Sinteza novih aminonaftalenskih fotouklonjivih zaštitnih skupina

Marić, Mia

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:149:040734

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Mia Marić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, veljača 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

Mia Marić

Sinteza novih aminonaftalenskih fotouklonjivih zaštitnih skupina

Mentorica: doc. dr. sc. Dragana Vuk

Članovi ispitnog povjerenstva: doc. dr. sc. Dragana Vuk

prof. dr. sc. Irena Škorić

dr. sc. Nikola Basarić, znanstveni savjetnik u trajnom zvanju, komentor

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr.sc. Dragani Vuk na uloženom trudu, strpljenju i prenešenom znanju tijekom pisanja i eksperimentalnog izvođenja diplomskog rada.

Zahvaljujem se dr.sc. Nikoli Basariću na stučnim komentarima i savjetima prilikom pisanja diplomskog rada te labaratorijskog provođenja.

Velike zahvale mojoj obitelji koja je uvijek vjerovala u mene, podržavala me i motivirala.

Također, želim se zahvaliti prijateljima i cimerici koji su mi studentske dane učinili nezaboravnim.

Sažetak

U sklopu rada sintetizirani su novi derivati aminonaftalena **2-5**, koji će se koristiti kao supstrati tijekom priprave fotoklonjivih zaštitnih skupina. Početni korak sinteze odnosi se na reakciju metiliranja aminonaftalena, kojom je dobiven *N*,*N*-dimetilaminonaftalen (**1**) u iskorištenju od 93 %. Nadalje, Vilsmeier-Haackovom reakcijom formiliranja spoja **1** dobivena je smjesa dva aldehida **3** i **4**. Za daljnu sintezu odabran je dialdehid **4**, koji redukcijom s natrijevim borhidridom daje dialkohol **5**, koji se pokazao kao pogodan prekursor za pripravu odgovarajućih etera i estera.

Ključne riječi: fotouklonjive zaštitne skupine, aminonaftalen, Vilsmeier-Haackova reakcija, redukcija

Abstract

Synthesis of new aminonaphtalene photocages

This thesis describes the synthesis of aminonaphthalene derivatives **2**-**5**, which are suitable precursors for the transformation to photocages. The first step includes the methylation of aminonaphthalene **1**, whereby *N*,*N*-dimethylaminonaphthalene **2** has been obtained in 93 % yield. Vilsmeier-Haack reaction of *N*,*N*-dimethylaminonaphthalene **2** gave a mixture of two aldehydes **3** and **4**. The dialdehyde **4** was chosen for further investigation and its reduction with sodium borohydride gave dialcohol **5**, which is a suitable precursors in future synthesis of ethers and esters.

Keywords: photocages, aminonaphthalene, methylation, Vilsmeier-Haack reaction, reduction

Sadržaj

1. Uvod 1
2. Opći dio 3
2.1 Dobivanje aromatskih aldehida 3
2.2. Direktne metode 3
2.2.1. Gatterman-Kochova reakcija 3
2.2.2. Gattermanova reakacija 4
2.2.3. Reimer-Tiemannova reakcija 6
2.2.4. Duffova rekacija 7
2.2.5. Vilsmeier-Haackova reakcija 9
2.2.6. Formaldehidna kondenzacija 11
2.2.7. Kondenzacija s aloksanom i mezoksalatom 12
2.2.8. Kondenzacija sa živinim fulminatom 12
2.2.9. Reakcije s organolitijevim spojevima 13
2.3. Indirektne metode 14
2.3.1. Elektrokemijska oksidacija 14
2.3.2. Kemijska oksidacija 15
2.3.3. Oksidacija benzilnog alkohola 16
2.3.4. Oksidacija benzilnih halogenida 17
2.3.5. Oksidacija benzilamina 18
2.3.6. Oksidacija olefinskih bočnih lanaca 19
2.3.7. Oksidacija naftalena 19
2.3.8. Elektrokemijska redukcija kiselina 20
2.3.9. Kemijska redukcija kiselina 21
2.3.10. Redukcija estera 22
2.3.11. Redukcija acil klorida 23
2.3.12. Redukcija nitrila 23
2.3.13. Redukcija amida i imidoklorida 24
2.3.14. Sinteza aldehida iz Grignardovih reagensa 25
2.3.15. Sinteza aldehida iz benzofenonskih oksima 26
2.4. Ostale metode za pripremu aromatskih aldehida 27
2.4.1. Reakcija formiliranja s triformamidom i Lewisovim kiselinama 27
2.4.2. Reakcija formiliranja s tris(diformamino)metanom 28
2.4.3. Reakcija formiliranja s *N*,*N*,*N*,*N*-tetraformilhidrazinom 28
2.4.4. Reakcija formiliranja s tris(diklormetil)aminom 29

2.4.5. Friesovo pregrađivanje aril formata u aromatske hidroksialdehide 29
2.4.6. Reakcija formiliranja upotrebom mravlje kiseline u prisutnosti Lewisovih kiselina 29
3. Rezultati i rasprava 31
3.1. Sinteza *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) 32
3.2. Formiliranje *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) 33
3.2.1. Formiliranje s *n*-butillitijem i dimetilformamidom 33
3.2.2. Hidroksimetiliranje uz Lewisovu kiselinu i iterbijev triflat 34
3.2.3. Formiliranje uz metoksidiklormetan i kositrova (IV) klorid 35
3.2.4. Reimer-Tiemannova reakcija 36
3.2.5. Formiliranje Vilsmeier-Haackovom reakcijom 37
3.3. Reakcija redukcije s natrijevim borhidridom 39
4. Eksperimentalni dio 42
4.1. Opće napomene 42
4.2. Metiliranje 1-aminonaftalena (**1**) 42
4.3. Formiliranje *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) 43
4.3.1. Pokušaj formiliranja *N*,*N*-dimetilaminonaftalena preko organolitijevog derivata 43
4.3.2. Pokušaj formiliranja *N*,*N*-dimetilaminonaftalen (**2**) uz skandijev triflalt 43
4.3.3. Pokušaj formiliranja *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) Reimer-Tiemannovom reakcijom 43
4.3.4. Pokušaj formiliranja *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) uz metoksidiklormetan i kositrov (IV) klorid 44
4.3.5. Formiliranje *N*,*N*-dimetilaminonaftalen (**2**) Vilsmeier-Haackovom reakcijom 44
4.4. Redukcija 4-(dimetilamino)naftalen-1,3-dikarbaldehida (**4**) uz natrijev borhidrid 45
5. Zaključak 46
6. Literatura: 47
7. Životopis 54

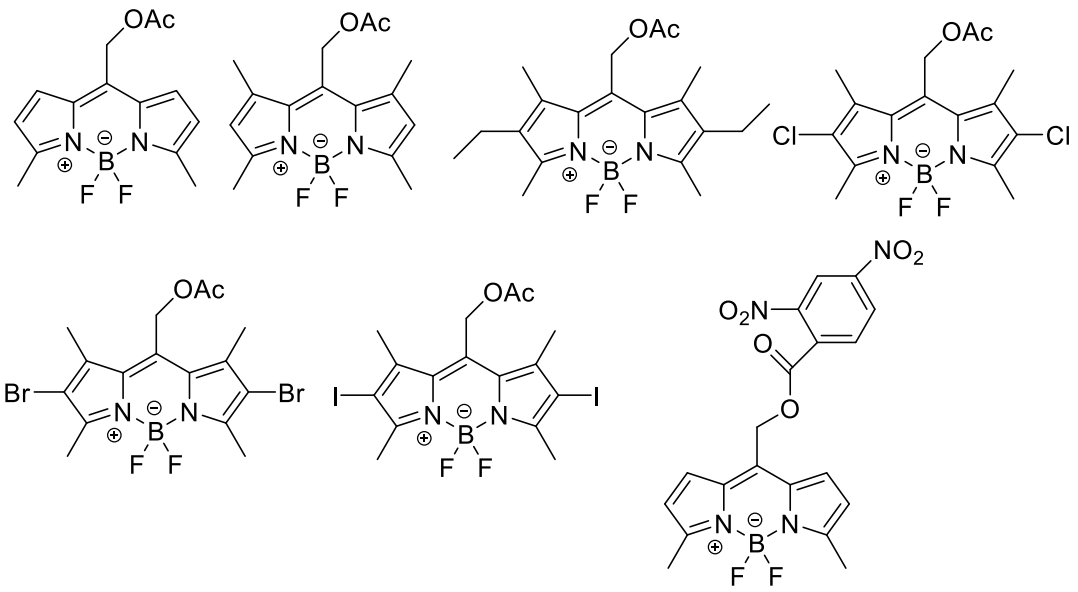
1. Uvod

U višestupanjskim organskim sintezama upotrebljavaju se zaštitne skupine koje omogućuju da dio spoja ostane nepromijenjen tijekom specifičnih reakcija. U daljnjim koracima sinteze zaštitne skupine se selektivno uklanjaju u određenim uvjetima. Sukladno tome brojni su pokušaji za razvoj novih funkcionalnih skupina koje se lako, efikasno i selektivno uklanjaju bez reakcije na drugim funkcionalnim skupinama.[1]

Fotouklonjive zaštitne skupine ili fotokavezi su novi oblik zaštite te su pokazale velik interes i primjenu u znanosti radi svojih jedinstvenih karakteristika. Fotokemijske reakcije provode se bez dodatnih reagensa, samo upotrebom svjetlosti određenih valnih duljina.[2] Fotouklonjive zaštitne skupine imaju važnu primjenu u organskim sintezama, fotolitografiji, biologiji i medicini.[3,4] Primjer takvih kemijskih struktura su fotouklonjive zaštitne skupine proteina[5], nukleotida[6], neurotransmitora[7], lijekova[8], bojila[9] i bioloških važnih molekula[10] poput ATP-a. Međutim, primjena fotouklonjivih zaštitinih skupina u biološkim sustavima nailazi na problem jer većina za pobudu treba ultrajubičasto zračenje koje aposbiraju untracelularne , a osim toga, ne prodire duboko u tkiva. Također, dugotrajno izlaganje stanica ili tkiva ultraljubičastom zračenju može dovesti do oštećenja ili smrti stanice.[4]

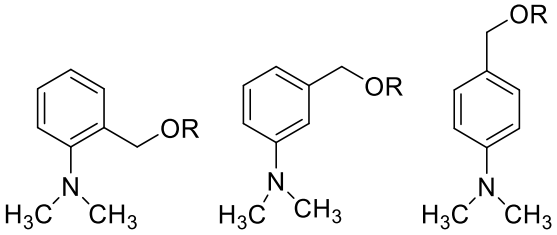
Najpoznatije i najistraživanije fotouklonjive zaštitne skupine koje se koriste u biološkim istraživanjima su *o*-nitrobenzilni sustavi i njegovi derivati koji se mogu koristiti za zaštitu alkohola, tiola i amina.[11] Međutim, upotreba zaštitnih skupina *o*-nitrobeznila je pokazala i brojne nedostatke. Među njima se ističe činjenica kako se cijepanje zaštitne skupine ne odvija u fotokemijskom koraku već sporom termičkom koraku.[12]

Stoga, stvorila se potreba za novim fotouklonjivim zaštitnim skupinama koje apsorbiraju u vidljivom dijelu spektra jer će svjetlo tih valnih duljina moći podrijeti kroz tkiva i neće izazvati fototoksičnost. Winter i suradnici pronašli su obećavajuću alternativu za *o*-nitrobenzili sustav, a to su derivati BODIPY kromofora (slika 1). Te se molekule lako sintetiziraju, podliježu heterokatalizi čime nastaje BODIPY-metilni kation te su dobre fotouklonjive zaštitne skupine za karboksilne kiseline koje se oslobađaju pod utjecajem zelene svjetlosti >500 nm.[4]



Slika 1. Derivati BODIPY molekula koji su se ispitali kao zaštitne skupine za karboksilne kiseline[4]

Wang i suradnici pokazali su kako derivati *meta*-hirokdimetilanilina mogu poslužiti kao fotouklonjive zaštitne skupine za alkohole i karboksilne kiseline (slika 2).[13,14] Dokazano je kako *para*-hidroksimetilanilin derivati ne prolaze kroz fotoheterolizu, dok *orto* i *meta*-derivati anilina podliježu fotokemijskim reakcijama.[14] *Meta*-derivati su učinkovite fotouklonjive zaštitne skupine za alkohole, a *ortho*-derivati za karboksilne kiseline. [15]



Slika 2. Derivati hidroksimetilanilina

U ovom radu istraživan je način priprave novog aminonaftalenskog alkohola koji bi mogao biti zaštitna skupina za alkohole i karboksilne kiseline.

2. Opći dio

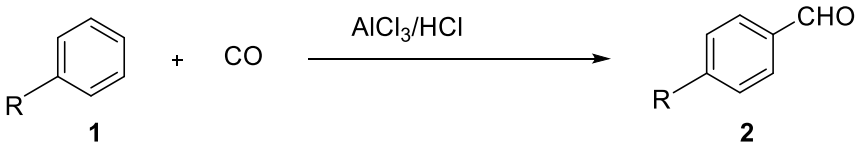
2.1 Dobivanje aromatskih aldehida

Aldehidi predstavljaju vrlo važnu skupinu spojeva u organskoj sintezi koja se vrlo lako može prevesti u druge funkcionalne skupine. Brojne su metode za dobivanje aromatskih aldehida poput oksidacije alkohola, redukcije karboksilnih kiseline i njezinih derivata, ozonolize alkena, Grignardovim i organolitijevim reagensima iz nitrila. Budući da je formilna skupina svestrani prekursor u organskoj sintezi razvijeno je više reagensa za njezino dobivanje.[16,17] Općenito, postoje dvije metode za sintezu aromatskih aldehida, a to su direktne i indirektne metode. Direktne metode uključuju izravno uvođenje formilne skupine na aromatski prsten reakcijom supstitucije, ili uvođenje skupine koja se pretvara u formilnu skupinu u sekundarnoj reakciji. Indirektne metode podrazumijevaju pretvorbu funkcionalne skupine već supstituirane na aromatskoj jezgri u u formilnu skupinu. Prilikom odabira metoda za dobivanje aromatskih aldehida važno je uzeti u obzir utjecaj skupina supstituiranih na aromatskoj jezgri, koje mogu utjecati na regioselektivnost reakcije u kojoj se formilna skupina uvodi, aktivaciju i deaktivaciju prstena te sporedne reakcije reagensa.[18]

2.2. Direktne metode

2.2.1. Gatterman-Kochova reakcija

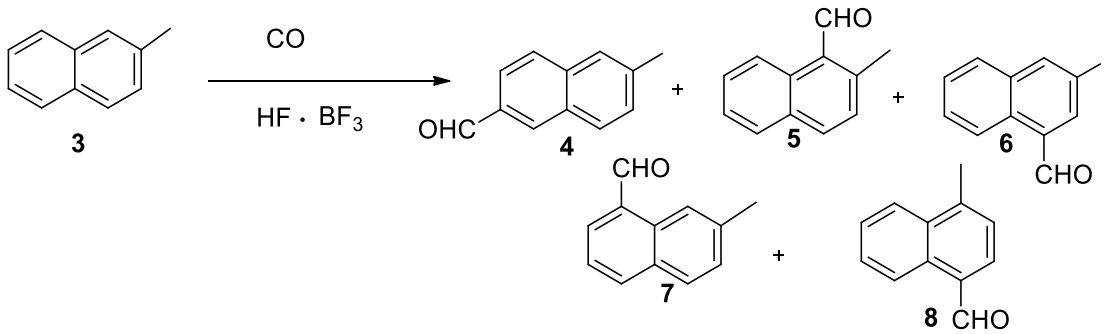
Gatterman-Kochova reakcija odnosi se na dobivanje aromatskih aldehida **2** iz benzena i njegovih derivata **1**, ugljikovog monoksida i klorovodika koristeći bezvodni aluminijev klorid kao katalizator (shema 1).[19] Prvi korak rekacije je stvaranje elektrofila između ugljikovog monoksida i aluminijeva klorida koji zatim napada aromatski spoj te se elektrofilnom aromatskom supstitucijom dobiva formilirani produkt.[20] Plinoviti ugljikov monoksid i klorovodik propuštaju se kroz otopinu etera ili nitrobenzena koja sadrži otopljeni aromatski spoj, bakrov klorid i aluminijev klorid.[18]



Shema 1. Gatterman-Kochova reakcija[19]

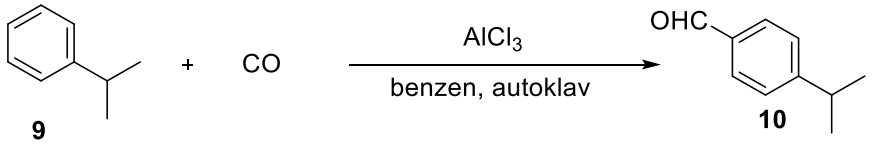
Aluminijev bromid se također može koristit kao katalizator, ali u njegovom slučaju reakcija je više *para*-regioselektivna. Ukoliko je *para* položaj blokiran nekim drugim supstitutentima može doći do migracije istog supstituenta.[19] Formiliranje je moguće provesti i u superkiselim uvjetima koriteći fluoroantimonsku kiselinu.[21]

Doko i suradnici primijenili su Gatterman-Kochovo formiliranje derivata naftalena **3** pod tlakom ugljikova monoksida u sustavu katalizatora fluorovodika i borov trifluorid ($HF\text{-}BF_3$) na sobnoj temperaturi. Formiliranjem 2-metilnaftalena (**3**) dobiveno je pet izomera aldehida **4-8** u ukupnom iskorištenju od 72 %, s tim da je 6-formil-2-metilnaftalen (**4**) glavni regioizomer s iskorištenjem 33 % (shema 2).[22]



Shema 2. Gatterman-Kochovo formiliranje 2-metilnaftalena (**3**)[22]

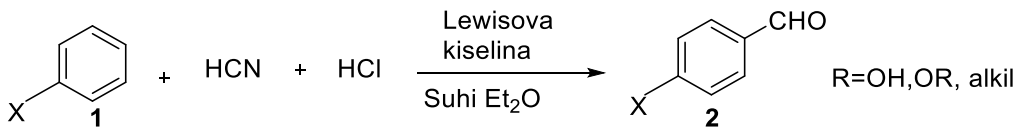
Croune je formilirao izopropilbenzen (**9**) s aluminijevim kloridom u autoklavima pod visokim tlakom na temperaturi 25-30 °C, pri čemu je dobiven *p*-izopropilbenzaldehid (**10**) u 60 % iskorištenju (shema 3).[23]



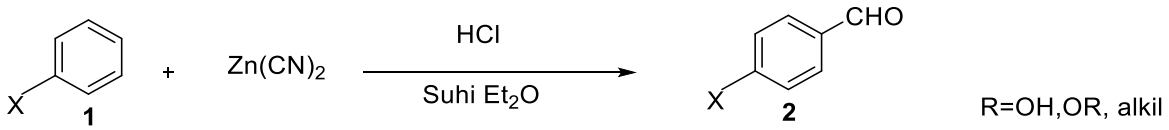
Shema 3. Gatterman-Kochova reakcija izopropilbenzena (**9**)[23]

2.2.2. Gattermanova reakacija

Gattermanova reakcija uključuje sintezu aromatskih aldehida **2** (shema 4), elektrofilnom aroatskom supstitucijom aromatskog spoja **1**, s cijanovodikom i klorovodikom u bezvodnom otapalu (npr.eter) u prisutnosti Lewisove kiseline kao katalizatora (npr. $ZnCl_2$, $AlCl_3$).[19]



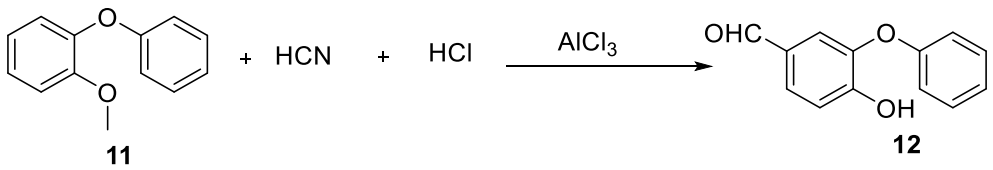
Shema 4. Gattermanova reakcija[19]



Shema 5. Modificirana Gattermanova reakcija [19]

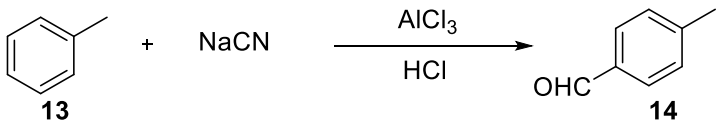
Za dobivanje spojeva s jednom hidroksilnom ili alkoksi skupinom predlaže se upotreba aluminijevog klorida, ali za sintezu *meta*, *di* ili *para* supstituiranih fenola ili njihovih odgovarajućih alkilnih etera koristi se blaži katalizator poput cinkova klorida.[18] Kako upotreba bezvodnog cijanovodika zahtjeva posebne mjere opreza, Adams uvodi prikladniju metodu za provođenje ove reakcije korištenjem cinkova cijanida umjesto cijanovodika (shema 5). Čisti cinkov cijanid nije učinkovit, ali dodatkom natrijevog ili kalijevog klorida u tragovima poboljšava se njegovo djelovanje.[19]

Ungnade i Orwoll koriste Gattermanovo formiliranje 2-metoksidifenil-etera (**11**) uz upotrebu bezvodnog aluminijevog klorida i bezvodnog cijanovodika (shema 6), pri čemu je dobiven aldehid **12** u 40-50 % iskorištenju.[24]



Shema 6. Gattermanova sinteza dobivanja 4-hidroksi-3-fenoksibenzaldehida (**12**)[24]

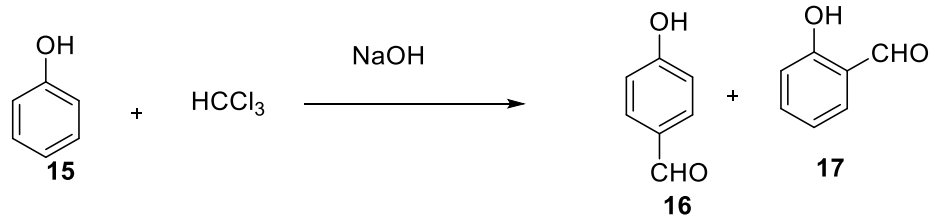
Niedzielski i Nord formilirali su toluen (**13**) uz natrijev cijanid, bezvodni aluminijev klorid i suhi klorovodik na temperaturi do 100 °C te nastaje *p*-tolualdehid (**14**) s iskorištenjem od 39 % (shema 7).[25]



Shema 7. Gattermanova reakcija toluena (**13**)[25]

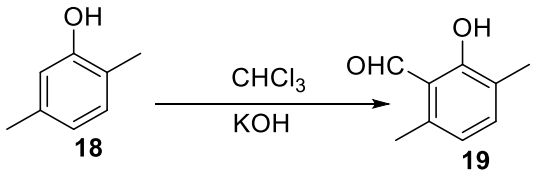
2.2.3. Reimer-Tiemannova reakcija

Reimer-Tiemannova sinteza je reakcija dobivanja aromatskih hidroksi aldehida iz fenola (**15)**, kloroforma i alkalnih otopina (shema 8). U bazičnim uvjetima se fenol pretvara u fenoksid, a kloroform se prevodi u diklorkarbene. Reakcija započinje elektrofilnim napadom diklokarbena na fenoksid i nastaje diklormetil fenol. Zatim slijedi hidroliza kako bi se dobio traženi aromatski aldehid.[18,19,26]. Reakcija je primjenjiva na aromatske spojeve bogate elektronima poput fenola, naftola[27], pirola[28] i indola[29]. Međutim, produkti ove reakcije su aromatski aldehidi **16**, **17** dobiveni u niskom iskorištenja. Ova sinteza pogoduje dobivanju *orto* formiliranih produkata zbog elektrostatičkih utjecaja, međutim omjer *orto*/*para* dobivenih produkata varira s odabirom otapala, supstituenata na aromatskoj jezgri, haloformom i alkalnoj otopini. Tako će metilna skupina povećati postotak *orto* formiliranja *p*-krezola, a smanjiti *para* formiliranje radi steričkih utjecaja.[19]



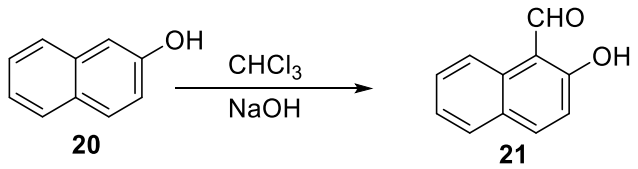
Shema 8. Reimer-Tiemannova reakcija[19]

Wynberg je proveo Reimer-Tiemannovo formiliranje 2,5-dimetilfenola (**18**) uz kalijev hidroksid i kloroform (shema 9), pri čemu nastaje 2-hidroksi-3,6-dimetilbenzaldehid (**19**).[30]



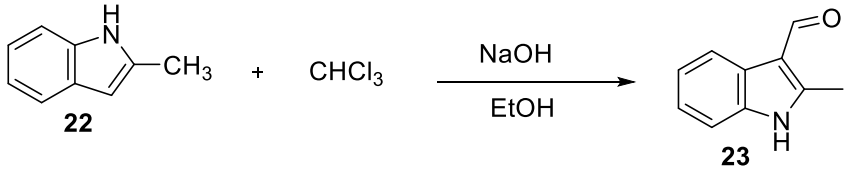
Shema 9. Reimer-Tiemannova reakcija 2,5-dimetilfenola (**18**)[30]

Nagasheree i suradnici su uspješno proveli Reimer-Tiemannovu reakciju 2-naftola (**20**) uz natrijev hidroksid i kloroform te je kao produkt dobiven 2-hidroksi-1-naftaldehid (**21**) (shema 10).[31]



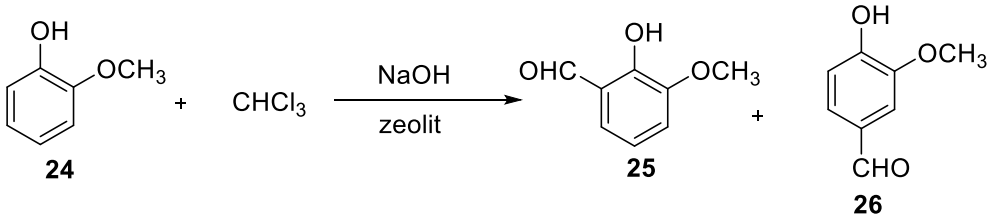
Shema 10. Reimer-Tiemannova sinteza 2-hidroksi-1-naftaldehida (**21**)[31]

Gaikwad i suradnici su Reimer-Tiemannovu metodu proveli s indolima te dobili produkte u visokom iskorištenju. 2-Metilindol (**22**) u reakciji s kloroformom i natrijevim hidroksidom u etanolu daje aldehid **23** u 58 % iskorištenju (shema 11).[32]



Shema 11. Reimer-Tiemannova sinteza 2-metil-indol-3-karbaldehida (**23**)[32]

Ren i suradnici sintetizirali su vanilin (**26**) Reimer-Tiemannovom reakcijom u prisutnosti raznih zeolita kao katalizatora (shema 12). Gvajakol (**24**) reagira s kloroformom i natrijevim hidroksidom te nastaju dva produkta, vanilin (**26**) u manjoj količini i *o*-vanilin (**25**) kao većinski produkt. Dodatkom zeolita u reakcijsku smjesu mijenja se omjer produkata te vanilin (**26**) postaje glavni produkt, a najbolje iskorištenje od 58 % je dobivenom upotrebom mikroporoznih zeolita ZSM-5.[33]

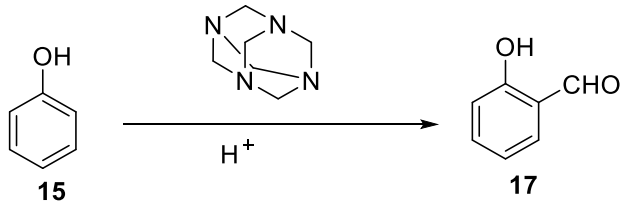


Shema 12. Reimer-Tiemannova reakcija gvajakola (**24**)[33]

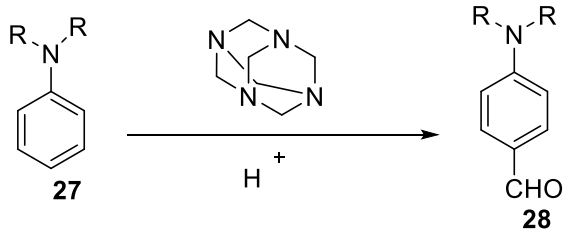
2.2.4. Duffova rekacija

Reakcija formiliranja fenola (**15**) ili aromatskih amina **27** u smjesi heksametilentetraamina, borne kiseline i glicerola (shema 13 i shema 14) naziva se Duffova reakcija.[18, 19] Mehanizam reakcije nije potpuno objašnjen, ali se pretpostavlja kako se stvara ugljik-ugljik veza između fenola i iminijske vrste heksametilentetraamina.[34] Produkti ove reakcije su u većoj mjeri *orto*

supstituirani, dok formiliranjem anilina nastaje *para* supstituirani produkt. Elektron-odvlačeće skupine ometaju ili sprečavaju reakciju. Stoga, hidroksipiridini i hidroksikinolini ne mogu biti formilirani na ovaj način.[19] Dobra strane reakcije u odnosu na ostale rekcije formiliranja su jeftini i lako dostupni reagensi te tolerancija na vlagu.[34] Prednost ove reakcije u odnosu na Reimer-Tiemannovu sintezu je čišći produkt te kraće vrijeme reakcije. [18, 19]

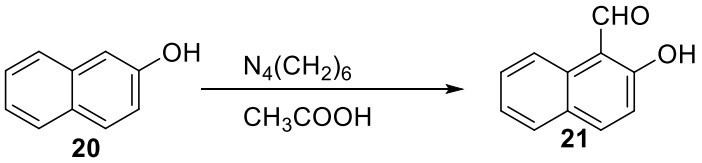


Shema 13. Duffova reakcije fenola (**15**)[19]



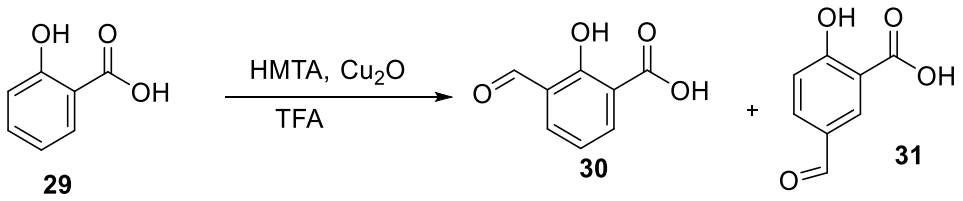
Shema 14. Duffova reakcija anilina **27**[19]

Ogata i suradnici proveli su Duffovo formiliranje *β*-naftola (**20**) upotrebom heksamina u ledenoj octenoj kiselini (shema 15), pri čemu je dobiveni produkt **21** formiliran u *α*-položaju.[35]



Shema 15. Duffova sinteza 2-hidroksi-1-naftaldehida (**21**)[35]

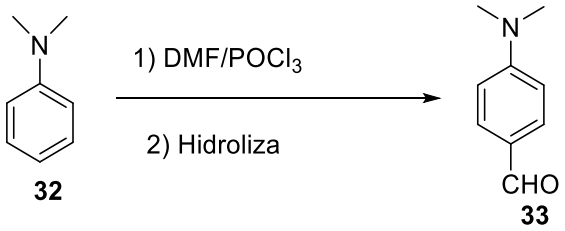
Fu i suradnici proveli su Duffovu reakciju u prisutnosti bakarova (I) oksida kako bi povećali iskorištenja *ortho*-formiliranih produkata. Reakciju su proveli na salicilnoj kiselini (**29**) koja reagira s heksametilentetraaminom (HMTA), trifluorooctenom kiselinom (TFA) i bakrovim (I) oksidom te nastaju dva produkta, 3-formilni derivat **30** u iskorištenju od 56 % i 5-formilni derivat **31** u iskorištenju od 24 % (shema 16).[36]



Shema 16. Duffovo formiliranje salicilne kiseline (**29**)[36]

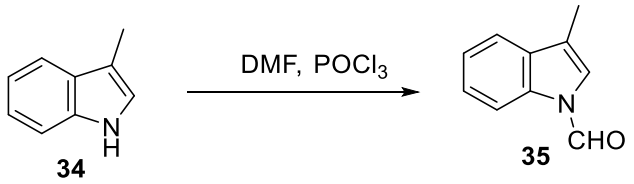
2.2.5. Vilsmeier-Haackova reakcija

Vilsmeier-Haackova reakcija odnosi se na formiliranje aromatskih ili heteroaromatskih spojeva bogatih elektronima poput anilina **32** koristeći *N*,*N*-disupstituirani formamid (npr. DMF) kao acilirajuće sredstvo u prisustvu aktivirajućih reagensa poput fosforil-klorida (shema 17).[19] Reakcijom *N*,*N*-disupstituiranih formamida i $POCl_3$ nastaje poznati Vilmsmeierov reagens odnosno iminijeva sol koja služi kao elektrofil.[19,37] Elektorofilnom aromatskom supstitucijom Vilmsmeierov reagens i aromatskog spoja, te potom hidrolizom se dobiva aldehid.[37]



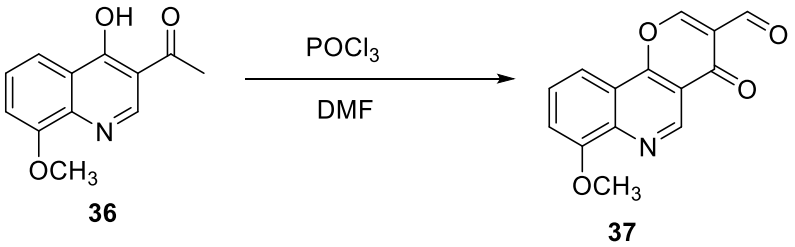
Shema 17. Vilsmeier-Haackova reakcija[19]

Reakcija se primjenjuje samo na aromatske spojeve reaktivnije od benzena i heteroaromatske spojeve kao što su piroli[38], karbazoli[39], indoli[40], akridini[41] i feroceni.[42] Regiokemija Vilsmeierovog formiliranja kod indola **34** je predvidiva i odvija se na trećem položaju, osim ako taj položaj nije blokiran nekom drugom skupinom (shema 18).[40] Kao aktivacijski reagensi mogu se primijeniti i drugi acil klordi poput oksalil klorida, fozgena, tionil klorida, pirofosforil klorida. Upotrebom tionil i pirodosforil klorida s *N*,*N*-dimetilanilinom nastaje *para* supstituirani benzaldehid. Također, 3-(*N*,*N*-dimetilamino)akrolein može se upotrebljavati kao acilirajući reagens koji uvodi akroleinsku skupinu u aromatski spoj. Ova reakcija je pogodna za dobivanje monoformiliranih spojeva, ali mana joj je stvaranje otrovnog klorovodika.[19]



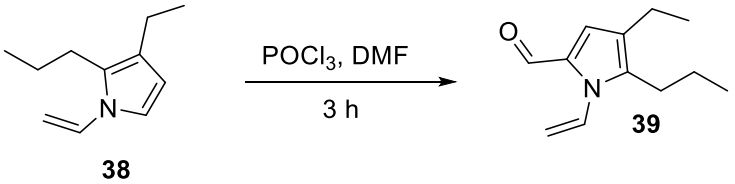
Shema 18.Vilsmeier-Haackova reakcija skatola[40] (**34**)

Zaman i suradnici su Vilsmeier-Haackovom reakcijom formilirali derivat kinolina **36** uz *N*,*N*-dimetilformamid i fosforil klorid (shema 19). Kao produkt dobiven je derivat piranokinolina **37** u 52 % iskorištenju.[43]



Shema 19. Vilsmeier-Haackova sinteza piranokinolina **37**[43]

Mikhaleva i suradnici provodili su formiliranje pirola **38** u pripadajući aldehid **39** putem Vilsmeier-Haackove reakcije s iskorištenjem od 28 % (shema 20).[44]

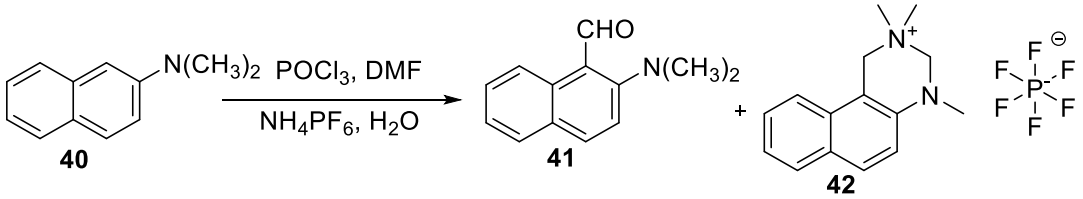


Shema 20. Vilsmeier-Haackova sinteza aldehida **39**

Aneesa i suradnici su proveli Vilsmeier-Haackovo formiliranje fenola (**15**) i njegovih derivata i naftola u prisutnosti metalnih iona Cu^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+}, Cd^{2+} i Zn^{2+} kao katalizatora kako bi dobili *ortho*-formilirane produkte (shema 21). Fenol (**17**) reagira s fosforil-kloridom i dimetilformamidom u prisutnosti metalnog nitrat. Shema 21 prikazuje Vilsmeier-Haackovu reakciju na fenolu (**15**) u prisutnosti Co^{2+} kojom nastaje 2-hidroskibenzaldehid (**17**) u iskorištenju 85 %.[45]

Shema 21. Vilsmeier-Haackova reakcija fenola (**15**)[45]

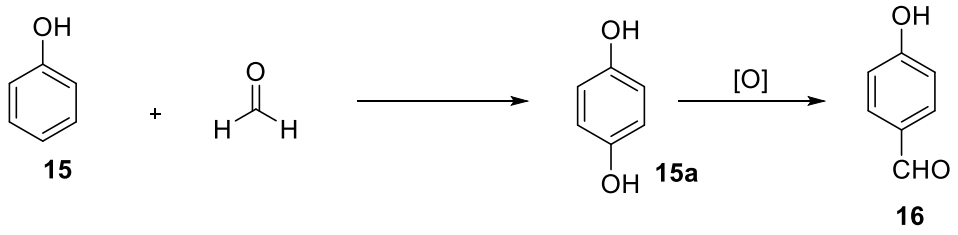
Semenova i suradnici primjenili su Vilsmeier-Haackovu reakciju formiliranja 2-dimetilaminonaftalena (**40**) (shema 22). Dobiveni su aldehid **41** u 45 % iskorištenju te kinazolin **42**. Kako bi se produkt lakše izolirao u reakciju se dodaje amonijev heksaflorofosfat (NH_4PF_6), kako bi nastala sol **42**.[46]



Shema 22. Vilsmeier-Haackova sinteza 2-dimetilaminonaftalen-1-karbaldehid (**41**)[46]

2.2.6. Formaldehidna kondenzacija

Fenol (**15**) regira s formaldehidom u otopini razrijeđene kiseline ili baze čime nastaje *p*-hidroksibenzilni alkohol (**15a**), koji se zatim izolira ili direktno oksidiraju u reakcijskoj smjesi dajući odgovarajući aldehid **16** (shema 23). Osim fenola, reakcija se može primijeniti za derivate anilina. Nitrobenzen ili fenilhidroksilamin služe kao oksidacijsko sredstvo, a bakarov (II) oksid kao katalizator. Dobiveni produkti su u većoj mjeri *para*-supstituirani. Ova reakcija ima široku primjenu za dobivanje amino- i hidroksi-benzaldehida.[18]

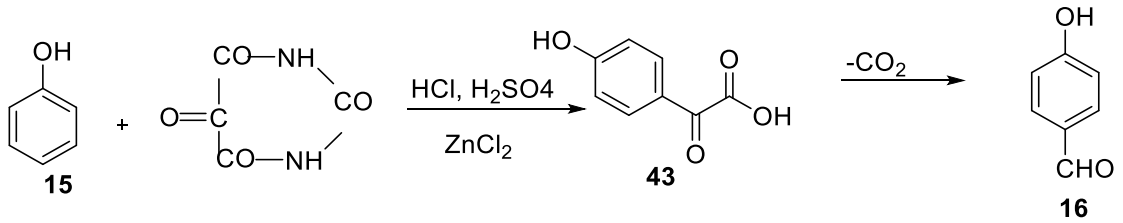


Shema 23. Shematski prikaz formaldehidne kondenzacije[18]

2.2.7. Kondenzacija s aloksanom i mezoksalatom

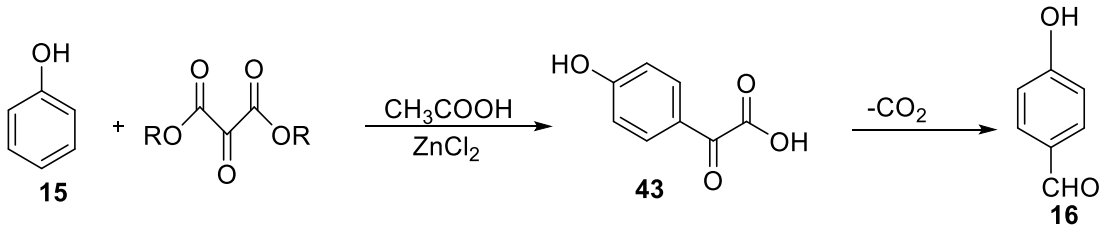
Aloksan, mezoksalat i oksalilklorid kondenziraju s fenolom (**15**) pri čemu nastaje hidroksifenilglioksalna kiselina (**43**). Iz dobivene kiseline dekarboksilacijom nastaje odgovarajući benzaldehid **16**.[18]

Fenoli (**17**) i aloksan u pristutnosti klorovodika, koncentrirane sumporne kiseline i bezvodnog cinkovog klorida kondenziraju (Shema 24). Dobiveni produkti se dekarboksiliraju u *p*-toludinu i daju pripadajući hidroksibenzaldehid (**16**).[18]



Shema 24. Kodenzacija fenola (**15**) i aloksana[18]

Fenol (**15**) i anilini kondenziraju s mezoksalatima u prisutnosti octene kiseline i bezvodnog cinkova (II) klorida koji služi kao katalizator te nastaje hidroksifenilglioksilna kiselina (shema 25). Nastala kiselina **43** se može dekarboksilirati zagrijavanjem s *N*,*N*-dimetil-anilinom ili *p*-toludinom. Veće iskorištenje se postiže upotrebom *p*-toludina.[18]

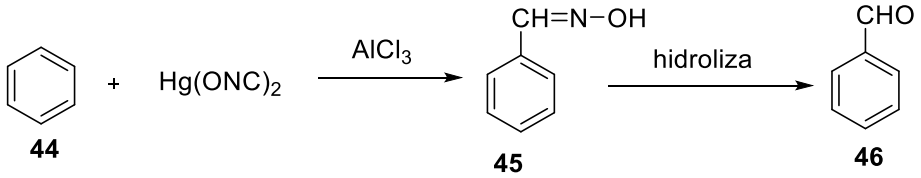


Shema 25. Shematski prikaz kondenzacije fenola (**15**) i mezoksalata[18]

2.2.8. Kondenzacija sa živinim fulminatom

Benzen (**44**) i njegovi alkilni derivati reagiraju sa živinim fulminatom te stvaraju oksim **45** koji se potom hidrolizira u pripadajući aldehid **46** (shema 26). Reakcija se odvija na 45 °C jer je pri višim temperaturama živin fulminat ekspozivan, kao otapalo se upotrebljava nitrobenzen. Otkriveno je da se korištenjem sublimiranog aluminijevog klorida kao katalizatora u reakciji nastaje benzonitril kao glavni produkt, a nusprodukti su benzaldehid i benzamid. Međutim,

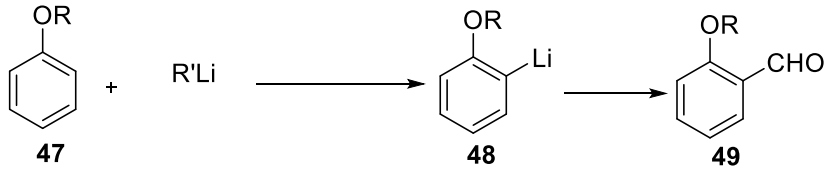
upotrebom smjese sublimiranog aluminijeva klorida, kristaliziranog aluminijeva klorida heksahidrata i sušenog aluminijeva hidroksida nastaje oksim u iskorištenjima 65-70 %.[18]



Shema 26. Reakcija benzena (**44**) sa živinim fulminatom[18]

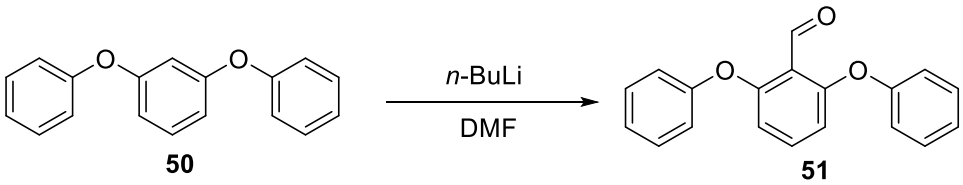
2.2.9. Reakcije s organolitijevim spojevima

Aromatski spoj **47** reagira s alkillitijevim reagensom te se dobije fenillitijev derivat **48** koji u naknadnoj reakciji s *N*-metilformanilidom ili etil-ortoformatom nakon hidrolize daje supsituirani benzaldehid **49** (shema 27).[18] Atomi vodika koji se nalaze u *orhto* položaju u odnosu na alkoksi skupinu se vrlo lako zamijene s litijem. Izmjena iona se vrši pomoću fenillitija ili butillitija.[18] Zatim se u reakciju uvodi elektofil poput formamida koji uvodi formilnu skupinu. Najčešće korišten formamid je dimetilforamid radi svoje prihvatljive cjiene i široke dostupnosti.[47] Tako anisol s fenillitijem daje 2-metoksifenillitij u 70 % iskorištenju.[18]



Shema 27. Reakcije etera s organolitijevim spojevima[18]

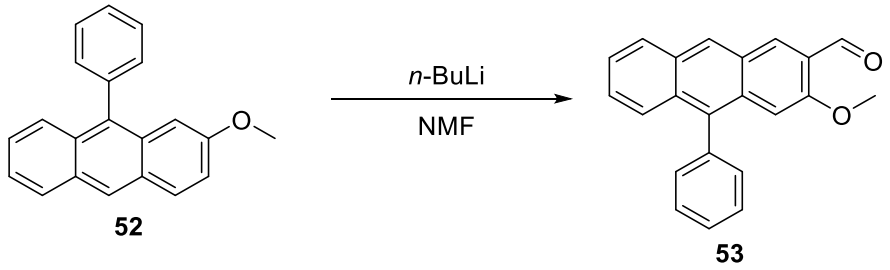
Katritzky i suradnici proveli su reakciju formiliranja na 1,3-difenoksi benzenu (**50**) pomoću *n*-butillitija i dimetilforamamida te je dobiven 2,6-difenoksibenzaldehid (**51**) (shema 28). Iskorištenje reakcije iznosi 70 %.[48]



Shema 28. Primjena organolitijevih spojeva za sintezu 2,6-difenoksibenzaldehid (**51**)[48]

Itawa i Emoto istraživali su formiliranje supstituiranog antrcena **52** korištenjem *n*-butillitija i *N*-metil-formanilida (shema 29). Sve reakcije su provedene uspješno te su dobiveni

pripadajući aldehidi u relativno visokom iskorištenju. Tako se iz 2-metoksi-9-fenilantracena (**52**) formiliranjem dobije 3-formil-2-metoksi-9-fenilantracen (**53**), a njegovo iskorištenje iznosi 64 %.[49]



Shema 29. Sinteza 3-formil-2-metoksi-9-fenilantracena (**53**)[49]

2.3. Indirektne metode

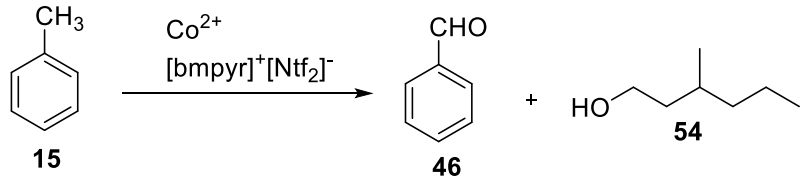
Reakcije kojima se funkcionalne skupine na aromatskoj jezgri transformiraju u aldehidne skupine nazivaju se neizravne metode. Većina tih reakcije se sastoji od oksidacije ili redukcije bočnih lanaca u formilnu skupinu.[18]

2.3.1. Elektrokemijska oksidacija

Tijekom godina mnogi su znanstvenici pokušali sporedni alkilni lanac oksidacijom prevesti u aldehidnu skupinu pri čemu su neki od njih u svojoj namjeri i uspjeli. Tako elektrolizom toluena ovisno o uvjetima reakcije većinom nastaju etil-benzoat, benzojeva kiselina, *p*-sulfobenzojeva kiselina, kinon, hidrokinon i benzaldehid.[18]

Različite grupe znanstvenika pokušavale su pronaći najuspješniju metodu za dobivanja benzaldehida iz alkilbenzena te su mijenjali uvjete reakcije, elektrode, elektrolite i otapala. Nažalost, maksimalno dobiveno iskorištenje reakcije iznosi 35 %.[18]

Balajin i suradnici su proveli elektrokemijsku oksidaciju toluena (**13**) kataliziranu Co^{2+} u *N*-butil-*N*-metilpirolidin bis(trifluorometilsulfonil)imidu ($[bmpyr]^+[Ntf_2]^-$) (shema 30). Dobiven je benzaldehid (**46**) kao većinski produkt te u manjoj količini 3-metil-1-heksanol (**54**).[50]



Shema 30. Elektrokemijska okidacija toluena (**15**)[50]

2.3.2. Kemijska oksidacija

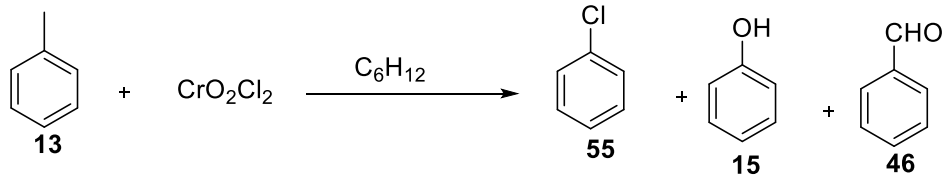
Većina istraživanja kemijske oksidacije usmjerena su prema tehničkoj proizvodnji benzaldehida. Količine dobivenog benzilnog alkohola, benzaldehida i benzojeve kiseline ovise o uvjetima reakcije. Dokazano je kako oksidi molidbena, volframa, cirkonija i tantala potiču oksidaciju toluena u benzaldehid. Oksidi mangana, bakra, nikla, kroma i urana pogoduju stvaranju aldehida i potiču daljnju oksidaciju do potpune razgradnje toluena. Upotrebom oksida titana, bizmuta i kositra potrebne su visoke temperature kako bi uzrokovali zapaljenje toluena. Vanadijev (V) oksid izuzetno je dobar za oksidaciju aldehida u kiseline.[18]

Jedna od najvažnijih reakcija za dobivanje benzaldehida je reakcija toluena i magnezijevog dioksida u sumpornoj kiselini. Velike količine salicilaldehida se također dobivaju na ovaj način iz *o*-krezola.[18]

Dobra metoda za oksidaciju metilnih skupina u aldehidnu je upotrebom kromova (VI) oksida i anhidrida ocetene kiseline. Iskorištenja ove reakcije se kreću u rasponu 40-50 %. Tijekom reakcije nastaju kristali diacetata koji sprječavaju daljnju oksidaciju te vrlo lako hidroliziraju u otopini kiseline u odgovarajući aldehide. Ksilen ovom reakcijom daje ftalaldehid.[18]

U Etardovoj reakciji se metilna skupina prevodi u formilnu upotrebom kromilova (VI) klorida kao oksidacijskoga sredstva, a iskorištenja dosežu 80%. Supstituirane alkilne skupine stvaraju razne produkte, pri čemu iz etilbenzena nastaje fenilacetalaldehid, dok propilbenzen daje benzaldehid, a iz cimena nastaje kuminaldehid i keton.[18]

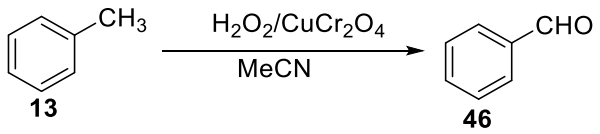
Cook i Mayer su proveli Etardovu reakciju s toluenom (**13**) (shema 31). Toluen (**13**) otopljen u cikloheksanu reagira s kromilovim (VI) kloridom te nastaju klorbenzen (**55**) s 18 % iskorištenjem, benzilni alkohol (**15**) u 5 % iskorištenju i benzaldehid (**46**) s iskorištenjem od 32 %. Tijekom reakcije kromilov (VI) klorid i toluen tvore međuprodukt poznatiji kao Etardov kompleks koji se dalje raspada benzaldehid i benzilni alkohol.[51]



Shema 31. Etardova reakcija toluena (**13**)[51]

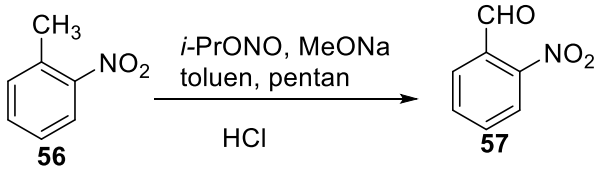
Metilna skupina na toluenu može biti diklorirana ili dibromirana, a iz benzil diklorida ili benzil dibromida hidrolizom nastaje pripadajući aldehid. Velike količine benzaldehida se dobivaju kloriranjem toluena. Zatim, se smjena mono-, di-, tri- klor-toluena tretira s kalcijevim hidroksidom ili karbonatom te se parnom destilacijom izolira aldehid.[18]

Acharyya i njegova istraživačka skupina je provela oksidaciju toluena (**13**) vodikovim peroksidom u prisutnosti nanočestica bakrova (II) kromova oksida ($CuCr_2O_4$) te su dobili benzaldehid (**46**). Iskorištenje benzaldehida iznosi 84,4 % (shema 32).[52]



Shema 32. Okisdacija toluena (**13**) vodikovim peroksidom i nanočesticama katalizatora[52]

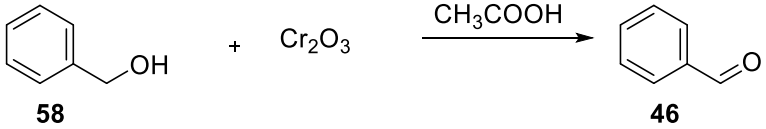
Popkov je proveo sintezu 2-nitrobenzaldehida (**57**) iz 2-nitrotoluena (**56**) (shema 33). Alkoholna otopina natrijevog metokisda s 2-propilnitratom (*i*-PrONO) i 2-nitrotoluenom (**56**) uz zakiseljavanje s klorovodičnom kiselinom nastaje aldehid.[53]



Shema 33. Sinteza 2-nitrobenzaldehida (**57**)[53]

2.3.3. Oksidacija benzilnog alkohola

Oksidacija benzilnog alkohola (**58**) je jednostavna laboratorijska metoda za oksidaciju hidroksimetilne skupine u aldehidnu pomoću kromova (III) oksida u octenoj kiselini ili anhidridu s iskorištenjem od 90 % (shema 34).[18]



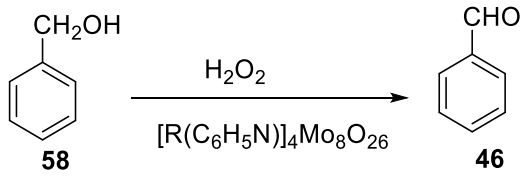
Shema 34. Oksidacije benzilnog alkohola (**58**)[18]

Natrijevim hipokloritom kao oksidacijskim sredstvom također se može dobiti benzaldehid. Selenova (IV) oksid, telurova (IV) oksid i kloroformska otopina dušikva (III)

oksida ili dušikova (IV) oksid oksidira benzilni alkohol u benzaldehid. Međutim, ovim postupkom se dobivaju iskorištenja oko 40 %, pa čak i niža.[18]

Benzilni alkohol se može oksidirati u odgovarajući aldehid zrakom ili kisikom pod smanjenim tlakom korištenjem srebra, bakrova (II) oksida ili vanadijeva (V) oksida kao katalizatora. Reakcije se odvijaju u temperaturnom rasponu od 100 do 350 °C, a iskorištenja dosežu 90 %.[18]

Lin i Zhen su oksidirali benzilni alkohol (**58**) do benzaldehida (**46**) korištenjem vodikova peroksida kao oksidansa, a reakcija je katalizirana s tetraalkilpiridinijevim oktamolibdatom (shema 35).[54]

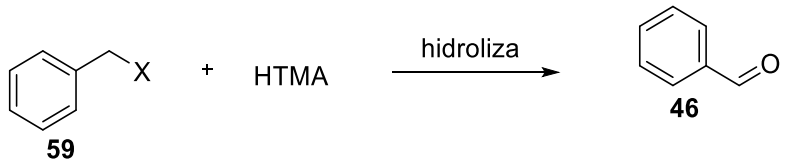


R=n-C_4H_9, n-C_8H_{17}, n-$C_{14}H_{29}$, n-$C_{16}H_{33}$

Shema 35. Oksidacija benzilnog alkohola (**58**) pomoću vodikova peroksida[54]

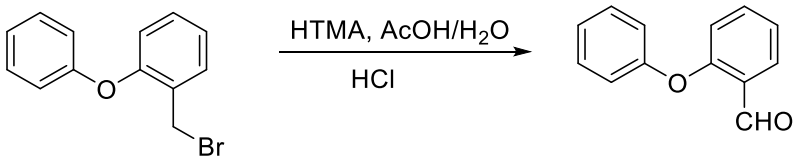
2.3.4. Oksidacija benzilnih halogenida

Oksidacijom benzilnih halogenida **65** uz oksidacijsko sredstvo moguće je pripraviti benzaldehid (**46**) (shema 36). Jedna od poznatijih metoda je Sommeletova reakcija kojom se benzilnih halogenid zagrijava s heksametiltetraaminom (HTMA) u razrijeđenom alkoholu, a potom kiselom hidrolizom nastaje aldehid. Iskorištenje reakcija su u prosjeku 60-70 %.[18] Mehanizam ove reakcije nije potpuno objašnjem, ali tijekom reakcije benzilni halogenidi reagiraju s heksametiltetraaminom te se dobiva amonijeva sol, čijom hidrolizom nastaje amin. Iz amina prijenosom vodikova iona nastaje imin koji hidrolizira u aldehid.[55] Nitrati bakra, olova i kalcija u razrijeđenoj dušičnoj kiselini oksidiraju benzilne halogenide u odgovarajuće aldehide, ali s niskim iskorištenjem. Visoka iskorištenja oksidacije benzilnih halogenida u aromatske aldehide će se postići upotrebom alkalnih dikromata. Refluksiranjem selenovog (IV) oksida s derivatima bezilnih halogenida nastaje benzaldehid u iskorištenju 45-55 %.[18]



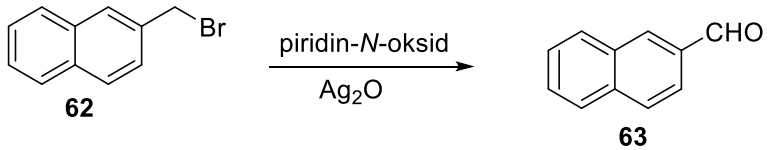
Shema 36. Oksidacija benzilnih halogenida (**59**)[18]

Chen i suradnici proveli su Sommeletovu reakciju s 1-(bromometil)-2-fenoksibentenu (**60**) uz heksametiltetraaminom (HTMA) i smjesu ocetene kiseline (AcOH) i vode (shema 37). Dobiveni produkt je 2-fenoksibenzaldehid (**61**) u iskorištenju od 58 %.[56]



Shema 37. Sommeletova reakcija oksidacije 1-(bromometil)-2-fenoksibentena (**60**)[56]

Chen i suradnici su oksidirali 2-(bromometil)naftalen (**62**) u naftaldehid (**63**) s piridin-*N*-oksidom u prisutnosti srebrova oksida (shema 38) s iskorištenjem 95 %.[57]

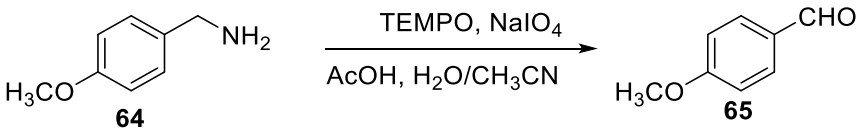


Shema 38. Oksidacija 2-(brommetil)naftalena (**62**) u naftaldehid (**63**)[57]

2.3.5. Oksidacija benzilamina

U lužnatoj sredini hidroksibenzilamini se oksidiraju zrakom do hidroksibenzaldehida korištenjem izatina ili kalijevog izatin-5-sulfonata kao katalizatora. Tribenzilamini se mogu oksidirati u benzaldehide upotrebom kromne kiseline ili tionil-klorida, ali sam proces je dugotrajan.[18]

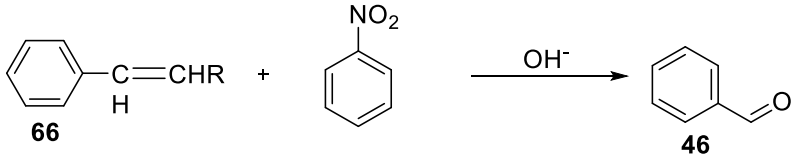
Galletti i suradnici su proveli oksidaciju *p*-metoksibenzamina (**64**) u prisutnosti vode, acetonitrila, 2,2,6,6,-tetrametilpiperidin-1-oksil (TEMPO) kao katalizatora te anorganskih oksidansa poput natrijeva periodata (shema 39). Ovim postupkom je dobiven *p*-meotksibenzaldehid (**65**) s iskorištenjem od 92 %.[58]



Shema 39. Sinteza *p*-metoksibenzaldehida (**65**) iz *p*-metoksibenzilamina (**64**)[58]

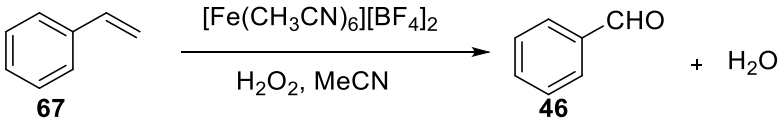
2.3.6. Oksidacija olefinskih bočnih lanaca

Olefini **66**, osobito propilenilbenzen, lako se pretvaraju u benzaldehid (**46**) (shema 40). Dokazano je kako je kemijska oksidacija uspješnija nego elektrokemijska. Najrašireniji oksidans u tehničkoj proizvodnji supstituiranih *o*- i *p*- hidroksibenzaldehida je nitrobenzen u razrijeđenoj lužini. Miješanjem nitrobenzena i razrijeđene otopine natrijeva hidroksida s propilenbenzenom daje aldehid **46**.[18]



Shema 40. Oksidacije olefinskih bočnih lanaca[18]

Yap i suradnici su oksidirali aromatske alkene u aldehide korištenjem vodikova peroksida kao oksidansa i katalizatora ionskog kompleksa željezova (II) i heksa-acetonitrila ($[Fe(CH_3CN)_6][BF_4]_2$ (shema 41). Tako su reakciju proveli sa stirenom (**67**) miješanjem prethodno navedenih spojeva i acetonitrila i kao glavni produkt dobiven je benzaldehid (**46**) u 78 % iskorištenju.[59]

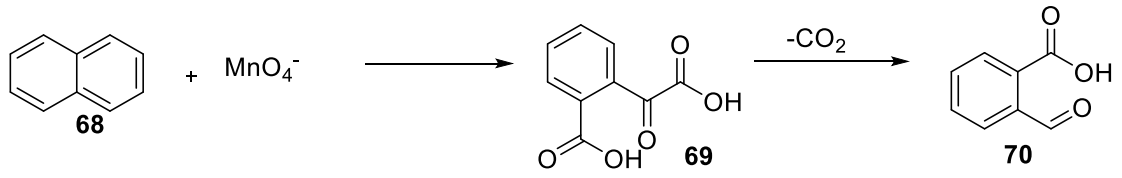


Shema 41. Oksidacija stirena (**67**) u benzaldehid (**46**)[59]

2.3.7. Oksidacija naftalena

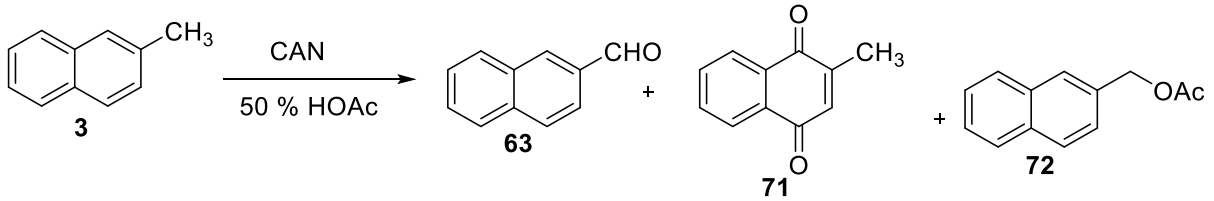
Oksidacija nafalena (**68**) do derivata 2-(karboskikarbonil)benzojeve kiseline (**69**) koja se dekarboksilira u supstituirani *o*-karboksibenzaldehid (**70**) (shema 42). Oksidacija se provodi upotrebom lužnatog permaganata s iskorištenjem 40-50 %, a dekarboksilacija se provodi u ksilenu ili otopinom bisulfita. Charkravarti i Swaminathan smatraju kako se derivati homoftalne

kiseline lakše reduciraju sa selenovim (IV) oksidom u ksilenu u pripadajuće benzaldehide, pri čemu se postižu veća iskorištenja do 80 %.[18]



Shema 42. Oksidacija naftalena (**68**)[18]

Sydnes i suradnici proveli su oksidaciju metilnaftalena (**3**) korištenjem cerijeva (IV) amonijeva nitrata (CAN) i 50 % octene kiseline (shema 43). Produkti reakcije bili su naftalaldehid **63** u 37 % iskorištenju, 1,4-naftokinon **71** s 27 % iskorištenjem te 2-naftilmetil-acetat (**72**) u iskorištenju od 4%.[61]

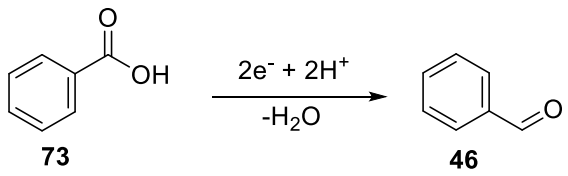


Shema 43. Oksidacija metilnaftalena (**3**)[61]

2.3.8. Elektrokemijska redukcija kiselina

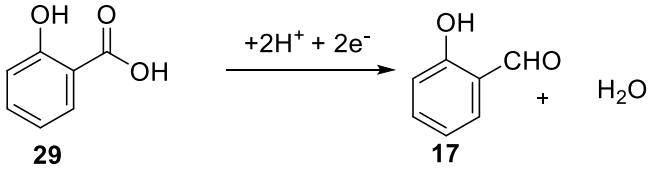
Elektrokemijskom redukcijom se karboksilna skupina prevodi u formilnu, ali nažalost procesi nisu dali ponovljive rezultate. Mitter je uspio reducirati benzojevu i salicilnu kiselinu u aldehid i dobio iskorištenje reakcije 30-50 %. Tesh i Lowy su ovim postupkom dobili još niže iskorištenje te su shvatili kako se aldehid reducira lakše od kiseline. Stoga, aldehid se tijekom reduciranja mora istovremeno izdvajati iz reakcije. Upotrebom živine katode i natrijeva bisulfida u otopini natrijeva sulfata dobiven je salicilaldehid iz salicilne kiseline s iskorištenjem od 55 %. Kawada i Yoshida su proučavali kako poboljšati proces primjenom drugih materijala za katodu i dijafragmu i odabirom drugog elektrolita. Olovne i bakrene elektrode nisu bile zadovoljavajuće, natrijev acetat, kalcijev klorid ili kalijev sulfat kao elektoliti su dali lošije rezultate. No, 80 % iskorištenje postižu živinim katodama, natrijevim sulfatom kao elektrolitom i natrijevim bisulfidom kao sredstva za uklanjanje nastalog aldehida.[18]

Wagenknecht je proveo elektrokemijsku redukciju benzojeve kiseline (**73**) u benzaldehid (**46**) u prisutnosti borne kiseline kao pufera (shema 44).[62]



Shema 44. Redukcija benzojeve kiseline (**73**) u benzaldehid (**46**)[62]

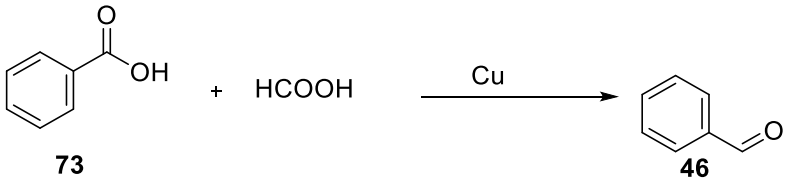
Vilambi i Chin su elektrokemijski reducirali salicilnu kiselinu (**29**) u salicilaldehid (**17**) u prisutnosti borne kiseline, natrijevog sulfita i natrijevog sulfata kao katolita (shema 45).[63]



Shema 45. Redukcija salicilne kiseline (**29**) u salicilaldehid (**17**)[63]

2.3.9. Kemijska redukcija kiselina

Mravlja kiselina pod visokim tlakom i temperaturom uz dodatak odgovarajućeg katalizatora reducira karboksilne kiseline do aldehida s dobrim iskorištenjem. Tako Davies i Hodgson reduciraju benzojevu kiselinu (**73**) u aldehid upotrebom mravlje kiseline i bakra kao katalizatora.[18]



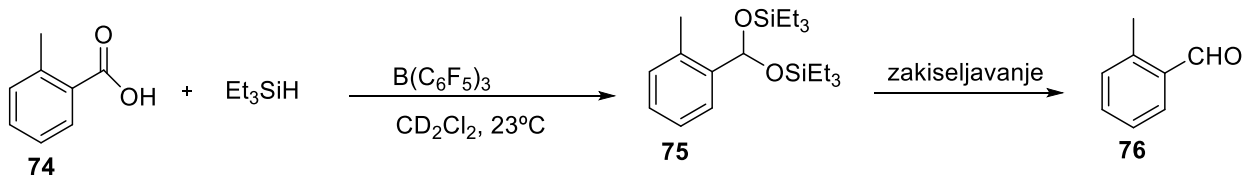
Shema 46. Redukcije karboksilinih kiselina (**73**)[18]

Salicilna i *o*-hidroskinaftalenska kiselina se reduciraju do pripadajućeg aldehida s natrijevim amalganom u prisutnosti borne kiseline i velikih količina natrijevog klorida. Aldehid se puno lakše reducira od kiselina. Stoga se kao i kod elektrolitičke redukcije dodaje bisulfit ili amin radi uklanjanja novonastalog aldehida. Iskorištenje ovih reakcija iznosi 50-60 %.[18]

Kobe je dokazao kako se benzaldehid dobiva iz benzojeve kiseline i natijeva amalgama. Bayer je dobio benzaldehid u manjim količinama redukcijom benzojeve ili ftalne kiseline

cinkovom prašinom. Kalcijeve soli karboksilnih kiselina stvaraju aldehide zagrijavanjem s kalcijevim formatom. Tako je dobiven vanilin iz vanilinske kiseline, ali u 2 % iskorištenju.[18]

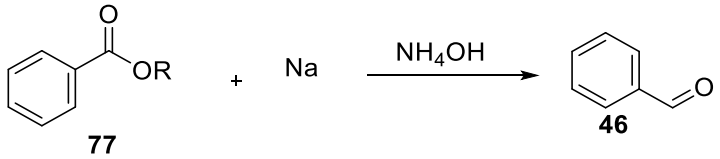
Bezier i suradnici su reducirali 2-metilbenzojevu kiselinu (**74**) u 2-metilbenzaldehid (**76**) sa silanima i katalizatorom tris(pentafluorofenil)boranom (shema 47). Pripravili su produkt s iskorištenjem od 99 %.[64]



Shema 47. Redukcija 2-metilbenzojeve kiseline (**74**) u 2-metilbenzaldehid (**76**) upotrebom silana i katalizatora $B(C_6F_5)_3$[64]

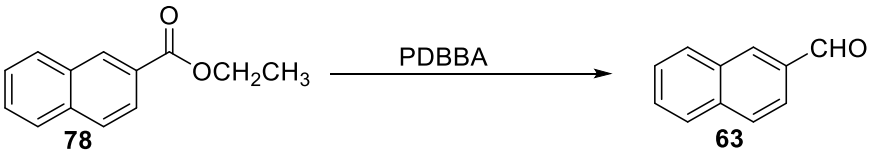
2.3.10. Redukcija estera

Elektrokemijskom ili kemijskom redukcijom estera benzojeve kiseline **77** vrlo je teško dobiti aldehide **46** jer se reduciaju dalje do alkohola. Kharash, Sternfield i Mayo su etil-benzoat reducirali natrijem otopljenim u tekućem amonijaku do benzladehida (shema 48). Dobili su benzaldehid u 50 % iskorištenju.[18]



Shema 48. Shematski prikaz redukcije estera[18]

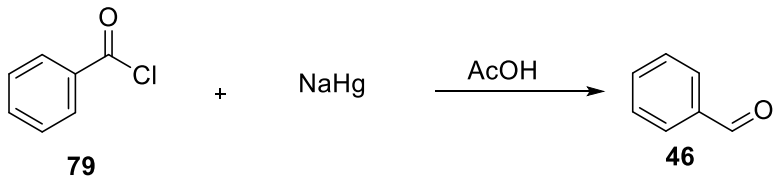
Chea, Song i An su reducirali ester **78** u naftaldehid (**63**) upotrebom kalijeva diizobutil-*t*-butoksialuminijeva hidrida (PDBBA) (shema 49). Dobili su aromatski aldehid (**63**) u iskorištenju od 88 %.[65]



Shema 49. Redukcija etil-naftalat (**78**) u naftaldehid (**63**) s PDBBA[65]

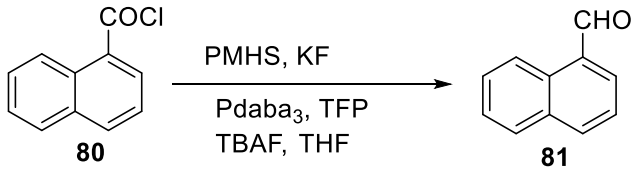
2.3.11. Redukcija acil klorida

Bayer je uspio reducirati acil klorid **79** u aldehid **46** s natrijevim amalganom u octenoj kiselini (shema 50). No, količina dobivenih aldehida vrlo je mala. Od tada su brojni znanstvenici testirali razna redukcijska sredstva, ali bez uspjeha. Kasnije Rosenmund uspijeva dobit velika iskorištenje korištenjem vodika i upotrebom nikla ili paladija kao katalizatora.[18]



Shema 50. Redukcije kiselinskih klorida (**79**)[18]

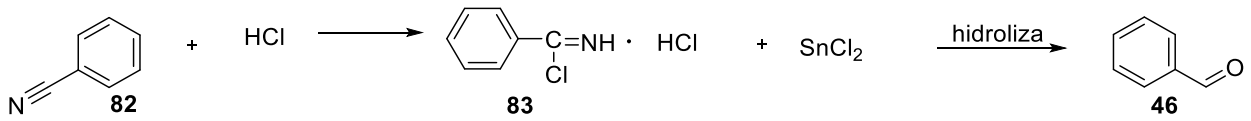
Lee i Maleczka su pokazali kako se polimetilhidroksiloksana (PMHS) i paladij kao katalizator mogu reducirati kloride arilnih kiseline bez dodatnih redukcijskih sredstava. Tako su oni reducirali 1-naftoil klorid (**80**) u naftaldehid (**81**) korištenjem polimetilhidroksiloksana i paladijem u prisutnosti fluorida. Dobili su aldehid u 86 % iskorištenju (shema 51).



Shema 51. 1-Naftoil klorid (**80**) u naftaldehid (**81**) s PMHS i paladijevim katalizatorom[66]

2.3.12. Redukcija nitrila

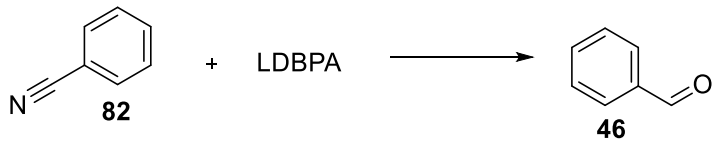
Stephan je razvio metodu za pripremu aldehida iz nitrila i dobio je iskorištenja veća od 90 % (shema 52). Nitril **82** se prevodi u imidoklorid koji se reducira s bezvodnim kositrovim (II) kloridom otopljenim u eteru.[18, 67]



Shema 52. Redukcija benzonitrila (**82**)[18,67]

α-Naftonitril, *o*-toluenitril i *o*-nitrobenzonitril stvaraju aldehide u niskom iskorištenju. Same nitro supine u *ortho*-položaju ne ometaju reakciju, ali smanjuju učinkovitost reakcije ako se ne koriste veće količine klorida.[18]

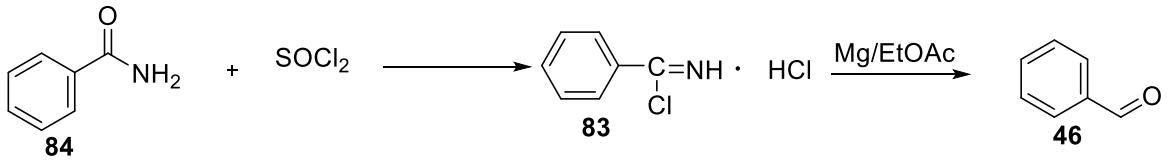
Ha i suradnici su proveli redukciju aromatskih nitrila u pripadajuće aldehide korištenjem litij diizobutilpiperidinhidroaluminat (LDBPA) te su potisgli visoka iskorištenja reakcije (shema 53).[43] Redukcijsko sredstvo su pripravili miješanjem diizobutilaluminijeva hidrida i *n*-butillitija. Tako su reducirali benzonitril (**82**) s LDBPA i dobili benzaldehid (**46**) u iskorištenju od 99 % .[68]



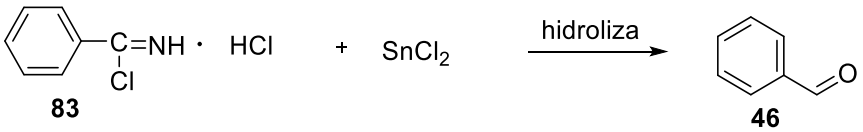
Shema 53. Redukcija benznitrila (**82**) u benzaldehid (**46**)[68]

2.3.13. Redukcija amida i imidoklorida

Direktna redukcija amida **84** u aldehide **46** daje niska iskorištenja reakcije. Stoga se redukcija vrši preko imidoklorida tako da se amid prevodi u imidoklorid **83** pomoć tionil klorida ili fosforova (V) klorida (shema 54 i shema 55). Staudinger je reducirao imidokloride koristeći magnezij u etil-acetatu te je dobio iskorištenje reakcije 40-50 %. Sonn i Muller redukciju imidoklorida provode na potpuno drugačiji način i uspjeli su postići veće iskorištenje reakcije. Imidoklorid se reducira kositrovim (II) kloridom otopljenim se u, a dobiveni produkt hidrolizira te nastaje aldehid. Kositrov (II) klorid može se zamijeniti bezvodnim kromovim (III) kloridom, koji se teže priprema.[18]

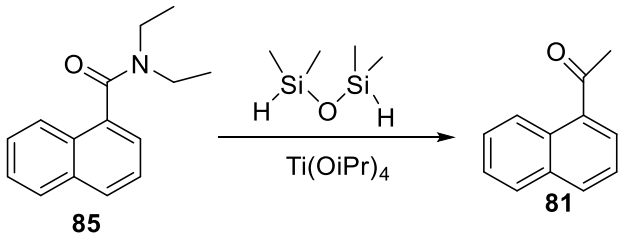


Shema 54. Redukcija amida **84**[18]



Shema 55. Redukcija imidoklorida **83**[18]

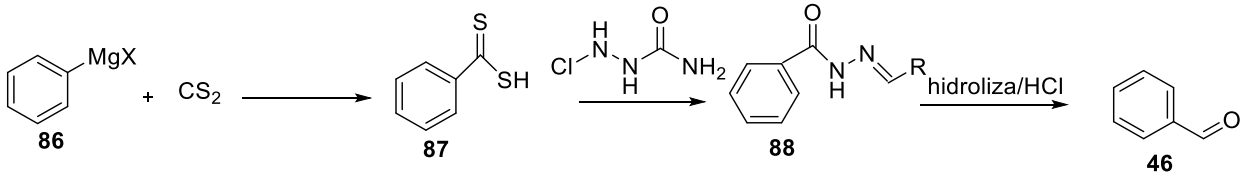
Laval i suradnici su reducirali *N,N*-dietil-2-naftamid (**85**) u naftaldehid (**81**) pomoću 1,1,3,3-tetrametildisiloksana (TMDS) i titanijeva (IV) izopropoksida (shema 56). Iskorištenje reakcije iznosi 75 %.[69]



Shema 56. Redukcija *N,N*-dietil-2-naftamid (**85**) u naftaldehid (**81**) upotrebom TMDS i $Ti(OiPr)_4$[69]

2.3.14. Sinteza aldehida iz Grignardovih reagensa

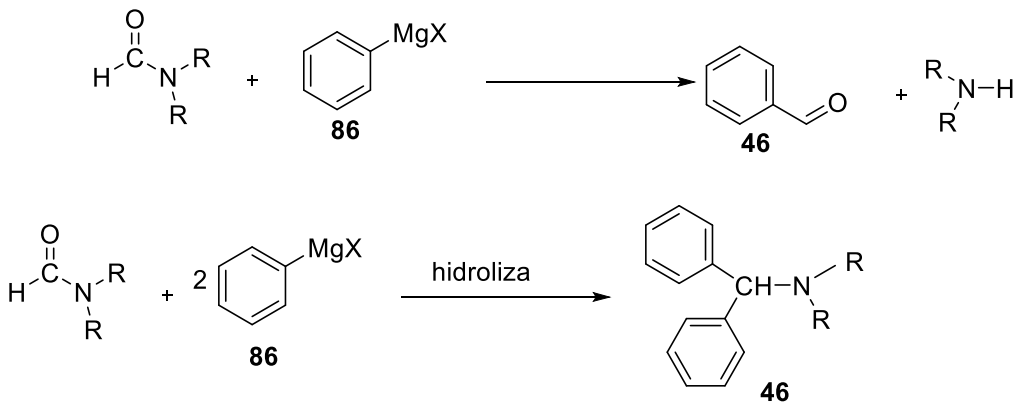
Brojni su spojevi koji reagiraju s aromatskim Grignardovim reagensima **86** čime nastaje aldehid **46**. Među njima se ističu alkilni ortoformati, bakrov formijat, metilizocijanid, etoksimetilanilin, ugljikov (II) sulfid.[18] Međutim, problem ove metode dobivanja aldehida predstavlja činjenica da Grignardovi reagensi reagiraju s aldehidima.[18]



Shema 57. Sinteze aldehida **46** Grignardovim reagensom **86**[18,70]

Wuyts je razvio metodu uz ugljikov (II) sulfid Grignardov reagens (**86**) s ugljikdisulfidom stvara ditiokiselinu **87** koja zatim reagira sa semikarbazid hipokloridom otopljenim u piridinu. Nastaje semikarbazon **88** koji hidrolizom daje aldehid **46** (shema 57.).[18,70]

Bouveault je uveo upotrebu aril- ili alkil-formamida za dobivanje aldehida **46** pomoću Grignardovih reagensa **86**. Iskorištenja njegovih reakcije variraju između 30 i 70 %. Ovisno o supsituiranom amidu reakcija se može odvijati u dva različita smjera (shema 58.).[18]

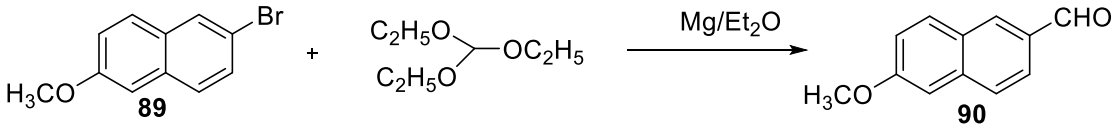


Shema 58. Reakcije Grignardovih reagensa **86** s amidima[18]

Bodroux, Tschitschibabin, Gattermann i Maffezzoli su nevosno jedni o drugima otkrili da etil-ortoformat i Grignardov reagens stvaraju aldehide i sekundarne alkohole.Ukoliko se koristi etil-ortoformat u suvišku, produkt je uglavnom aldehid. Metil-ortoformat se također može upotrebljavati te se s njim dobiju aldehidi u iskorištenju 60-70 %.[18]

Na temelju svih spojeva koji u reakciji s aromatskim Grignardovim reagensima daju aldehide najprihvatljivije rezultate su dali etil-ortoformat, etoksimetilanilin i ugljikov disulfid. Smith i Nichols su uspoređivali gore navedene spojeve i došli do zaključka kako se ipak najbolje reakcije dobivene upotrebom etil-ortoformata.[18]

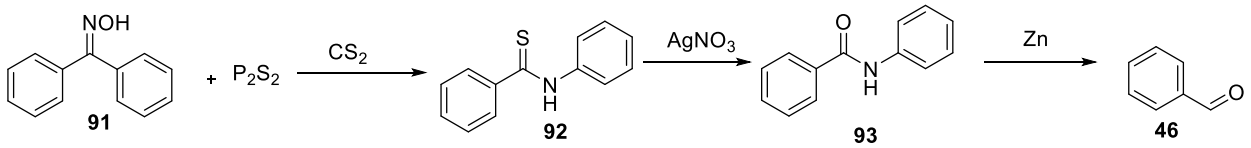
Sarojini i suradnici su pripravili 6-metoksinaftaldehid (**90**) Grignardovom reakcijom iz 2-brom-6-metoksi-naftalena (**89**) uz trietil-ortoformat (shema 59).[45] Nakon što Grignard izreagira s formatom, potrebna je hidroliza.[71]



Shema 59. Sinteza 2-brom-6-metoksi-naftalena (**90**) Grignardovom reakcijom[71]

2.3.15. Sinteza aldehida iz benzofenonskih oksima

Cuisa je razvio postupak pripreme aldehida **46** iz benzofenonskih oksima **91** s iskorištenjem od 42 % (shema 60). Benzofenonski oksim (**91**) s fosforovim pentasulfidom u ugljikovom (II) sulfidu stvara tiobenzanilid (**92**). Nastali anilid u lužnatoj otopini srebrova nitrata daje benzanilid (**93**) koji se reducira s cinkovom prašinom u benzaldehid (**46**).[18]



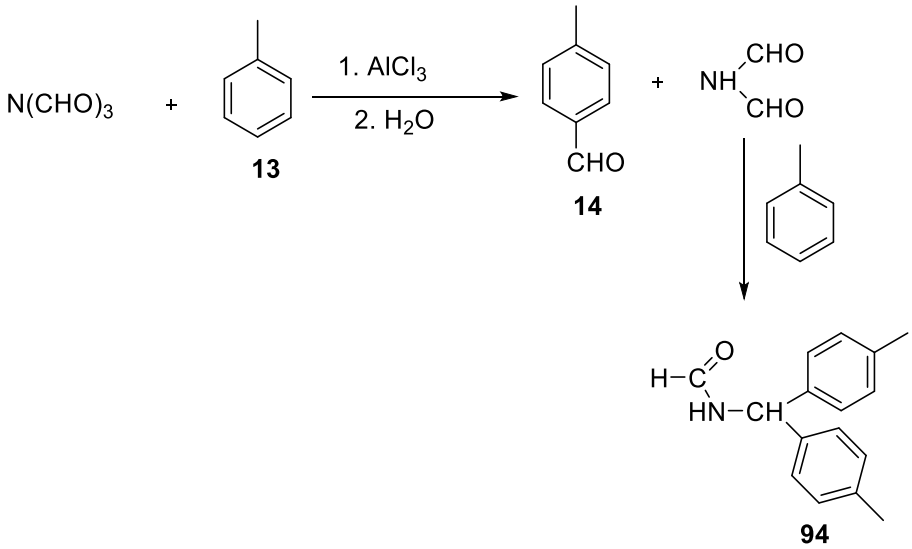
Shema 60. Sinteza aldehida (**46**) iz benzofenonskih oksima (**91**)[18]

2.4. Ostale metode za pripremu aromatskih aldehida

Razvoj novih metoda za pripremu aromatskih aldehida predstavlja veliki izazov za organske kemičare. Stoga, znanstvenici su pokazali kako oligoformilamini i tris(diklormetil)amini mogu poslužiti kao formilirajući reagensi u svrhu dobivanja aromatskih aldehida. Također, dokazano je kako se hidroksi aromatski aldehidi mogu pripraviti Fries-ovim pregrađivanjem arilnih formata.[72]

2.4.1. Reakcija formiliranja s triformamidom i Lewisovim kiselinama

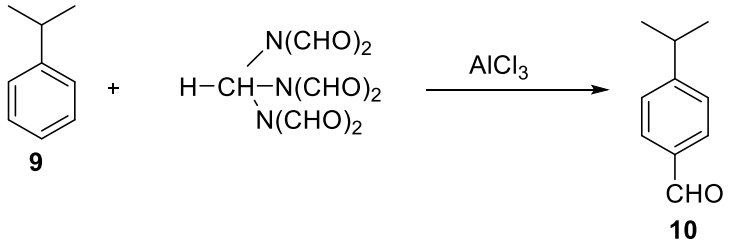
Otkriveno je kako u reakcijama između toluena (**13**) s aluminijevim kloridom i triamidom (0,5:5:1,5) na 9 °C jedna formilna skupina triamida pokazuje visoku reaktivnost, pri čemu nastaje aldehid **14** i diformamid (shema 61). Nastali diformamid reagira s toluenom (**13**) te nasataje formamid **94**.[72]



Shema 61. Reakcija formiliranja toluena (**13**) s triformamidom i aluminijevim kloridom[72]

2.4.2. Reakcija formiliranja s tris(diformamino)metanom

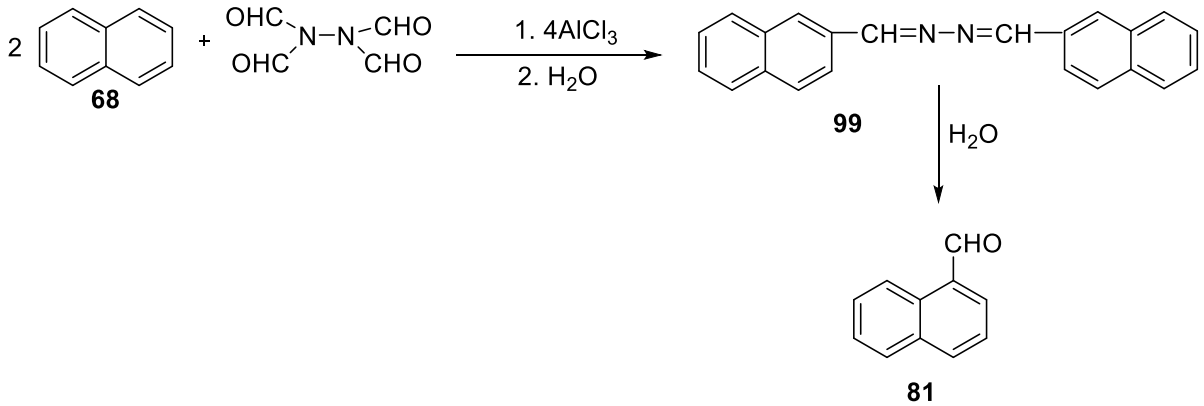
Tris(diformamino)metan ima 6 formilnih skupina od kojih 3 mogu poslužiti za formiliranje aromatskih spojeva u prisutnosti jake Lewis-ove kisele poput aluminijeva klorida. Provedeno je formiliranje na toluenu, kumenu (**9**), *tert*-butilbenzenu, heksilbenzenu, *p*-cimenu i aromatskim eterima pri čemu su dobiveni aromatski aldehidi poput **10** u relativno viskom iskorištenju (shema 62).[72]



Shema 62. Reakcija formiliranja kumena (**9**) s tris(diformamino)metanom i aluminijevim kloridom[72]

2.4.3. Reakcija formiliranja s *N,N,N,N*-tetraformilhidrazinom

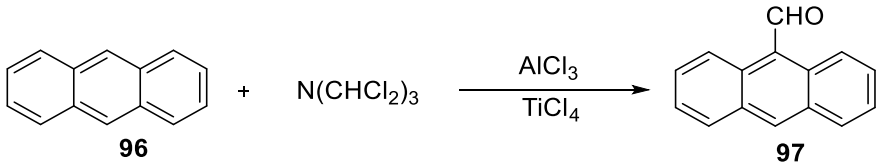
N,N,N,N-tetraformilhidrazin sastoji se od dva susjedna atoma dušika i svaki od njih ima po dvije formilne skupine. Ovaj reagens s aluminijevim kloridom se pokazao izuzetno dobar za formiliranje aromatskih spojeva kao što su heptilbenzen, *o*-ksilen, mezitilen, nafalen (**68**), anisol i 1,3-metoksibenzen. Primarni produkti ovih reakcija su azini **99** koji se dalje cijepaju kako bi se dobio željeni aromatski aldehid. Konačni produkti nekih reakcija su aldehidi, smjesa aldehida i azina ili samo azini. Reakcijom provedenom na naftalenu (**68**) je dobiven naftaldehid (**81**) u 36 % iskorištenju (shema 63).[72]



Shema 63. Reakcija formiliranja (**68**) naftalena uz *N,N,N,N*-tetraformilhidrazin[72]

2.4.4. Reakcija formiliranja s tris(diklormetil)aminom

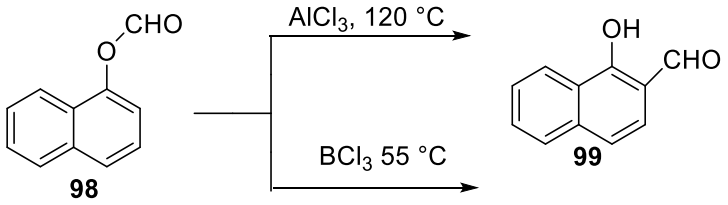
Tris(diklormetil)amin se u prisustvu Lewisove kiseline ponaša kao formilirajući reagnes. Aromatski spojevi poput benzena, toluena, *m*-ksilena, anisola, klorbenzena i antracena (**96**) formilirani su s ovim reagensom u prisustvu aluminijeva klorida i titanijeva (IV) klorida te su dobiveni aromatski aldehidi poput **97** (shema 64).[72]



Shema 64. Reakcija formiliranja antracena (**96**) s tris(diklormetil)aminom, aluminijevim kloridom i titanovim (IV) kloridom[72]

2.4.5. Friesovo pregrađivanje aril formata u aromatske hidroksialdehide

Friesovo pregrađivanje je poznata metoda za pripravu hidroksiaromatskih ketona, pri čemu arilni esteri karboksilnih kiselina u prisutnosti Lewisove kiseline stvaraju odgovarajuće hidroksiaromatske ketone.[72] Zagrijavanjem 1-naftil-formijata (**98**) s aluminijevim kloridom dobiven je 1-hidroksi-2-naftaldehid (**99**) u iskorištenju 7 % (shema 65). Ukoliko se aluminijev klorid zamijeni s borovim trikloridom dobiven je isti produkt **99** s iskorištenjem od 60 %. Borov tribromid je još učinkovitiji katalizator u Friesovim reakcijama.[72]

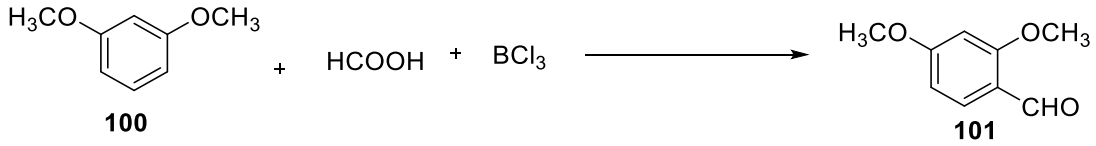


Shema 65. Friesova reakcija 1-naftil-formijata (**98**) katalizirana aluminijevim kloridom i borovim trikloridom[72]

2.4.6. Reakcija formiliranja upotrebom mravlje kiseline u prisutnosti Lewisovih kiselina

Alkoksiareni, hidroksiareni i aromatksi alkanski spojevi mogu se formilirati upotrebom mravlje kiseline u prisutnosti Lewisove, perklorne ili polifosforne kiseline. Formiliranjem 1,3-dimetoksibenzena (**100**) s mravljom kiselinom, borovim trikloridom i mravljom kiselinom u

molarnom omjeru 1:2:1 dobiven je 2,4-dimetoksibenzaldehid (**101**), a ovisno o otapalu, iskorištenje se kretalo od 33% do 52% (shema 66).[72]

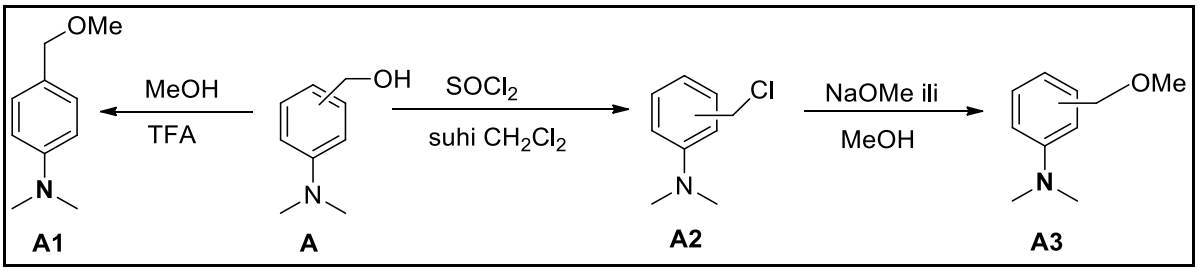


Shema 66. Reakcija formiliranja 1,3-dimetoksibenzena (**100**)[72]

3. Rezultati i rasprava

Reakcije s većim brojem sintetskih koraka zahtijevaju selektivnu zaštitu funkcionalinih skupina. Stoga, stvorila se potreba za razvojem novih zaštitnih skupina koje se lako uklanjaju kada za njih više nema potrebe te neće reagirati s drugim skupinama. Upravo fotouklonjive zaštitne skupine ili fotokavezi su novi oblik zaštitinih skupina koji ima široku primjenu u organskim sintezama jer se ukljanjaju fotokemijskim reakcijama.[3]

Wang i suradnici su svoje istraživanje o fotouklonjivim zaštitnim skupinama proširili na metilanilinske derivate. Dokazali su kako su derivati *meta*-anilina fotokavezi za alkohole i karboksilne kiseline.[4] Basarić i suradnici su svoje istraživanje usmjerili na derivate *ortho- meta* i *para*-hidroksimetilanilina kao fotokaveze za alkohole i karbosilne kiseline.[14] Reakciju acetiliranja provodili su na benzilnim alkoholima **A**, iz kojih su pomoću acetil-klorida dobili pripadajuće *o*- i *m*-estere **A2 i A3**. *para*-alkohol se prevodi u pripadajući eter **A3** pomoću metanola u kiselim uvjetima (shema 1).[15]

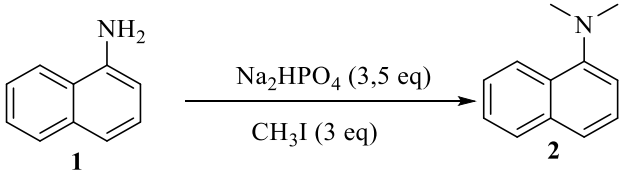


Shema 1. Sintetski put za dobivanje zaštićenih etera s anilinskim fotokavezom[15]

Kao nastavak ovog istraživanja na fotouklonjivim zaštitnim skupinama, cilj ovog rada je pripremiti novi aminonaftalenski alkohol, koji bi se mogao koristiti kao zaštitna skupina za alkohole i karboksilne kiseline, prevodeći ih u odgovarajuće etere odnosno estere. Alkohol je dobiven reakcijskom redukcije aldehida koji je prethodno pripravljen reakcijom formiliranja *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**). Za početni spoj je odabran 1-aminonaftalen (**1**) koji se reakcijom metiliranja prevodi u *N*,*N*-dimetilaminonaftalena.

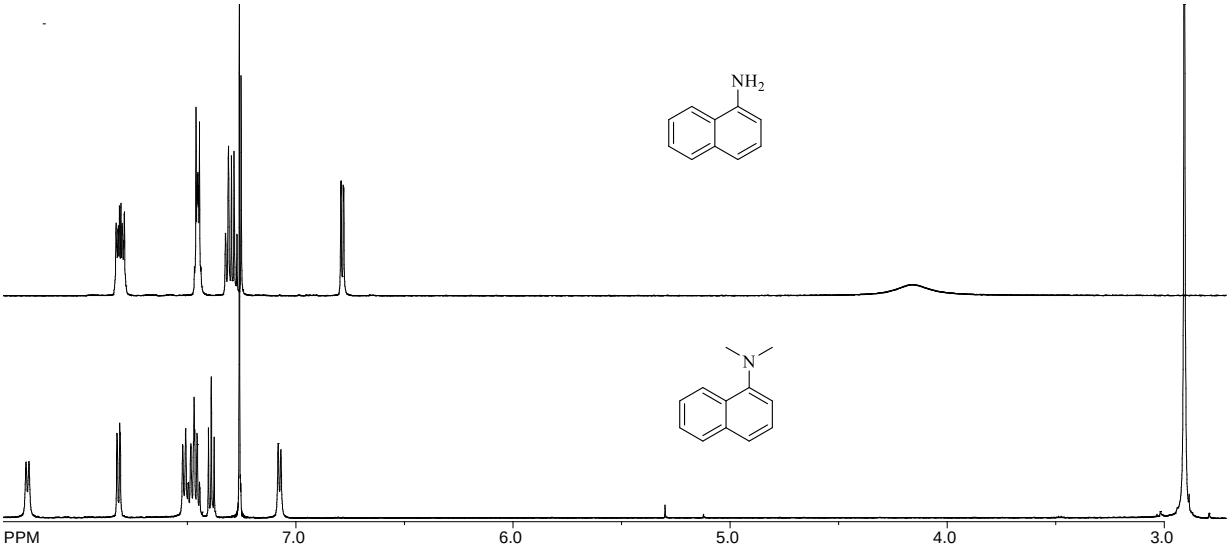
3.1. Sinteza *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (2)

Pa uzoru na Wanga[13] i suradnike koji su proveli reakciju alkiliranja drivata anilina s alkil halogenidom i natrijevim hidrogenfosfatom kao bazom rađena je reakcije metiliranja. Prvi korak sintetskog puta je metiliranje 1-aminonaftalena (**1**) s metil jodidom i natrijevog hidrogenfosfata u dimetilformamidu. Tijekom reakcije protoni amino skupine zamijenjeni su s metilnom skupinom te je dobiven produkt *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) u visokom postotku iskorištenja od 93 % (shema 2).



Shema 2. Sinteza *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) u iskorištenju od 93 %

Slika 1 prikazuje usporedbu ^{1}H NMR spektara početnog spoja **1** i metiliranog produkta **2**. U oba slučaja prisutno je 7 signala koji pripadaju vodikovim atomima na aromatskim prstenima, a koji su u slučaju metiliranog produkta **2** pomaknuta u niže magnetsko polje, u odnosu na početni spoj **1**. Signal amino skupine aminonaftalena **1** nalazi se na 4,1 ppm, dok je signal protona dimetilamino skupine na produktu **2** vidljiv kao singlet na 2,9 ppm.



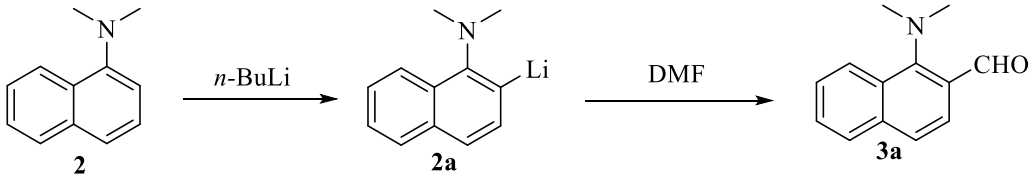
Slika 1. ^{1}H NMR ($CDCl_3$) spektar spojeva **1** (a) i **2** (b)

3.2. Formiliranje *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (2)

3.2.1. Formiliranje s *n*-butillitijem i dimetilformamidom

Kako bi se dobila formilna skupina u *ortho*-položaju, u sljedećem koraku provedene su reakcije formiliranja metiliranog spoja **2**. U tu svrhu, ispitane su reakcije formiliranja preko organolitijevog spoja, odnosno s *n*-butillitijem i dimetilformamidom. Organolitijevi spojevi sadrže jednu ili više veza između atoma ugljika i litija. Imaju široku upotrebu u organskoj sintezi jer su dobri nukleofili, jake baze i komercijalno dostupni i jeftini. Burno reagiraju s vodom i kisikom te se čuvaju kao otopine u ugljikovodicima ili eteru. Radi svoje izrazite reaktivnosti reakcije se provode u inertnoj atmosferi dušika ili argona.[73,74,75] Stoga, ove su reakcije provedene s posebnim mjerama opreza i niskim temperaturama. Eksperimenti su provedeni pri različitim eksperimentalnim uvjetima, koji su prikazani u tablici 1. Također, literaturnim pregledom ustanovljeno je kako tetrametilendiamin pospješuje formiliranje u *ortho*-položaju te su reakcije ispitane i uz prisutsvo tetrametilendiamina.[76]

Na temelju prethodno proučavane literature[47,73,76] pretpostvaljeno će je kako će formiliranje *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) s *n*-butillitijem i dimetilformamidom odvijati u *ortho*-položaju. Prvi korak sintetskog puta je izmjena protona aromatskog spoja koji se nalazi u *orhto* položaju u odnosu na supstituiranu skupinu s ionom litija, a zatim slijedi reakcija litiranog spoja s dimetilformamidom te hidroliza kako bi uveli formilnu skupinu (shema 3).



Shema 3. Pretpostavljeni sintetski put formiliranja *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) organolitijevim spojem i DMF-om

Tablica 1. Uvjeti reakcije formiliranja *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**)

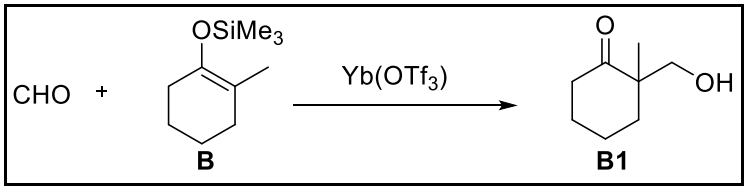
Eksperiment	**Litiranje**		**Gašenje**		**TMEDA**
	T/° C	t/h	T/° C	t/h	
1	-80	1	-80	4	-
2	-80	1	-80	24	-
3	-80	1	-80	72	-
4	-65	1	-65	24	-
5	-15	1	-15	24	-
6	-78	1	-78	96	-
7	24	1	24	48	-
8	-78	1	-78	24	+
9	24	24	-78	24	+
9	-78	24	-78	3	+
10	24	24	-78	4	-

Reakcije litiranja provede su pri različitim temperaturama od -80 do 24 ° C te se vrijeme litiranja mijenjalo kako bi vidjeli ima li to ikakvog utjecaja na zamjenu protona s litijem. Osim toga, rekacija gašenje s DMF-om je također provođena pri različitim temperaturama tijekom različitih vremena u svrhu dobivanja formiliranog produkta. Kako bi provjerili je li reakcija litiranja uspješno provedena, nakon provedenog litiranja u reakcijsku smjesu dodana je deuterirana voda (D_2O). No, ^{1}H NMR spektar sirove reakcije smjese pokazao je prisutnost samo spoja **2** te su u sljedećim koracima ispitane alternativne metode za dobivanje formiliranog produkta.

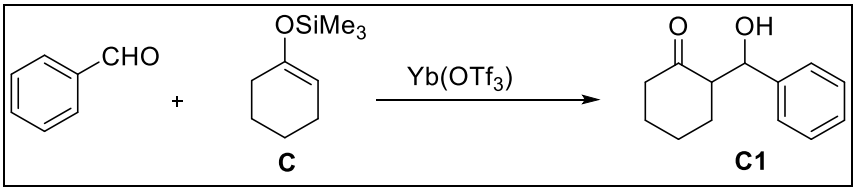
3.2.2. Hidroksimetiliranje uz Lewisovu kiselinu i iterbijev triflat

Katalitičke količine lantanoidnih triflata u vodenoj otopini fomaldehida i silil-enol-etera omogućuje provođenje rekacije hidroksimetiliranja. Upotreba ovih triflata uspješno je provedena u aldolnoj rekciji silil-enol-etera i aldehida u vodenom mediju. Dobra strana ovih reakcija je mogućnost ponovne upotrebe lantanidijevih triflata nakon završetka reakcije. Kobayashi i

Hachiya su proveli rekaciju hidroksimetiliranja sililiranog enola s aldehidima te su dobili produkte u visokom iskorištenju (shema 4., shema 5.). Posebice dobra iskorištenja dobivena su uz iterbijev, gadolinijev i lutecijev triflat.[77]

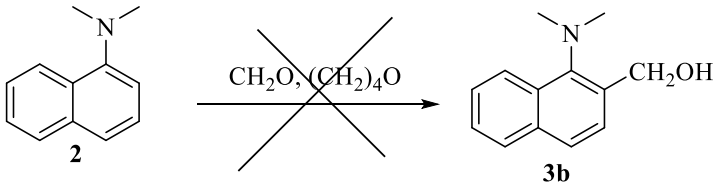


Shema 4. Hidroksimetiliranje silil-enol-etera i otopine formaldehida katalizirano s iterbijevim triflatom[77]



Shema 5. Hidroksimetiliranje silil-enol-etera (**C**) i benzaldehida katalizirano s iterbijevim triflatom[77]

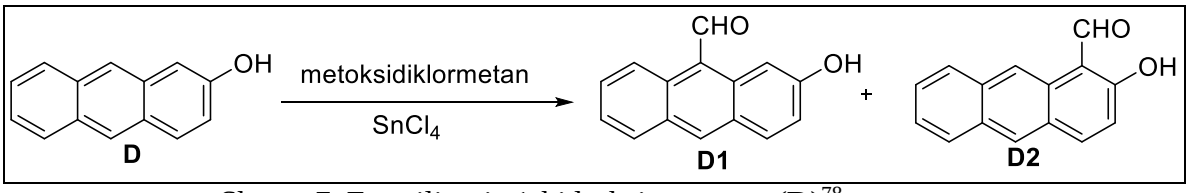
Po uzoru na ova istraživanja, cilj je bio provesti reakciju hidroksimetiliranja dimetilaminonaftalena **2**, kako bi se direkno dobio odgovarajući alkohol. Nakon obrade ^{1}H NMR spektar i u ovom slučaju je pokazao prisutnost samo početnog spoja **2**.



Shema 6. Hidroksimetiliranje *N*,*N*-dimetilaminonaftalen (**2**)

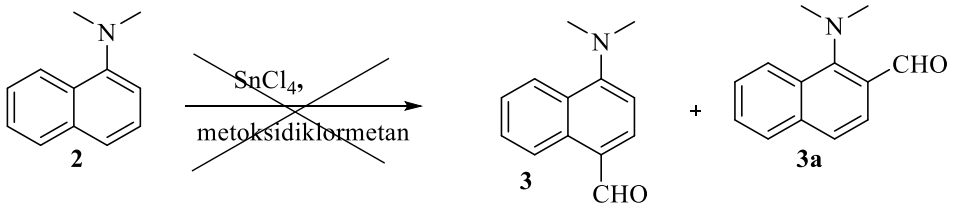
3.2.3. Formiliranje uz metoksidiklormetan i kositrova (IV) klorid

Nadalje, po uzoru na istraživanja Bilger, Demerseman i Royera provedena je reakcija formiliranja pomoću metoksidiklormetana u prisutnosti kositrovog (IV) klorida. Bilger i suradnici uspješno su proveli formiliranje 1-hidroksiantrecena, pri čemu su dobili dva produkta **D1** u iskorištenju od 23 % **i D2** u iskorištenju od 54 % (shema 7.).[78]



Shema 7. Formiliranje 1-hidroksiantrecena (**D**)[78]

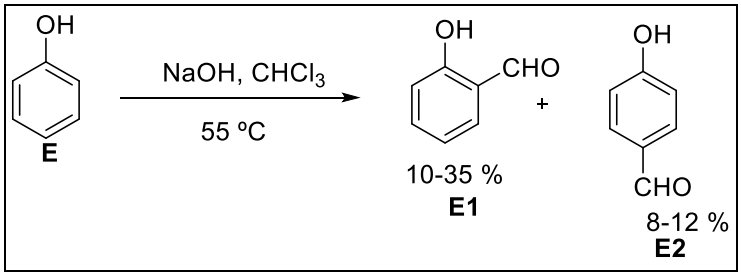
S obzirom da niti u ovom slučaju nije dobiven ciljani aldehid jer ^{1}H NMR analiza pokazuje prisutnost spoja **2** , u sljedećem koraku je proveden pokušaj formiliranja početnog spoja **2** Reiman-Tiemannovom reakcijom.



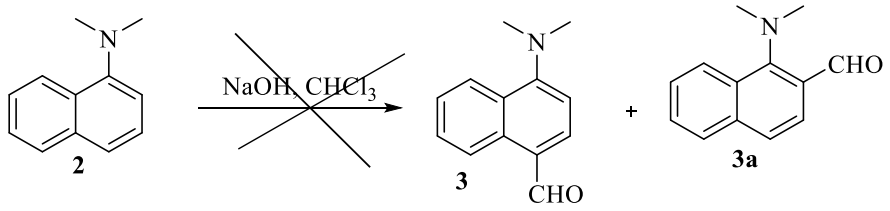
Shema 8. Formiliranje *N*,*N*-dimetilaminonaftalen (**2**) s kositrovim (IV) kloridom i metoksidiklormetanom

3.2.4. Reimer-Tiemannova reakcija

Reimer-Tiemannovom reakcijom fenol ili aromatski spoj bogat elektronima, reagira s kloroformom u lužnatoj otopini, pri čemu nastaje aldehid. Na shemi 9 prikazan je primjer reakcije fenola (**E**), koji s kloroformom i natrijevim hidroksidom na 60 ºC daje *orto* i *para* aldehid.[26] U svrhu dobivanja naftaldehida, pokušali smo provesti Reimer-Tiemannovu reakciju na spoju 2, koristeći uvjete koj su prethodno opisani. Međutim, niti znantnim produljenjem vremena, ^{1}H NMR analizom reakcijske smjese nije opaženo nastajanje aldehida.



Shema 9. Reimer-Tiemannova reakcija fenola (**E**)[26]

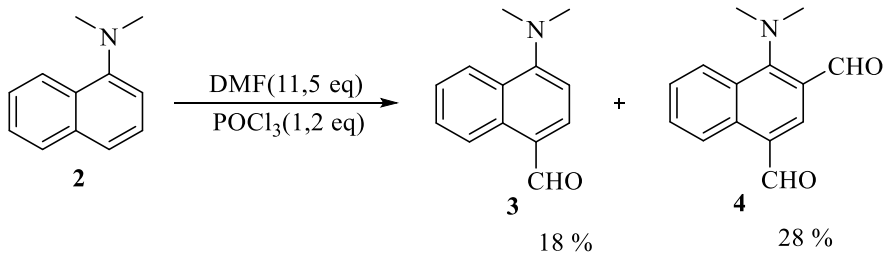


Shema 10. Reimer-Tiemannovo formiliranje *N*,*N*-dimetilaminonaftalen (**2**)

3.2.5. Formiliranje Vilsmeier-Haackovom reakcijom

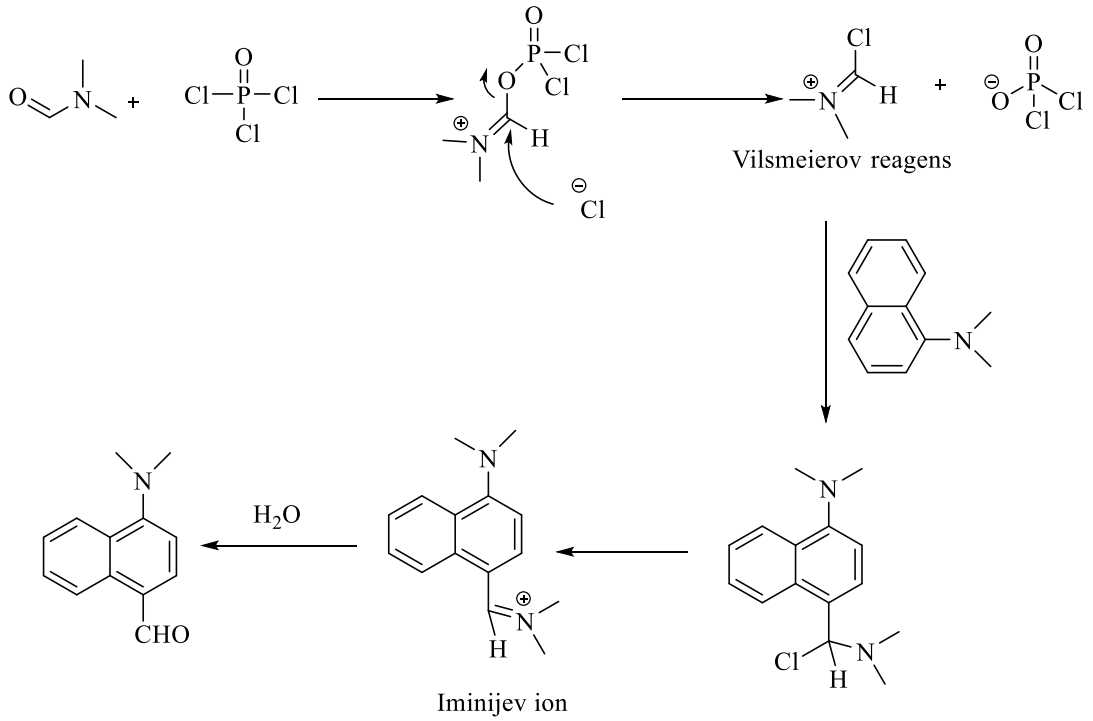
U sklopu daljnjeg istraživanja provedena je Vilsmeier-Haackova reakcija. U tu je svrhu, otopini *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**) u diklormetanu dodan dimetilformamid, nakon čega je u ohlađenu smjesu, polagano dodan fosforil klorid. Reakcijska smjesa miješana je 24 h na sobnoj temperaturi. Nakon obrade reakcije i izolacije produkata, primijećeno je nastajanje mono- **3** i di-aldehida **4** (shema 11), koji su izolirani i pročišćeni kromatografijom na koloni.

Formiliranje dimetilaminonaftalena **2** Vilsmeier-Haackovom reakcijom literaturno je poznato[79], pri čemu su produkti dobiveni u skladu s literaturnim podatcima.



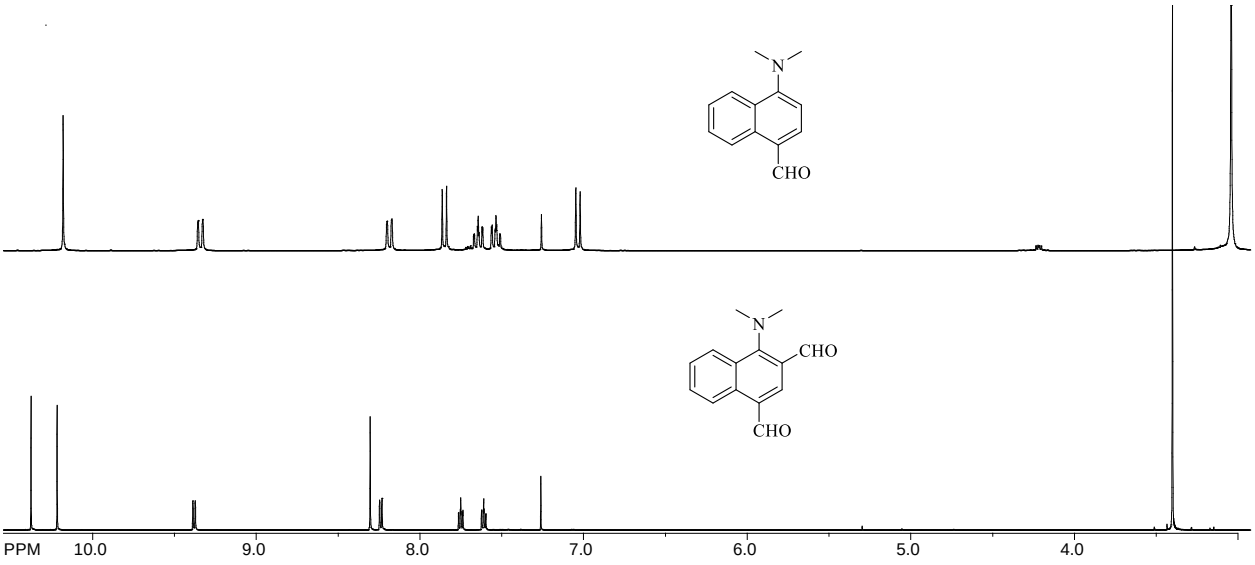
Shema 11. Vilsmeier-Haackova reakcija formiliranja *N*,*N*-dimetilaminonaftalena (**2**)

Shema 12 prikazuje mehanizam Vilsmeier-Haackove reakcije na primjeru dialdehida **4**. Reakcija započinje stvaranjem kompleksa između dimetilformamida i fosforil klorid te nastaje kloriminijev ion, poznatiji kao Vilsmeierov reagens. Elektrofilnom aromatskom supstitucijom aromatske jezgre i Vilsmeierovog reagensa nastaje iminijev ion koji se kasnije hidrolizom prevodi u pripadajući aldehid.[19,20, 80, 81]



Shema 12. Mehanizam Vilsmeier-Haack-ovog formiliranja sinteze *N*,*N*-dimetilaminonaftalena [20, 80,81]

Slika 2 prikazuje ^{1}H NMR spektre aldehida **3** i **4**. Signali protona aromatskih prstena u oba slučaja rasprostranjeni su između 7,0 i 9,5 ppm. Na 10,2 i 10,4 ppm jasno su vidljivi signali protona dvije formilne skupine dialdehida **4**, dok se signal protona formilne skupine aldehida **3** nalazi na 10,2 ppm. Signali protona metilnih skupina nalaze se na 3,0 ppm u slučaju aldehida **3**, te na 3,4 ppm kod aldehida **4**.



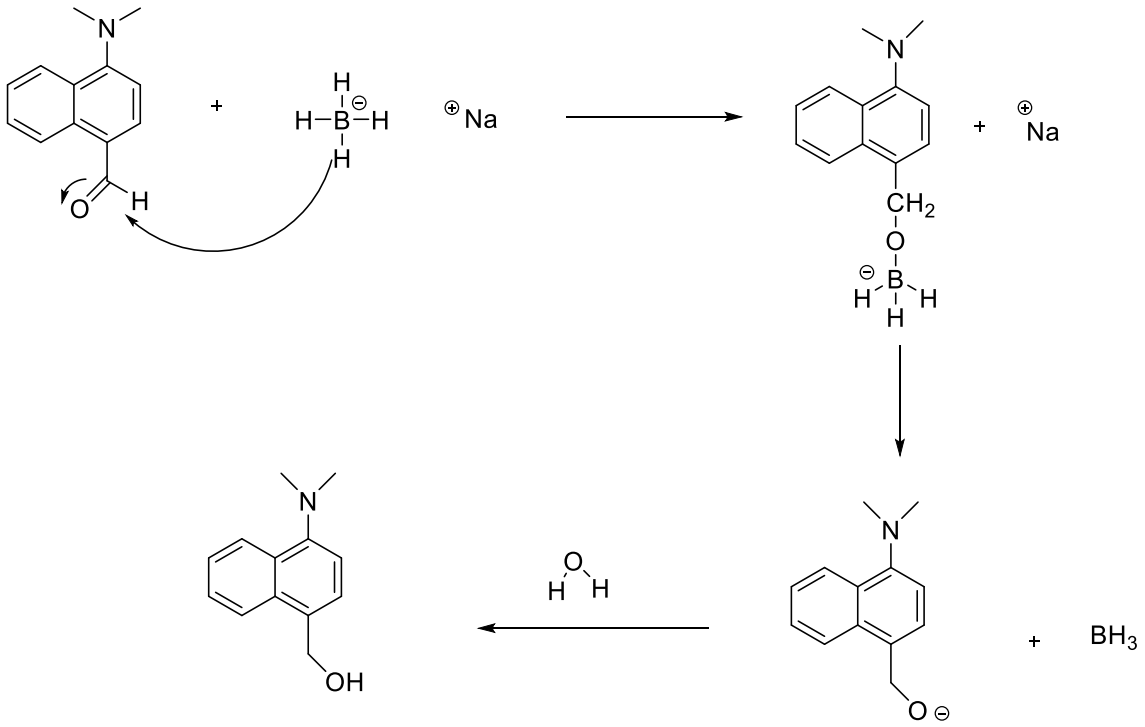
Slika 2. ^{1}H NMR spektar aldehida **3** (a) i **4** (b)

Formiliranje dimetilaminonaftalena **2** Vilsmeier-Haackovom reakcijom literaturno je poznato[79], pri čemu su produkti dobiveni u skladu s literaturnim podatcima te daljnja karakterizacija nije bila potrebna. Uspoređujući literaturne rezultate ^{1}H NMR spektra s dobivenim za aldehid **3** jasno je vidljiv signal za proton formilne skupine u obliku singleta na 10,2 ppm. Protoni aromatske jezgre u obliku dubleta i multipleta smješteni su između 7,0 i 9,5 ppm te je vidljiv signal za proton metilne skupine u obliku singleta. Dobiveni rezultati ^{1}H NMR spektra za aldehid **4** i literaturni pokazuju dva singleta koji odgovaraju protonima formilne skupine smještenih oko 10,2 ppm. Protoni metilne skupine su prikazani kao singlet na 3,0 ppm, a protonski aromatske jezgre su multipeti, dubleti i dva singleta u području 7,0 i 9,5 ppm.

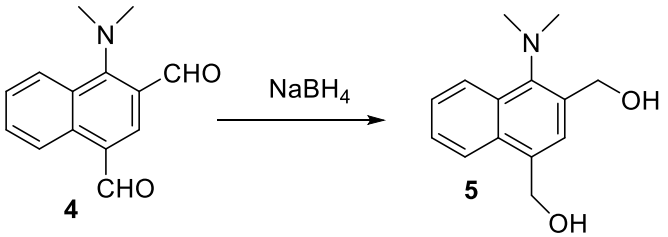
3.3. Reakcija redukcije s natrijevim borhidridom

Sljedeći korak odnosi se na redukciju dialdehidnog derivata **4,** natrijevim borhidridom u etanolu, pri čemu je dobiven alkohol **5** u iskorištenju od 63 %.

Na shemi 13 prikazan je mehanizam reakcije redukcije, započinje nukleofilnim napadom hidridnog iona na karbonilni ugljikov atom, a zatim se alkoksid protonira vodikom iz vode kako bi se dobio željeni alkohol.[16, 17]

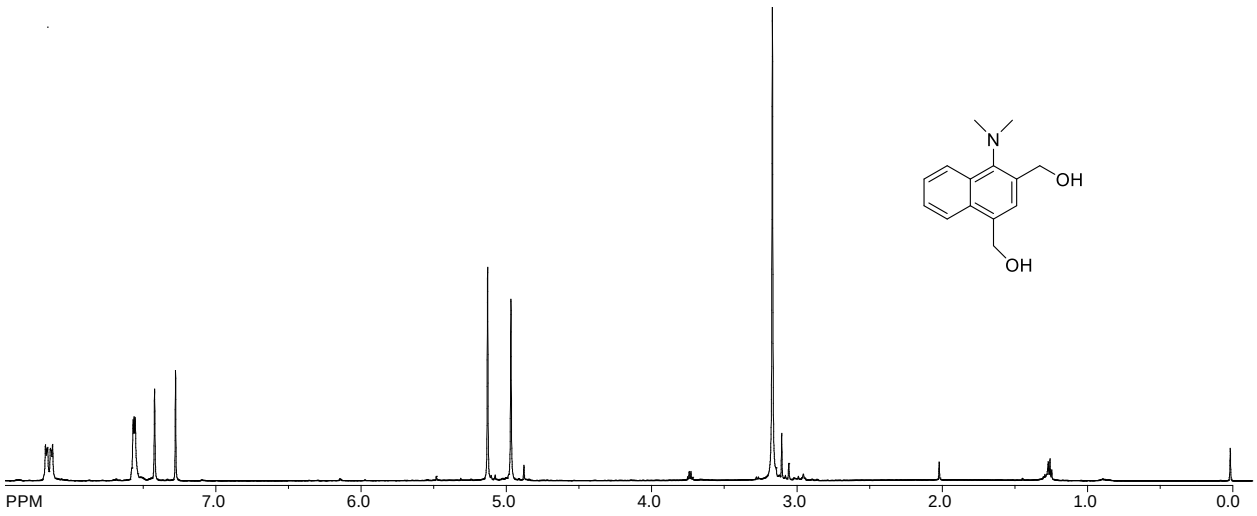


Shema 13. Mehanizam redukcije dialdehida **4**[16, 17]



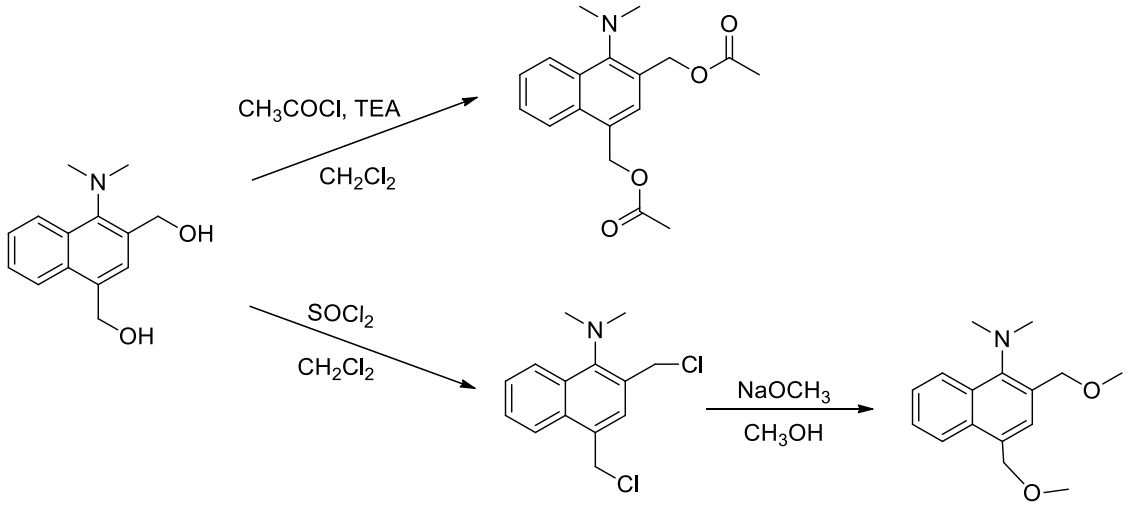
Shema 14. Redukcija 4-(dimetilamino)naftalen-1,3-dikarbaldehida (**4**)

^{1}H NMR spektar prikazan je na slici 3. Singlet koji odgovara protonima dimetilamino skupine nalazi se na 3,2 ppm, dok se signali protona–CH_2- skupina nalaze u obliku dva singleta na 5,0 ppm i 5,1 ppm. Signali protona aromatskih prstena rasprostranjeni su od 7,4 do 8,2.



Slika 3. ^{1}H NMR spektar produkta **5**

Pripremljeni alkohol koristiti će se u budućim istraživanjima kao prekursor u sintezi etera i estera (Shema 15), kojima će se ispitati fotokemijska reaktivnost.



Shema 15. Prijedlog sinteze estera i etera iz dialkohola **5**

4. Eksperimentalni dio

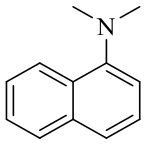
4.1. Opće napomene

^{1}H 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 ^{1}H jezgre i frekvenciji od 150 MHz te 75 MHz za ^{13}C jezgre. NMR spektri snimani su u $CDCl_3$ kao otapalu koristeći tetrametilsilan kao referenciju.

Kromatografska odjeljivanja provedena su na kolonama punjenima silikagelom (Kemika, Merck, Across 0,063 – 0,2 nm) i na pločama presvučenima tankim slojem silikagela (0,2 mm, Kiselgel 60 F_{254}, Merck). Kao eluensi, u različitim omjerima, koristili su se *n*-heksan (t.v. 68°C) i diklormetan (t.v. 40 °C). Otapala su pročišćena destilacijom.

4.2. Metiliranje 1-aminonaftalena (1)

U okruglu tikvicu (50 mL) dodan je 1-aminonaftalen (500 mg 3,5mmol), natrijevog hidrogensfosfata (1,74 g, 0,012mol 3,5 eq) te dimetilformamid (15 mL). Nakon toga dodan je CH_3I (0,67 ml, 8,6mmol, 3,0 eq). Reakcijska smjesa miješana je tijekom 48 h na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa je nakon toga razrjeđena s vodom (100 mL) te ekstrahirana s dietil-eterom (3 ×30 mL). Organski sloj opran je zatim sa zasićenom vodenom otopinom natrijevog klorida (2 × 15 mL) i vodom (1 × 20 mL). Dobiveni organski sloj sušen je na bezvodnom magnezij sulfatu, filtriran te je otapalo uklonjeno na rotacionom uparivaču. Pripravljeni produkt je pročišćen kolonskom kromatografijom punjenom silika-gelom uz eluens *n*-heksan/diklormetan (9:1) pri čemu su dobiveni bezbojni kristali produkta (0,56 mg) u iskorištenju od 93 %.



2

N,*N*-dimetilaminonaftalen (**2**): bezbojni kristali; ^{1}H NMR($CDCL_3$,600MHz) δ/ppm: 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-ar),7,80 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H, H-ar),7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-ar), 7,47 (dt, J = 7,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H, H-ar), 7,44 (dt, J = 7,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H, H-ar),7,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H, H-ar),7,06 (dd, J = 7,6 Hz, J = 1,3 Hz, 1H, H-ar), 2,89 (s, 6H,-CH_3). ^{13}C NMR ($CDCl_3$;

150 MHz) δ/ppm: 150,9 (s), 134,8 (s), 128,8 (s), 128,3 (d), 125,8 (d), 125,7 (d), 125,13 (d), 124,2 (d), 122,9 (d), 113,9 (d), 45,2 (q, CH_3).

4.3. Formiliranje *N,N*-dimetilaminonaftalena (2)

4.3.1. Pokušaj formiliranja *N,N*-dimetilaminonaftalena preko organolitijevog derivata

U trogrloj tikvici otopljen je *N,N*-dimetilaminonaftalena (350 mg, 0,002mol) u bezvodnom dietileteru (30 mL) pod atmosferom dušika. Reakcijska smjesa ohlađena je na -70 °C te je dodan *n*-butillitij (1,1 mL, 0,0022mol, 1,6 mol/dm^3 heksanska otopina) tijekom 30 min. Nakon dodatnih 30 min miješanja u smjesu je dodan bezvodni dimetilformamid (0,27 mL, 0,0044mol) na -70 °C. Nakon 1 h reakcijska smjesa je zagrijavana na 0 °C tijekom 3 h. Reakcijske smjesa zakiseljena je s 10 % klorovodičnom kiselinom i ekstrahirana s dietileterom (3 × 25 mL). Organski sloj je opran s vodom (3 × 25 mL), sušen na bezvodnom maganezijevom sulfatu, filtriran te je otapalo uklonjeno na rotacionom uparivaču.

Reakcija je ponavljana više puta uz promjenu eksperimentalnih uvjeta prikazanih u tablici 1 (rezultati i rasprava).

4.3.2. Pokušaj formiliranja *N,N*-dimetilaminonaftalen (2) uz skandijev triflalt

Otopini formaldehida (0,16 mL 1,5mol) i tetrahidrofurana (0,36 mL 4,5mol) dodano je $Sc(OSO_2CF_3)_3$ (28 mg 0,058mol) i *N,N*-dimetilaminonaftalena (100 mg 0,58mmol) prethodno otopljenog u (0,12 mL 1,5mol) tetrahidrofurana na sobnoj temperaturi. Reakcijska smjesa miješana je tijekom 72 h, nakon čega je dodana voda (10 mL). Nakon ekstrakcije s diklormetanom, organski sloj je sušen na benzvodnom magnezijevom sulfatu, otapalo je uklonjeno na rotacionom uparivaču.

4.3.3. Pokušaj formiliranja *N,N*-dimetilaminonaftalena (2) Reimer-Tiemannovom reakcijom

U dvogrlu tikvicu od (50 mL) otopljeno je *N,N*-dimetilaminonaftalena (100 mg 0,58mmol) u etanola (0,34 mL 5,48 mmol), nakon čega je dodano vodene otopine natrijeva hidroksida(168 mg 4,2mmol). Reakcijska smjesa zagrijana je na 70-80 °C, nakon čega je dokapano $CHCl_3$ (7,4 µL 0,92mmol) i miješano tijekom 1 h. Reakcijska smjesa se zatim neutralizira s klorovodčnm kiselinom i ekstrahira s vodenom otopinom natrijeva klorida. Otapalo je otklonjeno uparavanjem na rotacionom uparivaču.

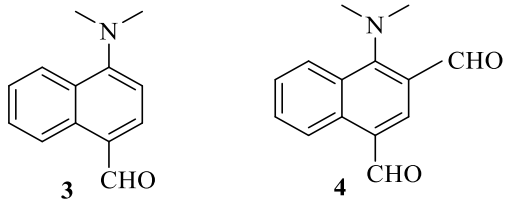
4.3.4. Pokušaj formiliranja *N,N*-dimetilaminonaftalena (2) uz metoksidiklormetan i kositrov (IV) klorid

Otopini $SnCl_4$ (0,87 g 0,38mol) u diklormetanu dodano je metoksidiklormetana (0,22 g 0,17mol). Reakcijska smjesa ohlađena je na 0 °C, nakon čega je dodano *N,N*-dimetilaminonaftalena (270 g 1,58mol) u diklormetanu. Nakon miješanja tijekom 1 h na temperaturi od 0 °C u reakcijsku smjesu dodano je 10 % klorovodične kiseline (15 mL), a nastali bijeli kristali su filtrirani.

Niti jedna od provedenih procedura 4.3.1. – 4.3.4. nije dao formilirani derivat.

4.3.5. Formiliranje *N,N*-dimetilaminonaftalen (2) Vilsmeier-Haackovom reakcijom

Otopini *N,N*-dimetilaminonaftalena (0,148 g, 0,87mmol) u dimetilformamidu (0,77 ml, 11,5 eq) ohlađenoj na 0 °C dodano je fosforil-klorid (0,098 mL 1,04 mmol 1,2 eq). Reakcijska smjesa miješana je 24 h na sobnoj temperaturi, nakon čega je dodana 10 % otopinom natrijevog hidroksida (2 mL). Nakon ekstrakcije s dietileterom (4 × 15 mL) i sušenja organskog sloja na bezvodnom magnezij sulfatu, sirova reakcijska smjesa kromatografirana je na stupcu silikagela uz eluens *n*-heksan/diklormetan (9:1).



3 **4**

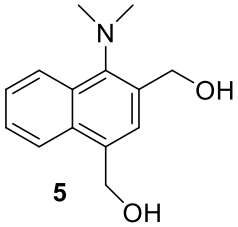
1-Dimetilamino-4-naftaldehid (**3**) (30 mg, 18 %): ^{1}H NMR($CDCl_3$,600MHz) *δ*/ppm: 10,18 (s, 1H, -CHO), 9,34 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-Ar), 8,18 (d *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,0 Hz, 1H, H-Ar), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, H, H-Ar), 7,64 (td, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, H-Ar), 7.54 (td, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, H-Ar), 7,03 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H H-Ar), 3,04 (s, 6H -CH_3) ^{13}C NMR ($CDCl_3$; 150 MHz) δ/ppm: 191,7 (d), 156,7 (s), 138, (d), 132,08 (s), 128, 2 (d), 127, 0 (s), 125,1 (d), 125,0 (d), 124, 6 (d), 111,0 (d), 44,1 (q).

4-(Dimetilamino)naftalen-1,3-dikarbaldehid (**4**) (55 mg, 28 %): ^{1}H NMR($CDCL_3$,600MHz) *δ*/ppm: 10,38 (s, 1H, -CHO), 10,22 (s, 1H, -CHO), 9,38 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-Ar), 8,30 (s, 1H, H-Ar), 8,24 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H, H-Ar), 7,75 (td, *J* = 8,5 Hz, *J*=1,2 Hz, 1H, H-Ar), 7,61 (td, *J* = 8,5 Hz, *J* = 1,2 Hz, 1H, H-Ar), 3,40 (s, 6H, - CH_3) ^{13}C NMR ($CDCl_3$; 150 MHz) δ/ppm: 191,8

(d), 189,5 (d), 159,7 (s), 138,3 (d), 134,0 (s), 130,8 (d), 130,33 (s), 126, 4 (s), 126,3 (d), 126,1(d), 125,7 (d), 125,53 (s), 46,5 (q).

4.4. Redukcija 4-(dimetilamino)naftalen-1,3-dikarbaldehida (4) uz natrijev borhidrid

Otopini 4-(dimetilamino)naftalen-1,3-dikarbaldehida (100 mg, 0,44mmol) u etalnolu (1,5 mL) ohlađenoj na 0 °C dodan je u manjim obrocima natrijev borhidrid (37 mg, 1mmol). Nakon toga se u reakcijsku smjesu dodaje voda (10 mL) te ekstrahira s kloroformom (3× 20 mL). Organski sloj suši se na bezvodnom magnezijevom sulfatu, filtrira, a otapalo se ukloni na rotacionom uparivaču. Dobiven je spoj (64 mg, 63 %) u obliku bezbojnih kristala koji je bio zadovoljavajućeg stupnja čistoće.



5

(4-(Dimetilamino)naftalen-1,3,-diil)dimetanol (**5**) ^{1}H NMR($CDCL_3$,600MHz) δ/ppm: 8,10-8,20 (m, 2H, H-Ar), 7,53-7,59 (m, 2H, H-Ar), 7,42 (s, 1H, H-Ar), 5,13 (s, 2H, -CH_2-) 4,97 (s, 2H, -CH_2-), 3,17 (s, 6H, -CH_3), 3,11 (s, 1H, -OH), 1,25 (s, 1H, -OH)

5. Zaključak

U ovom radu ispitivane su reakcije metiliranja, formiliranja i redukcije derivata 1-aminonaftalena **1** u svrhu sinteze prekursora za sintezu fotouklonjivih zaštitnih skupina.

Reakcija metiliranja 1-aminonaftalena uspješno je provedena uz metil-jodid te je dobiven produkt **2** s iskorištenjem od 93 %.

Reakcija formiliranja isptana je kroz nekoliko sintetskih postupaka: preko organolitijevog intermedijera, uz formaldehid i skandijev triflat, uz kositrov (IV) klorid i metoksidiklormetan, Reimer-Tiemanovom reakcijom te Vilsmeier-Haackovom reakcijom. Uspješni rezultati dobiveni su Vilsmeier-Haackovom sintezom uz fosforil-oksiklorid i dimetiformamid, pri čemu su dobivena dva produkta, aldehidi **3** i **4**.

Reakcija redukcije dialdehida **4** provedena je uz natrijev borhidrid te je dobiven alkohol **5** u iskorištenju od 63 %.

6. Literatura:

1. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 4. Izd. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, (2014) str. 1-2.
2. P. Wang, Photolabile Protecting Groups: Structure and Reactivity, Asian J. Org. Chem. 2 (2013) 452−464.
3. US Pat. 2016/0228845 Al (Aug. 11,2016) A. H. Winter, C. L. Beck, P. B. Gardens, K. M. Mahoney, T. R. Albright, P. P. Goswami, (to Iowa State University Research Foundation, Inc.)
4. P. P. Goswami, A. Syed, C. L. Beck, R. Toshia. K. Albright, M. Mahoney, R. Unash, E. A. Smith, A. H. Winter, BODIPY-Derived Photoremovable Protecting Groups Unmasked with Green Light, J. Am. Chem. Soc. 137 (2015) 3783-3786.
5. J. Zhao, S. Lin, Y. Huang, J. Zhao, P. R. Chen, Mechanism-based design of a photoactivatable firefly luciferase, J. Am. Chem. Soc.135 (2013) 7410-7413.
6. M.C. Pirrung, Spatially Addressable Combinatorial Libraries Chem. Rev. 97 (1997) 473-488
7. L. Sjulson, G. Miesenb√∂ck Photocontrol of Neural Activity: Biophysical Mechanisms and Performance in Vivo. Chem. Rev.108 (2008) 1588-1602.
8. C. Lin,K. Anseth,. PEG Hydrogels for the Controlled Release of Biomolecules in Regenerative Medicine K. Pharm. Res. 26 (2009) 631-643.
9. T. Fukaminato, Single-molecule fluorescence photoswitching: Design and synthesis of photoswitchable fluorescent molecules, J. Photochem. Photobiol. 12 (2011) 177-208.
10. Kaplan, J. H.; Forbush, B.; Hoffman, J. F. Rapid photolytic release of adenosine 5'-triphosphate from a protected analog: utilization by the sodium:potassium pump of human red blood cell ghosts, Biochemistry.17 (1978) 1929-1935.
11. T. Barra, L. Arrue, E. Urzua, L, Ratjen, Synthesis of photocaged diamines and their application in photoinduced self-assembly, J. Phys. Org. Chem. 32 (2019) 1-8.
12. Il'ichev, Y. V.; Schwörer, M. A.; Wirz, Photochemical Reaction Mechanisms of 2-Nitrobenzyl Compounds: Methyl Ethers and Caged ATP, J. J. Am. Chem. Soc. 126 (2004) 4581−4596.

13. P. Wang, W. Lu, A. D. Devalankar, Z. Ding, Structurally Simple Benzyl-Type Photolabile Protecting Groups for Direct Release of Alcohols and Carboxylic Acids, Org. Lett. 17 (2015) 2114−2117.
14. X. Ding, P. Wang, Photochemical Cleavage of Benzylic C−O Bond Facilitated by an Ortho or Meta Amino Group, J. Org. Chem. 82 (2017) 7309−7316.
15. Đ. Škalamera, V. B. Bregović, I. Antol, C. Bohne, N. Basarić, Hydroxymethylaniline Photocages for Carboxylic Acids and Alcohols, J. Org. Chem. 82 (2017), 12554−12568.
16. T.W.G. Solomons, C.B. Fryhle, S.A. Snyder, Organic Chemistry,11. izd., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, (2014) str. 724-845.
17. L.G. Wade, Organic Chemistry Pearson Education, 8. izd. Inc., London (2013) str. 454-863.
18. L.K. Fergusoy, The synthesis of aromatic aldehydes. Vol. 38 Department of Chemistry, Vnielersity of California, Berkeley, California. (1946) str. 228-246.
19. Z. Wang, Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents, Vol. 3, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, 2010 str. 942-2872.
20. J. Clayde, S. Warren, N. Greeves, Organic Chemistry, 2. izd. Oxford University Press Inc., New York. (2012) str. 573-1212
21. M. Tanaka, Y. Souma, Diformylation of Polynuclear Aromatic Compounds with CO in HF-Sbf_5, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 21 (1991) 1551-1553.
22. . Y. Doko, K. Kudo, Yohei Minami, S. Mori , N. Sugita, Formylation of Methylnaphthalene Compounds with CO in HF-BF_3 Medium, Sekiyu Gakkaishi. 40 (1997) 115-123.
23. N.N. Crounse, The Gattermann-Koch Reaction. The Formylation of Isopropylbenzene under Pressure, J. Am. Chem. Soc. 71 (1949) 1263-1264.
24. H. E. Ungnade, E. F. Orwoll, The Gattermann Reaction in the Mono-methoxydiphenyl Ethers, Am. Chem. Soc. 65 (1943) 1736-1739.
25. E.L. Niedzielski, F.F. Nord, On the Mechanism of the Gattermann Aldehyde Synthesis, J. Am. Chem. Soc. 63 (1941) 1462-1463.
26. H. Wynberg, The Reimerr-Tiemann reaction, Chemicals review. 60 (1960) 169-184.
27. R. Dodson, W.P. Webb, Polycyclic compounds. I. The Reimer-Tiemann reaction with 1-alkyl-2-naphthols J. Am. Chem. Soc. 73 (1951) 2767.

28. H. Fischer, H. Beller, A. Stern Some transformations of 2-methyl-3-carbethoxypyrrole, 2-methylpyrrole and 2,3-dimethylpyrrole, ,Ber. 61 (1928) 1078.
29. R.H. Marchant, D.G.Harvey, Synthesis of 5- and 7-methoxytryptophan and of some derivatives, J.Chem.Soc. (1951) 1808.
30. H. Wynberg, Some Observations on the Mechanism of the Reimer-Tiemann Reaction, Am. Chem. Soc. 76 (1954) 4998-4999.
31. A. S. Nagashree, P. J. Lohith Kumar, K. Kusuma and VP. Vaidya, Synthesis and antimicrobial activity of 2-substituted -4h-naphtho [2, 1-b] furom-oxazin-4-one, Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 2 (2011) 855-861.
32. S. V. Gaikwad, B. B. Musle, S. M. Lonkar, An Efficient Synthesis of Nitrogen Heterocarbaldehydes Synthon by Remodel Reimer-Tiemann Reaction, International Journal of ChemTech Research. 11 (2018) 170-173.
33. S. Ren ,Z. Wu, Q. Guo, B. Shen, Zeolites as Shape-Selective Catalysts: Highly Selective Synthesis of Vanillin from Reimer–Tiemann Reaction of Guaiacol and Chloroform, Catal Lett. 145 (2015) 712–714.
34. N. Grimblat, A. M. Sarotti, T. S. Kaufman, S.O. Simonetti, A theoretical study of the Duff reaction: insights into its selectivity, Org. Biomol. Chem. 14 (2016) 10496-1051.
35. Y. Qgata, A. Kawasaki, F. Sugiur, Kinetics and mechanism of the Duff reaction, Tetrahedron. 24 (1968) 5001-5010.
36. X. Fu, W. Pu, G. Zhang, C. Wang, Synthesis of salicylaldehydes from phenols via copper-mediated duff reaction, Res Chem Intermed. 41 (2014) 8147-8158.
37. A. Vilsmeier, A A. Haack, Vilsmeier und Hac:. Haack: aber die Einwirkung von Halogenphosphor auf Alkyl-formanilide. Eine neue Methode zur Darstellung sekundarer und tertiarer p-Alkylamino-benzaldehyde,Ber. dtsch. Chem. Ges. 60 (1927) 119–122.
38. H. Xie, D. A. Lee, D.M. Wallace, D. M, M. O. Senge, K. M Smith, Syntheses and Some Chemistry of 1,2- and 1,1-Bis(2-pyrrolyl)ethenes, J. Org. Chem. 61 (1996) 8508-8517.
39. T. Teitei, 7-phenylindolo[3,2,1-de1phenanthridin-13 the Vilsmeierhaack reaction product of 1,4-diphenylcarbazole Aust. J. Chem. 23 (1970) 23, 185-191.
40. M.S.C. Pedras, M. Jha, J., Concise Syntheses of the Cruciferous Phytoalexins Brassilexin, Sinalexin, Wasalexins, and Analogues: Expanding the Scope of the Vilsmeier Formylation, Org. Chem. 70 (2005) 1828-1834.

41. L.Bouffier, M. Demeunynck, A. Milet, P. Dumy. Reactivity of Pyrido[4,3,2-kl]acridines: Regioselective Formation of 6-Substituted Derivatives, J. Org. Chem. 69 (2004), 69, 8144-8147.
42. S. Barlow, D. O'Hare, Synthesis of New [^{14}]MetallocenophanesOrganometallics, 15 (1996) 3885-3890.
43. A.Zaman , I. Ahmad, M, Pervaiz, S. Ahmad b, S. Kiran, M. A. Khan, T. Gulzar, T. Kamald, A novel synthetic approach for the synthesis of pyrano[3,2-c] quinolone-3carbaldehydes by using modified Vilsmeier Haack reaction, as potent antimicrobial agents, Journal of Molecular Structurevv. 1180 (2019) 227-236.
44. A. I. Mikhaleva, A. V. Ivanov, E. V. Skital'tseva, I. A. Ushakov, A. M. Vasil'tsov, B. A. Trofimov, An Efficient Route to 1-Vinylpyrrole-2-carbaldehydes, Synthesi. 4 (2008) 587-590.
45. F. Aneesa, K. C. Rajanna, Y. A. Kumar, M. Arifuddin, Transition Metal Ions as Efficient Catalysts for Facile Ortho-Formylation of Phenols under Vilsmeier–Haack Conditions, Organic Chemistry International. 6 (2012) 1-7.
46. O. N. Semenova, Yu. A. Kudryavtseva, I. G. Ermolenko, L. D. Patsenker, Behavior of Dimethylaminonaphthalenes in the Vilsmeier–Haak Reaction, Russian Journal of Organic Chemistry. 7 (2005) 1100-1101.
47. A. Schall, O. Reiser, Synthesis by Formylation of Arylmetal Reagents., Georg Thieme Verlag KG Stuttgart ·New York, Stuttgart, 2007, 585-586
48. A. R. Katritzky, H. He, Q. Long, A. L. Wilcoxb, Preparation of 2,6-dialkoxybenzaldehydes, Arkivoc. III (2001) 3-12.
49. M. Itawa, S. Emoto, Pyridoxal model compounds. I. The regioselective formylation of methoxy-substituted Aromatic Compounds, Bulletin of the Chemical Society of Japan. 47 (1974) 1687-1692.
50. S. Balajin, K. Kannan, I.S. Moon, The electrochemical oxidation of toluene catalysed by Co(II)inN-butyl-N-methylpyrrolidiniu bis(trifluoromethylsulfonyl)imide,Phys.Chem.Chem.Phys. 17 (2015) 30983-30987.
51. G. K. Cook, J. M. Mayer, C-H Bond Activation by Metal Oxo Species: Chromyl Chloride Oxidations of Cyclooctane, Isobutane, and Toluene, J. Am. Chem. SOC. 117 (1995) 7139-7156.

52. S. S. Acharyya, S. Ghosh, R. Tiwari, B. Sarkar, R. K. Singha, C. Pendem, T. Sasaki, R. Bal, Preparation of $CuCr_2O_4$ Spinel Nanoparticles Catalyst for Selective Oxidation of Toluene to Benzaldehyde, Green Chem. 16 (2014) 2500-2508.
53. A.Popkov, Synthesis of 2-Nitrobenzaldehyde from 2-Nitrotoluene, Acta Chim. Slov. 52 (2005) 460–462.
54. . M. Lin, L.H. Zhen, Selective oxidation of benzyl alcohol to benzaldehyde with hydrogen peroxide over tetra-alkylpyridinium octamolybdate catalysts, Green Chemistry. 14 (2007) 421-423.
55. R. Tyagi, Organic Reactions: Mechanism With Problems, Discovery Publishing House New Delhi, (2005) str. 428
56. L. Chen, B. Xu, B. L.Yin, C. Xiao, T.S. Hu, Y. L. Wu, Synthesis and biological activity of tonghaosu analogs containing phenoxy-phenyl moiety, Chinese J. Chem. 22 (2004) 984.
57. D. X. Chen, C.M. Ho, Q. Y. R. Wu, P. R. Wu, F. M. Wong, W. Wu, Convenient oxidation of benzylic and allylic halides to aldehydes and ketones, Tetrahedron Letters. 49 (2008) 4147–4148.
58. P. Galletti,G. Martelli,G. Prandini, C. Colucci, D. Giacomini, Sodium periodate/TEMPO as a selective and efficient system for amine oxidation**,** RSC Adv**.** 8 (2018) 9723-9730.
59. C. P.Yap, J. K. Ng, S. Madrahimov, A. A. Bengali, T. S. Chwee, W. Y. Fan, Oxidation of aromatic alkenes and alkynes catalyzed by a hexa-acetonitrile iron(II) ionic complex ($[Fe(CH_3CN)_6][BF_4]_2$, New J. Chem. 42 (2018) 11131-11136.
60. H. O. Mottern, A New Vanillin Synthesis, J. Am. Chem. Soc. 66 (1934) 2107
61. L. K. Sydnes, I. C. Burkow, S. H. Hansen., Preparation of Naphthaldehydes by Cerium(Iv) Ammonium Nitrate Oxidation of Methylnaphthalenes., Tetrahedron. 41 (1985) 5703-5706.
62. J. H. Wagenknecht, The Electrochemical Reduction of Aromatic Acids to the Corresponding Aldehydes, J. Org. Chem. 37 (1972) 1513-1516.
63. N. R. K. Vilambi, D-T. Chin, Reduction of Salicylic Acid to Salicylaldehyde with Modulated Alternating Voltage, Journal of The Electrochemical Society. 134 (1987) 3074-3077.
64. D. Bezier, S. Park, M. Brookhart, Selective reduction of carboxylic acids to aldehydes catalyzed by $B(C_6F_5)_3$, Organic Letteres. 16 (2013) 496-499.

65. M. J. Chae, J. I. Song, D. K. An, Chemoselective Reduction of Esters to Adlehyde by Potassium Diisobutyl-t-butoxyaluminum Hydride (PDBBA), Bull. Korean Chem. Soc. 28 (2007) 2517-2518.
66. K. Lee, R. E. Maleczka , Pd(0)-Catalyzed PMHS Reductions of Aromatic Acid Chlorides to Aldehydes, Organic Letters. 8 (2006) 1887-1888.
67. H. Stephen, New Synthesis of Aldehydes, (1925) 1974-1877.
68. J. H. Ha, J. H. Ahn, D. K. Selective Reduction of Aromatic Nitriles to Aldehydes by Lithium Diisobutylpiperi dinohydroaluminate (LDBPA), Bull. Korean Chem. Soc. 27 (2006) 121-122.
69. S. Laval, W. Dayoub , A. Favre-Reguillon, P. Demonchaux, G. Mignani , M. Lemaire, A mild titanium-based system for the reduction of amides to aldehydes, Tetrahedron Letters. 51 (2010) 2092–2094.
70. H. Wuyts, L. Berman,A. A.Lacourt, A new method for the synthesis of aromatic aldehydes, Bull. SOC. chim. Belg. 40 (1931) 665.
71. B.K.Sarojini, B.Narayana, J.Indira, K.G.Lobo, Growth characterization and non linear optical property of 6-methoxy2- naphthaldehyde, Proceedings of SPIE - The International Society for Optical Engineering. 5935 (2005) 1-7.
72. W. Kantlehner, New Methods for the Preparation of Aromatic Aldehydes, Eur. J. Org. Chem. 14 (2003) 2530-2546.
73. F. G. A. Stone. R. West, Advances in Organometallic Chemistry, Vol.3 Academic Press, (1966) str. 365-368.
74. M. L. Raposo, F. F. Nieto, L. G.Rio, P. R. Dafonte, M. R. Paleo, F. J. Sardina, Mechanism of the Deprotonation Reaction of Alkyl Benzyl Ethers with n-Butyllithium, Chem. Eur. J. 19 (2013) 9677–9685.
75. V. H. Gessner, C. Dschlein, C. Strohmann, Structure Formation Principles and Reactivity of Organolithium Compounds, Chem. Eur. J.15 (2009) 3320–3334.
76. J. Ciayden, C. S. Frampton, C. McCarthy, N Westlund, Perilithiation and the Synthesis of 8-Substituted-l-Naphthamides, Tetrahedron. 55 (1999) 14161-14184.
77. S. Kobayashi, I. Hachiya, Kanthanide Triflates as Water-Tolerant Lewis Acids. Activation of commercial Formaldehydes Solution and Use in the Aldol Reaction odf Silyl Enol Etherse Adehydes in Aquous Media., J. Org. Chem. 59 (1994) 3590-3596.

78. C. Bilger, P. Demerseman, R. Royer, Synthese de nouveaux reacits genotoxiques, les derivaes nitres d'antrafurannes, J. Hereocyclic Chem. 22 (1985) 735-739.
79. R.T. Buyukliev, I.G. Pojarlieff, Mono- and diformilation of –dimethylaminonapgtalene by Vilsmeier reaction, Tome. 40 (1987) 71-73.
80. G. Jones, S. P: Stanforth, Organic Reaction, Vol. 56 John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ (2000) str. 355–686.
81. AP. Rajput, P.D. Girase, Review Article On Vilsmeier-Haack Reaction, IJPCBS. 3 (2012) 25-43.

7. Životopis

[redacted] Pohađala sam Osnovnu školu Zrinjskih u Nuštru, a nakon toga upisala sam Gimnaziju Matije Antuna Reljkovića u Vinkovcima. Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije upisala sam 2014. godine, smjer Primijenjena kemija. Tijekom studiranja pohađala sam razne eduaktivne seminare i sudjelovala u programu Erasmus + stručne prakse.