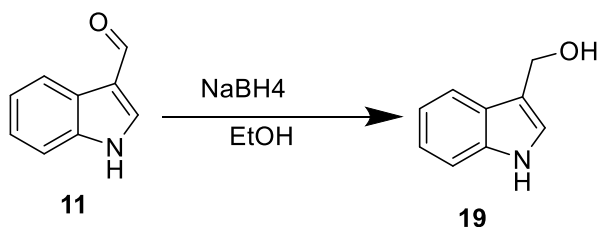
Natrijev hidrid, NaH, dobiva se direktnom reakcijom natrija i vodika. Koristi se u organskim sintezama kao jaka baza za deprotoniranje alkohola, fenola, pirola i tiola. Služi i kao promotor reakcijama kondenzacije npr. Claisenova kondenzacija.¹⁸

Natrijev bor-hidrid, NaBH₄, sol topljiva u vodi, alkoholima i eterima. Koristi se u organskim sintezama, a najčešće u redukcijama aldehida i ketona u alkohole. Dodatkom metanola u refluksu THF, nastala smjesa NaBH₄-MeOH, reducira estera u odgovarajuće alkohole. U prisutnosti joda u THF, oksidacijom nastaje boran-tetrahidrofuran kojim je moguće reducirati karboksilne kiseline u alkohole.¹⁹

Litij-alumijev hidrid, LiAlH₄, dobiva se reakcijom litijevog hidrida s aluminijskim kloridom. U otopini s dietil-eterom reducira aldehide, ketone, karboksilne kiseline i estere u odgovarajuće alkohole. Na sličan način može i reducirati amide, nitro-spojeve, nitrile, imine i azide do amina. Moguće je reducirati i alkil-halogenide u alkane.²⁰

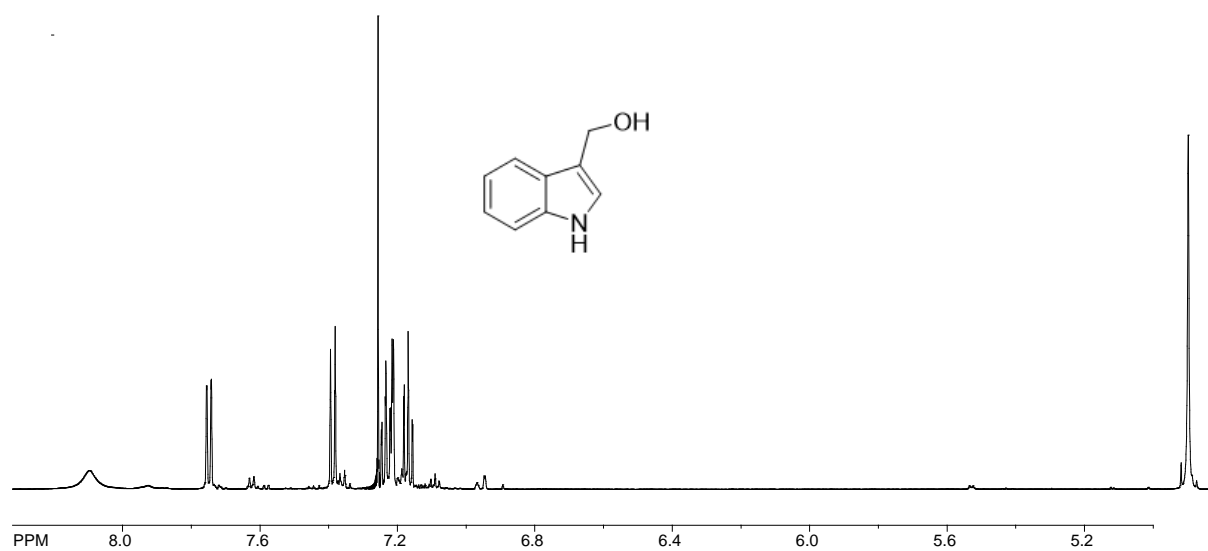
3.3.4. Reakcija redukcije

U cilju funkcionalizacije indolske jezgre karbaldehida **11** uz NaBH₄ kao reducens, dobiven je alkohol **19** (Shema 8.) Dobiveni alkohol u potpunosti je okarakteriziran spektrometrijskom metodom ¹H-NMR.



Shema 8. Redukcija karbaldehida

Slika 4. prikazuje ^1H NMR spektar produkta **19** na kojem je uočljivo odgovarajući broj aromatskih signala u području od 7,00 do 7,80 ppm dok se signal protona $-\text{CH}_2$ skupina na 5 ppm. Na 8 ppm je široki singlet protona hidroksidne poruke.



Slika 4. ^1H NMR spektar produkta **19**

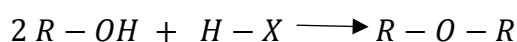
3.4. Eteri

Eteri, grč. „nebo“, su organski spijevevi u kojima se kisik povezuje sa dvije alkilne skupine opće formule R-O-R. Obzirom na vrstu R, eteri mogu biti simetrični (dimetil-eter) ili asimetrični (etil-propil-eter)¹⁵.

Eteri su lako hlapljive i zapaljive tekućine karakterističnih mirisa. Inertni su, topljivi u vodi i alkoholima zbog stvaranja vodikovih veza između etera i molekula otapala.

3.4.1. Sinteza etera

Sintetizirati etere moguće je na dva načina: dehidracija primarnih alkohola i Williamsova sinteza. Dehidracijom primarnih alkohola nastaju simetrični eteri SN2 mehanizmom¹⁵ (Shema 10.):



Shema 10. Dehidracija alkohola

Reakcija nije povoljna za sintezu etera iz sekundarnih i tercijarnih alkohola zbog nastanka alkena, te također nije moguće sintetizirati asimetrične etera zbog nastanka smjese.

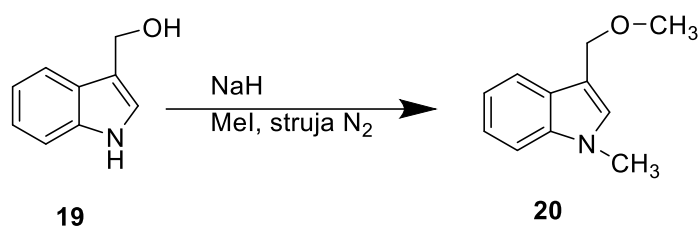
Williamsova sinteza je najvažniji laboratorijski način sinteze etera u dva stupnja reakcije¹⁵. U prvom stupnju nastaje alkosid alkohola iz alkohola uz prisunost NaH kao reducensa, a u drugom stupnju SN2 supstitucija uz alkil-halogenid. (Shema 11):



Shema 11. Williamsova sinteza etera

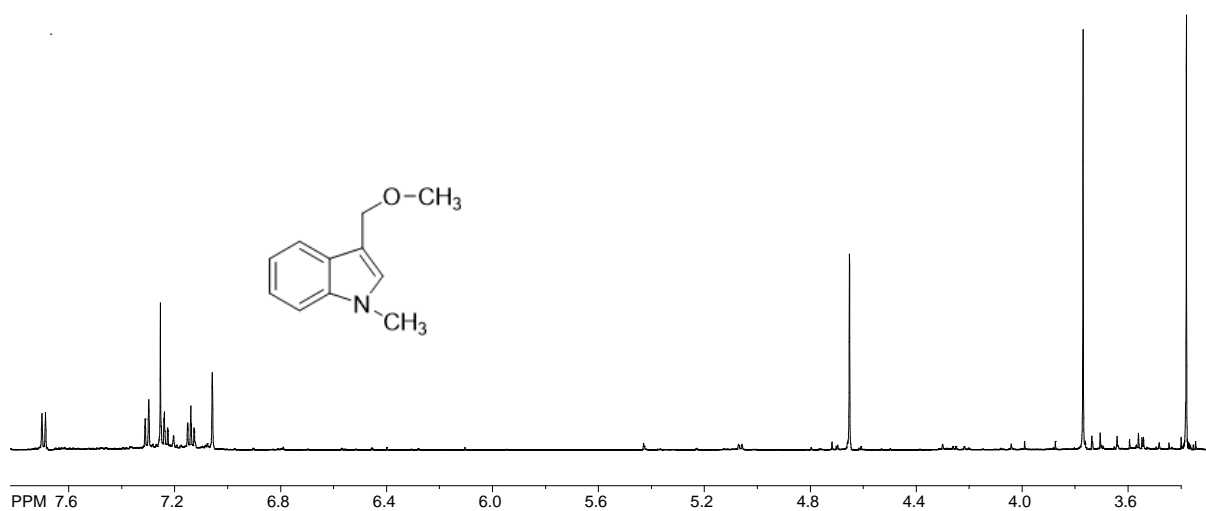
3.4.3. Sinteza etera 20

U svrhu funkcionalizacije indolske jezgre, prethodno dobiveni alkohol **19**, podvrgnut je williamsovom sintezom uz NaH i MeI. Kao glavni produkt izoliran je dimetilirani derivat **20**, pri čemu se metilna skupina vezala i na atom dušika. (Shema 12). Dobiveni spoj u potpunosti je okarakteriziran spektroskopskim metodama ^1H -NMR.



Shema 12. Sinteza etera 20

Slika 5. prikazuje ^1H NMR spektar produkta **20** na kojem je uočljivo karakteristično područje aromatskih protona od 7,06 do 7,70 ppm. Proton $-\text{CH}_2$ skupine nalazi se na 4,65 ppm, a singleti metilnih skupina na 3,38 i 3,77 ppm.



Slika 5. ^1H NMR spektar produkta 20

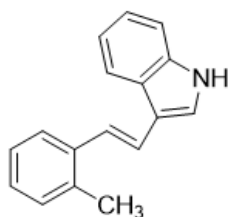
4. Eksperimentalni dio

4.1. Opće napomene

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenim silika-gelom i na pločama presvučenim tankim slojem silika-gela. Za identifikaciju sintetiziranih spojeva koristila se nuklearna magnetska rezonancija (^1H NMR i ^{13}C NMR). ^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na instrumentu Bruker AV-600 te AV-300 spektrometru, koji rade na frekvenciji od 600 MHz i 300 MHz za ^1H jezgre i frekvenciji od 150 MHz te 75 MHz za ^{13}C jezgre. Svi NMR spektri snimani su u CDCl_3 kao otapalu, koristeći tetrametilsilan kao referencu.

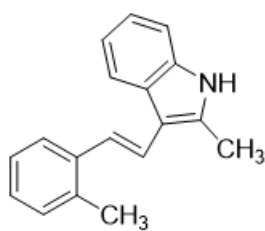
4.2. Sinteza spojeva 12 i 15 Wittigovom reakcijom

2g fosfonijeve soli otopljeno je u 50 mL apsolutog etanola, nakon čega se doda 1,1 eq indol-3-karbaldehida te otopina prethodno pripremljenog natrijevog etoksida (1,1 eq Na u 7 ml apsolutnog etanola). Nakon miješanja na sobnoj temperaturi preko noći, otapalo se otpari, a ostatak je ekstrahiran s 30 mL toluena i vode. Produkti su pročišćeni kromatografijom na koloni, punjenoj silika-gelom uz sustav petroleter/ diklormetan kao eluens.



12

2-(2-metilstiril)-1H-indol (12): ^1H NMR (CDCl_3 ; 600 MHz) δ /ppm: 8,19 (s, 1H, -NH), 8,00 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J=7,5$ Hz), 7,31-7,44 (m, 3H), 7,10-7,30 (m, 4H), 2,47 (s, 3H, - CH_3)



15

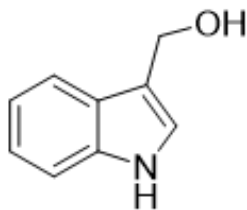
3-metil-2-(2-metilstiril)-1H-indol (15): ^1H NMR (CDCl_3 ; 600 MHz) δ /ppm: 7,91-7,98 (m, 1H), 7,65 (d, 1H, $J=7,4$ Hz), 7,11-7,35 (m, 8H), 2,56 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2,46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$)

4.3. Reakcija aldolne kondenzacije

500 mg indol-3-karbaldehida otopljeno je u 2 mL etanola, nakon čega se doda 260 μL prethodno propremijene 10%-tne vodene otopine NaOH i 0,5 mL acetona, odnosno heksanala. Nakon 4 sata miješanja, reakcijska smjesa neutralizirana je s 10 mL 20% octene kiseline i ekstrahirana s 30 mL toluena i vode. Analiza ^1H NMR spektroskopijom pokazala je prisutnost samo početnih spojeva.

4.4. Sinteza alkohola 19 redukcijom indol-3-karbaldehida

500 mg indol-3-karbaldehida otopljeno je u 15 mL apsolutnog etanola te ohlađeno na 0°C , nakon čega je dodano 1,5 eq NaBH_4 (0,19g). Reakcijska smjesa se nakon 30 minuta na 0°C , miješa na sobnoj temperaturi još 4 sata. Zatim se ohladi opet na 0°C te se doda voda, nakon čega slijedi ekstrakcija diklormetanom, te sušenje i otporavanje otapala. Dobiveni alkohol se izolirao kromatografijom na koloni, punjenoj silika-gelom uz sustav petroleter/ diklormetan kao eluens.

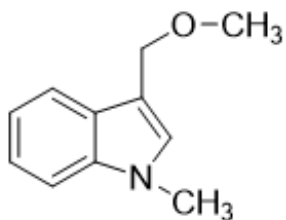


19

Indol-3-karbinol (19): ¹H NMR (CDCl₃; 600 MHz) δ /ppm: 8,1 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, *J*=7,4 Hz; 0,7 Hz), 7,39 (d, 1H *J*= 7,7 Hz), 7,23 (dt, 1H, *J*=7,7 Hz; 0,7 Hz), 7,21 (d, 1H, *J*=1,9 Hz), 7,17 (dt, 1H, *J*=7,7 Hz; 0,7 Hz), 4,90 (s, 1H)

4.5. Sinteza etera 20

50 mg alkohola **19** dodano je u 2 mL THF, te je reakcijska smjesa ohlađena na -10°C. Nakon 15 minuta dodano je 5.2 eq NaH u struji dušika te miješano još 30 minuta u ledenoj kupelji i 30 minuta na sobnoj temperaturi. Nakon toga reakcijska smjesa se ohladi na 0°C, kako bi se dodao MeI (30 μL). Nakon 2 sata miješanja, otapalo je otpareno, a produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom uz sustav petroleter/ diklormetan kao eluens.



20

N-metil-indol-3-metoksilat (20): ¹H NMR (CDCl₃; 600 MHz) δ /ppm: 7,70 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 7,31 (d, 1H, *J*=8,3 Hz), 7,24 (dt, 1H, *J*=8,3 Hz; 1,1 Hz), 7,14 (dt, 1H, *J*=8,3 Hz; 1,1 Hz), 7,16 (s, 1H), 4,05 (s, 2H, -CH₂), 3,77 (s, 3H, -CH₃), 3,38 (s, 3H, -CH₃)

5. Zaključak

U okviru ovog rada prikazana je funkcionalizacija indolskih jezgri u svrhu pripreme i karakterizacije novih derivata indola. Sinteze su se provodile Wittigovom reakcijom, pri čemu su dobivena dva stirlna derivata **12** i **15**. Aldolna kondenzacija indol-3- karbaldehida s heksanalom i acetonom se pokazala kao neuspješna. Reakcijom redukcije dobiven je alkohol, koji je korišten i u daljnjoj sintezi etera. Svi produkti su spektroskopski okarakterizirani.

4. Literatura

- [1] Synthesis and Chemistry of Indole, dr.Divya Kushwaha
- [2] A.R.Katritzky, Handbook of Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press, New York, 1985.
- [3] R.J.Sundberg, The Chemistry of Indoles, Academic Press, New York, 1970.
- [4] N.Clayden, S.Greeves, Organic Chemistry, Oxford University Press, Oxford, 2001. str. 1169.-1170.
- [5] J.A.Joule, K.Mills, Heterocyclic chemistry, 5th edition, Wiley, 2010., str 404.-464.
- [6] R.K.Bansal, Heterocyclic Chemistry, International publisher, 4th edition, str. 299.-330.
- [7] H.Deokar, J.Chaskar, A.Chaskar, J.Heterocyclic Chem., 51, 2014., str.719.
- [8] A.Andreani, S.Burnelli, M.Granaiola, A.Leoni, L.Varoli, C.Parta, J.Med. Chem, 51, 2008. str.4563.-4570.
- [9] J.Chin.Chem Soc, B.C.Hong, Y.Jiang, Y.Chang, 2006., str.647.
- [10] P.T.Anastas, J.C.Warner, Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York, 1988. str.30
- [11] O.Yonemitsu, H.Hirasawa, Chem.Pharm.Bull., 30, 1982. , str. 3092.
- [12] <https://www.masterorganicchemistry.com/2018/02/06/wittig-reaction/>
(pristup 19.10.2022.)
- [13] L.G.Wade, Organska kemija, Školska knjiga, 2008. str. 834.-838.
- [14] L.G.Wade, Organska kemija, Školska knjiga, 2008.str. 1057.-1062.
- [15] L.G.Wade, Organska kemija, Školska knjiga, 2008. str.

[16]

[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Supplemental Modules \(Analytical Chemistry\)/Electrochemistry/Redox Chemistry/Oxidation-Reduction Reactions](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Analytical_Chemistry/Supplemental_Modules_(Analytical_Chemistry)/Electrochemistry/Redox_Chemistry/Oxidation-Reduction_Reactions)

(pristup 1.9.2023.)

[17]

[https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A Organic Chemistry with a Biological Emphasis v2.0 \(Soderberg\)/15%3A Oxidation and Reduction Reactions/15.02%3A Oxidation and Reduction of Organic Compounds - An Overview](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_with_a_Biological_Emphasis_v2.0_(Soderberg)/15%3A_Oxidation_and_Reduction_Reactions/15.02%3A_Oxidation_and_Reduction_of_Organic_Compounds_-_An_Overview)

(pristup 1.9.2023.)

[18] <https://www.chemistrylearner.com/sodium-hydride.html>

(pristup 1.9.2023.)

[19]

[https://commonorganicchemistry.com/Common_Reagents/Sodium Borohydride/Sodium%20Borohydride.htm](https://commonorganicchemistry.com/Common_Reagents/Sodium_Borohydride/Sodium%20Borohydride.htm)

(pristup 1.9.2023.)

[20]

[https://commonorganicchemistry.com/Common_Reagents/Lithium Aluminum Hydride/Lithium Aluminium Hydride.htm](https://commonorganicchemistry.com/Common_Reagents/Lithium_Aluminum_Hydride/Lithium_Aluminium_Hydride.htm)

(pristup 1.9.2023.)