

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: **Chemie**

Studijní obor: **Chemie v přírodních vědách**



Miroslav Položij

Teoretické studium Friedländerovy reakce katalyzované materiálem CuBTC

Theoretical Investigation of Friedlander Reaction catalyzed by CuBTC

Bakalářská práce

Školitel: **Doc. RNDr. Petr Nachtigall PhD.**

Praha, 2011

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 31. 05. 2011

.....
Miroslav Položij

Poděkování

Rád bych poděkoval svému školiteli Doc. RNDr. Petru Nachtigallovi PhD. za odborné vedení mé práce a za trpělivost a čas, který mi při její tvorbě věnoval. Dále děkuji i ostatním členům naší skupiny za rady, které mi v průběhu práce dali. Má vděčnost pak patří i spolužákům a sestře, kteří si i přes nedostatek času mou práci přečetli a upozornili mě na mnoho věcí, kterých bych si sám nevšiml. Děkuji také své rodině za podporu, kterou mi dávají.

Název: Teoretické studium Friedländerovy reakce katalyzované materiálem CuBTC

Abstrakt:

Tato práce se věnuje teoretickému studiu mechanismů nekatalyzované a katalyzované Friedländerovy reakce. Hlavním cílem bylo nalézt průběh Friedländerovy reakce katalyzované $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ (BTC = benzen-1,3,5-trikarboxylová kyselina), což je mikroporézní látka pařící mezi tzv. *Metal Organic Frameworks*. Byly prozkoumány i možné reakční cesty nekatalyzované a kysele katalyzované reakce, a to v plynné fázi a v rozpouštědle. Vhodnost $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ jako katalyzátoru Friedländerovy reakce je diskutována na základě získaných dat.

Klíčová slova: katalýza, reakční mechanismus, metal organic frameworks, density functional theory, Friedländerova reakce

Title: Theoretical Investigation of Friedlander Reaction catalyzed by CuBTC

Abstract:

The mechanism of Friedlander reaction was investigated theoretically. The main objective was to find a reaction path of Friedlander reaction catalyzed by $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ (BTC = benzene-1,3,5-tricarboxylic acid), a microporous metal organic framework. In addition, possible mechanisms of non-catalyzed and acid-catalyzed reaction were investigated in the gas phase and in the solution. The suitability of $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ as catalyst for Friedlander reaction is discussed based on the computational results obtained.

Keywords: catalysis, reaction mechanism, metal organic framework, density functional theory, Friedlander reaction

Obsah

1	Úvod	1
2	Teoretický úvod	2
2.1	Friedländerova reakce	2
2.1.1	Mechanismus Friedländerovy reakce	2
2.1.2	Katalýza a podmínky Friedländerovy reakce	5
2.1.2.1	Porézní materiály jako katalyzátory	5
2.2	Koordinační polymery	8
2.2.1	CuBTC	9
2.2.1.1	Katalytické vlastnosti CuBTC	10
2.3	Výpočetní chemie	12
2.3.1	Modelování průběhu chemických reakcí	14
3	Cíl práce	15
4	Metody	16
4.1	Výpočetní metoda a báze	16
4.2	Model rozpouštědla	16
4.3	Model katalyzátoru CuBTC	17
5	Výsledky	18
5.1	Nekatalyzované reakce	19
5.1.1	Reakce začínající iminací	19
5.1.2	Reakce začínající aldolizací	20
5.2	Kysele katalyzované reakce	21
5.2.1	Interakce s H ⁺ iontem	21
5.2.2	Reakce začínající iminací	23
5.2.3	Reakce začínající aldolizací	25

5.3	Katalýza na zmenšeném modelu CuBTC	26
5.3.1	Interakce reaktantů s katalyzátorem.....	26
5.3.2	Reakce začínající iminací	27
5.3.3	Reakce začínající aldolizací	28
6	Diskuse.....	30
6.1	Průběh nekatalyzované reakce	30
6.2	Kysele katalyzovaná reakce	31
6.2.1	Vliv vodného prostředí	35
6.2.2	Porovnání s experimentálními výsledky	35
6.3	Katalýza na CuBTC	36
6.3.1	Porovnání s experimentálními výsledky.....	39
7	Závěr	40
8	Použitá literatura	41

Seznam Použitých zkratk

BTC	benzen-1,3,5-trikarboxylát
DFT	Teorie funkcionálu hustoty (Density Functional Theory)
H ₃ BTC	benzen-1,3,5-trikarboxylová kyselina
HF	Hartree-Fockova metoda
MOF	Metal-organic frameworks
PES	Hyperplocha potenciální energie (Potential energy surface)
PCM	Model polarizovaného kontinua (Polarized Continuum Model)
OTf	Trifluoromthansulfonát ~ triflát
ZPVE	Energie nultého vibračního stavu (Zero-point vibrational energy)

1 Úvod

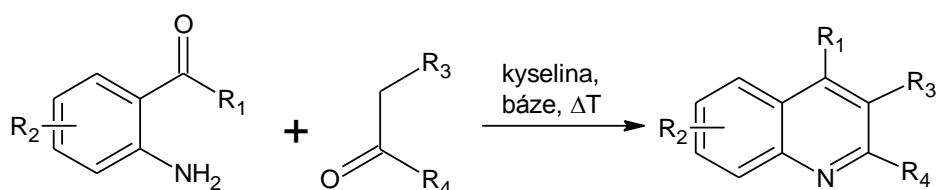
Modelování chemických reakcí je relativně snadný a účinný způsob, jak porozumět jejich mechanismům. Chemické výpočty se proto dají využít pro ověření vhodnosti nových katalyzátorů i při navrhování jejich změn pro zlepšení účinnosti katalýzy. Friedländerova reakce je dobrým kandidátem pro takovéto studium, protože jde o průmyslově velmi používanou reakci, využívanou k syntéze léčiv. Díky tomu je častým cílem výzkumu zlepšení účinnosti reakce a vývoje nových katalyzátorů. Značné úsilí se vkládá do hledání účinných heterogenních katalyzátorů, mezi kterými mají v posledních letech velký význam porézní materiály. Katalyzátorem zkoumaným v této práci je $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$, mikroporézní látka patřící mezi takzvané „Metal-Organic Frameworks“. Tento materiál se ukázal jako vhodný katalyzátor Friedländerovy reakce. Tématem této práce je teoretické studium vlivu $\text{Cu}_3(\text{BTC})_2$ na mechanismus Friedländerovy reakce.

2 Teoretický úvod

2.1 Friedländerova reakce

Friedländerova reakce byla poprvé popsána roku 1882 Paulem Friedländerem [1]. Jde o kondenzační reakci aromatického *o*-aminoaldehydu nebo ketonu s karbonylovou sloučeninou s aktivním vodíkem na α -uhlíku (Schéma 1). Nejjednodušším případem je reakce *o*-aminobenzaldehydu s acetaldehydem. Produktem syntézy jsou deriváty chinolinu. Ty jsou hojně využívány jako aktivní látky do léčiv např. s antimalarickými [2], antibakteriálními [3] nebo protizánětlivými [4] účinky, nebo do léků na vysoký tlak [5] či inhibitorů tyrosin kinázy používané při léčbě rakoviny [6]. Friedländerova syntéza je jedním z nejuniverzálnějších způsobů výroby chinolinů. Jiné metody (např. Skraupova, Doebner-von Millerova, nebo Pfitzingerova syntéza) většinou potřebují tvrdší reakční podmínky a mívají menší výtěžky [7].

Schéma 1



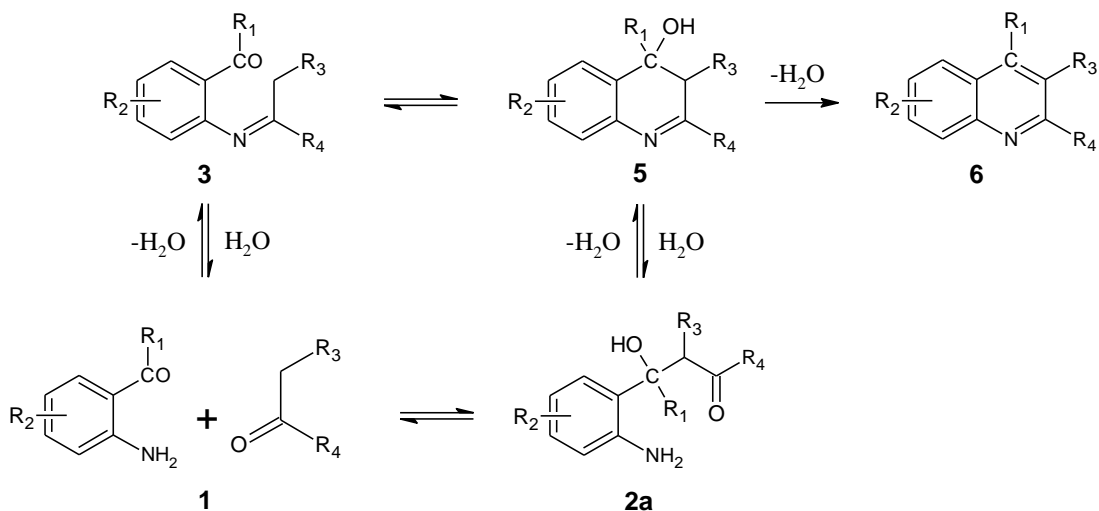
2.1.1 Mechanismus Friedländerovy reakce

Pro Friedländerovu reakci byly navrženy dva možné mechanismy [8] (Schéma 2)¹. Prvním z mechanismů je tvorba Schiffovy báze **3** následovaná cyklizací na meziprodukt **5** a dehydratací na derivát chinolinu **6**. Druhý mechanismus probíhá přes aldol **2a**, který cyklizuje na strukturu **5**. Rozdíl mezi oběma reakčními mechanismy je pouze v pořadí dílčích kroků. Většina dříve publikovaných prací preferuje reakční mechanismus

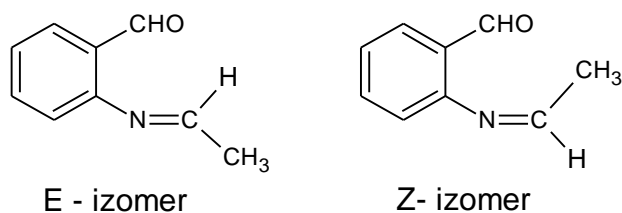
¹ Číslování struktur odpovídá číslování použitého u výsledků získaných v této práci. Je upraveno tak, aby bylo možné porovnávat jednotlivé reakční cesty. Toto značení bude používáno v celé práci, pouze ukázky reakcí z jiných zdrojů jsou číslovány nezávisle.

probíhající přes Schiffovu bázi **3** [9,10]. V průběhu posledních let ale byly publikovány studie naznačující, že prvním krokem je spíše aldolizace na intermediát **2a** [11].

Schéma 2



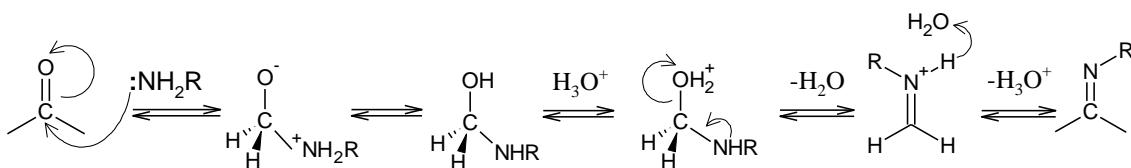
Průběh reakce byl zkoumán detekcí jednotlivých meziproductů nebo přípravou meziproductů jinou metodou [11]. Bylo zjištěno, že jednodušší aldehydy a ketony upřednostňují cestu přes meziproduct **2a**, ne přes očekávanou Schiffovu bázi **3**. Její tvorba je sice poměrně snadná, ale vzniká v nevhodném izomeru (Obrázek 1). *E*-izomer je stabilnější a zároveň nevhodný pro Friedländerovu reakci, která musí ze sterických důvodů probíhat přes *Z*-izomer. Ten se sice tvoří jako kinetický produkt iminace, ale za běžně používaných podmínek se tvoří termodynamický produkt, tedy *E*-izomer. Cesta přes **3** je tedy výhodná hlavně pro ketony, u kterých je uhlík i v *E*-poloze.



Obrázek 1 – *E* a *Z*-izomery Schiffovy báze vzniklé z acetaldehydu a *o*-aminobenzaldehydu. Konfigurace je určována dle vzájemné polohy -CH₃ skupiny a benzenového uhlíku napojeného na dusík.

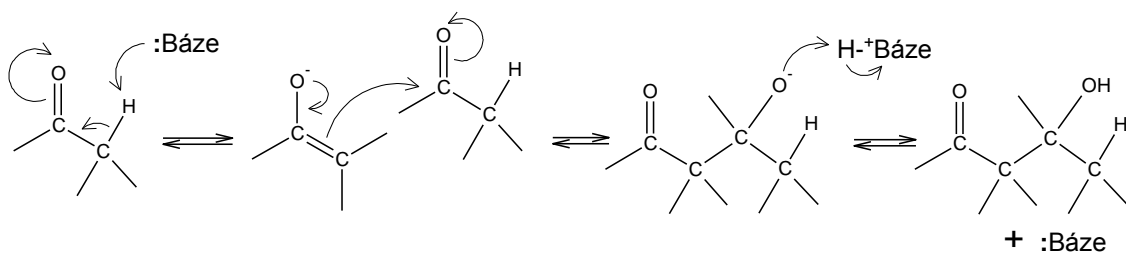
Obě možné reakční cesty sestávají ze dvou procesů, liší se pouze jejich pořadím. Jedním je iminace, při které dochází ke vzniku C=N vazby, kde uhlík pochází z karbonylové skupiny na aldehydu. Druhým procesem je aldolizace, při které dochází k tvorbě C—C vazby. Průběh iminace je znázorněn ve schématu 3. Nejprve dojde k vytvoření C—N vazby nukleofilním atakem NH₂ skupiny na karbonylový uhlík. Následuje kyselě katalyzovaná dehydratace a tvorba iminu. Tato reakce je běžně uváděna jako kyselě katalyzovaná a silně závislá na pH [12].

Schéma 3



Druhá dílčí reakce, aldolizace, je obvykle katalyzována anorganickými i organickými bázemi. Při reakci nejdříve dochází k deprotonaci α-uhlíku karbonylu (Schéma 4). Vzniklý záporný náboj se přesune na kyslík a vytvoří enolátový anion. Ten funguje jako nukleofilní donor, který atakuje karbonylový uhlík za vzniku C—C vazby [12]. Jinou formou aldolizace je použití Lewisových kyselin [13], kdy se na atom kyslíku naváže katalyzátor a převede karbonylovou sloučeninu do enol-formy.

Schéma 4



2.1.2 Katalýza a podmínky Friedländerovy reakce

Při Friedländerově syntéze se používají tři skupiny katalyzátorů [14]. Nejčastější je katalýza bázemi či kyselinami. Reakce se většinou provádí ve vodě nebo alkoholickém rozpouštědle v přítomnosti organické nebo anorganické báze za zvýšené teploty. Reakci je možno provést i za absence katalyzátoru při teplotě 150–220 °C. Kyseliny se používají buď minerální, jako HCl, H₂SO₄, nebo organické, například *p*-toluensulfonová kyselina.

Do další skupiny katalyzátorů by se daly shrnout ostatní homogenní katalyzátory. Nejčastěji to jsou Lewisovy kyseliny. Z těch je běžně používán yterbium triflát Y(OTf)₃ [15], katalytické účinky má ale i mnoho dalších solí, například BiCl₃ [16] nebo SnCl₂ [17]. Další možné efektivní provedené Friedländerovy reakce je např. reakce v iontových kapalinách [18]. Většina těchto metod má nevýhody spočívající v dlouhé reakční době nebo drastických reakčních podmínkách. Další nevýhodou je, že homogenní katalyzátory se často nedají obnovit a mohou ztěžovat izolaci produktů.

Výzkum proto směřuje k heterogenním katalyzátorům. Pevných látek použitelných v této reakci bylo již objeveno několik. Je to například kyselina sulfamová (H₃NSO₃) [19]. Reakce s ní probíhají za relativně nízké teploty (70 °C), bez rozpouštědla a kyselinu lze obnovit pro další reakce. Za podobných podmínek lze Friedländerovu syntézu provést i v přítomnosti molekulárního jodu [20]. Účinné jsou i látky typu SiO₂-HClO₄ nebo Amberlyst-15 a jiné pevné kyselé katalyzátory [21].

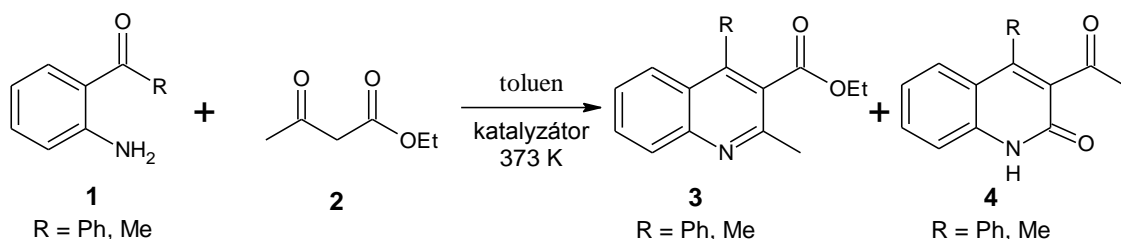
2.1.2.1 Porézní materiály jako katalyzátory

Možnými heterogenními katalyzátory Friedländerovy reakce jsou tzv. molekulární síta. Z nich byly vyzkoušeny účinky tří skupin látek lišících se strukturním motivem a velikostí pórů. Prvními jsou mezoporézní materiály s dutinami velikosti 2–50 nm, dalšími dvěma pak zeolity a látky nazývané metal organic frameworks (MOF). Obě tyto skupiny látek patří mezi mikroporézní materiály s póry o průměru do 2 nm.

Katalytické vlastnosti byly zkoušeny u mezoporézních látek Al-SBA-15, MAP, DEAP a AP [22]. V testovacích reakcích (Schéma 5) místo očekávaného produktu

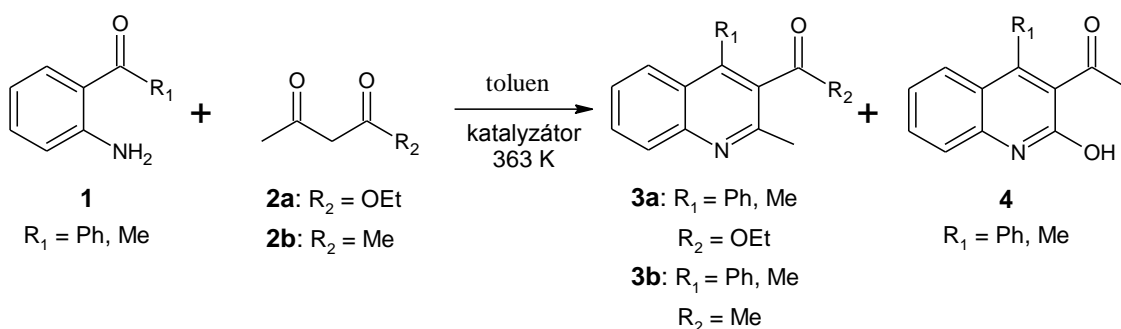
3 vznikal nefriedländerovský produkt **4**. Chinolin **3** se vytvářel pouze při použití Al-SBA-15, ale i tak produkt **4** vznikal v minimálně 25% výtěžku.

Schéma 5



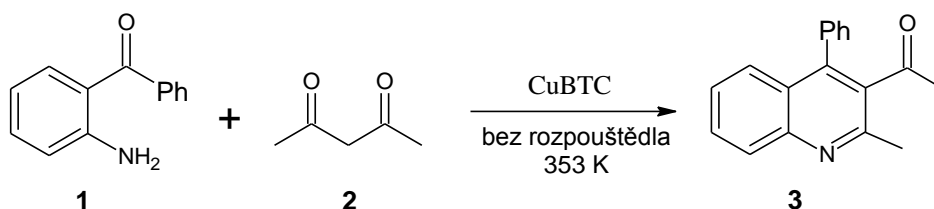
Zeolity byly testovány na dvou reakcích [23] (Schéma 6). První z nich je stejná jako u mezoporézních materiálů (**1** a **2a**), při druhé byl vybrán symetrický keton **2b**. Vyzkoušeny byly materiály H-BEA, H-MFI, H-FAU a H-MOR. Z nich všechny vyjma H-MFI dávají více jak 50% výtěžek během 6 hodin, u H-BEA dokonce více než 80 % za 1 hodinu. Pro reakci s **2a** dávají všechny zeolity směs dvou produktů (**3a** a **4**), stejně jako mezoporézní materiály. Jednotlivé katalyzátory vykazují různou selektivitu pro oba produkty, nejúčinnějším pro tvorbu **3** je H-BEA, která poskytuje i největší stupeň přeměny reaktantů. Při reakci s **2b** vzniká pouze produkt **3b**, jiné chinoliny díky symetrickému tvaru **2b** vznikat nemohou. Nejúčinnějším katalyzátorem je znovu H-BEA s téměř kvantitativním výtěžkem za 6 h.

Schéma 6



Z MOF byl pro syntézu chinolinů testován materiál $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$ nazývaný zkráceně CuBTC [24]. CuBTC je předmětem zájmu této práce a více informací o něm bude uvedeno v kapitole **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.** Zkušební reakce je stejná ako reakce látek **1** a **2b** u zeolitů, rozdíl je ale v podmínkách (Schéma 7). Při reakci nebylo použito žádné rozpouštědlo. CuBTC poskytlo velice rychlou přeměnu s výtěžkem kolem 80 % během 1 h a téměř kvantitativní přeměnu po 3 h trvání reakce. Při reakci také na rozdíl od předchozích porézních materiálů nevznikaly vedlejší produkty.

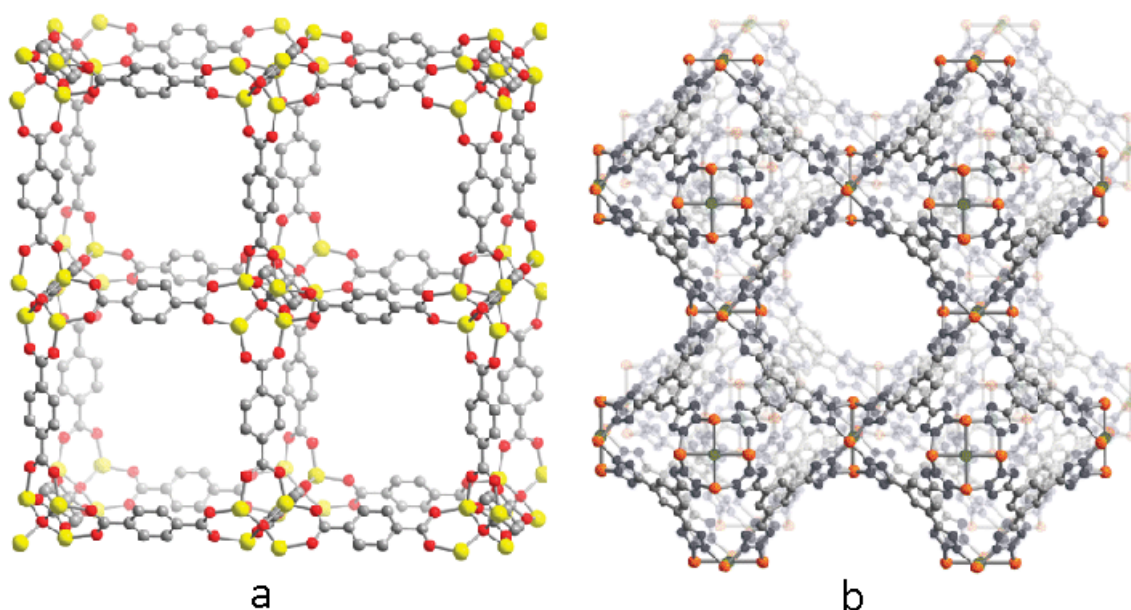
Schéma 7



Pro zjištění původu katalytické aktivity bylo CuBTC porovnáno i s jinými katalyzátory. Samotná benzen-1,3,5-trikarboxylová kyselina, která je základní strukturální jednotkou CuBTC, měla za stejných podmínek účinnost jen 20 % během 2 hodin. Oproti tomu měďnaté kationty ve formě dusičnanu měďnatého $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ katalyzovaly reakci se stejnou účinností jako MOF. To ukazuje, že hlavním katalytickým místem na CuBTC je Cu^{II} ion. Pro porovnání byl bez rozpouštědla vyzkoušen i zeolit H-BEA, který poskytl výtěžek 40 %.

2.2 Koordinační polymery

Koordinační polymery, v angličtině častěji nazývané „metal organic frameworks“ (MOF) jsou poměrně nová obsáhlá skupina mikroporézních materiálů [25,26]. Obecně je lze popsat jako krystalické látky tvořené z atomů kovu nebo malých anorganických klastrů propojených organickými molekulami. Organické můstky jsou na atomy kovu většinou navázány koordinační vazbou, která je dostatečně silná, aby vznikly geometricky dobře definované trojrozměrné sítě (Obrázek 2), které se velice často vyznačují velkou porozitou a vnitřním povrchem.



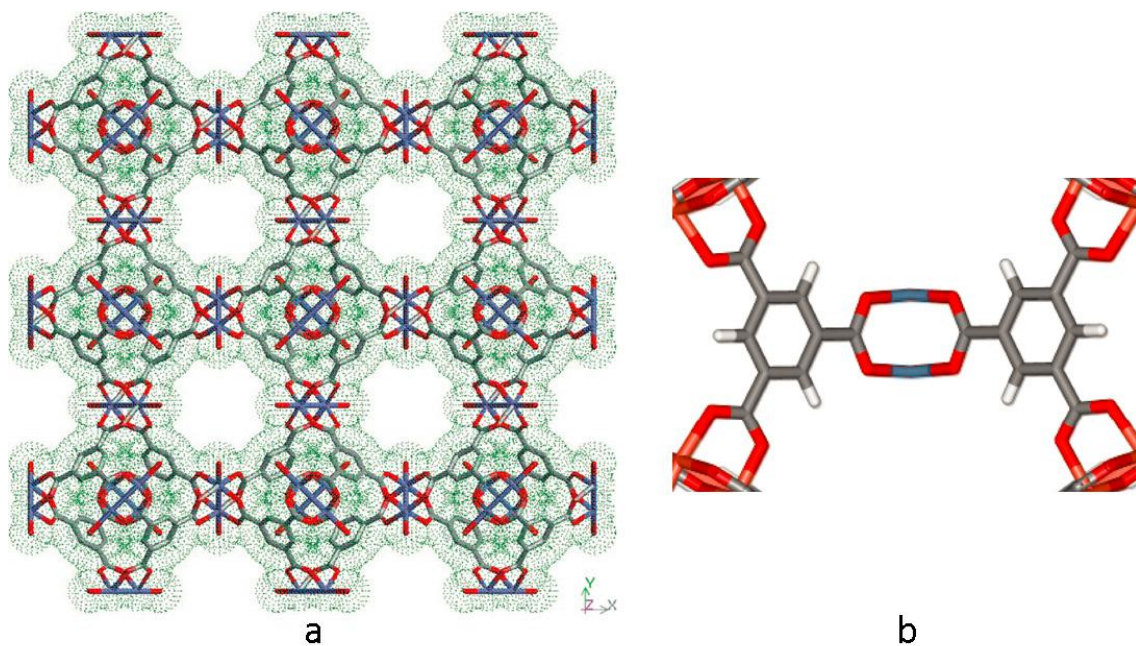
Obrázek 2 – ukázky struktur různých materiálů MOF [27]; **[a]** MOF-5 = $\text{ZnO}(\text{BDC})_3$
(BDC = benzen-1,4-dikarboxylová kyselina); **[b]** $\text{Mn}_3[(\text{Mn}_4\text{Cl})_3(\text{BTT})_3]_2$
(BTT = benzen-1,3,5-tris(1H-tetrazol))

Takovéto vlastnosti mají i jiné mikroporézní materiály. Na rozdíl od nich se materiály MOF vyznačují velkou variabilitou struktur (v databázi Cambridge Structural Database bylo k roku 2006 evidováno téměř 4000 materiálů [28]). Struktury se přitom liší jak strukturními typy, tak druhem kovu a organické části. Vnitřní povrch MOF může dosahovat až $6000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ materiálu [29], čímž předčí většinu ostatních mikro- a mezoporézních materiálů. Velikost pórů a vnitřní povrch se dá také velice dobře upravovat změnou organických ligandů.

Díky svým vlastnostem jsou MOF zkoumány pro možné použití pro uchovávání [29] a separaci plynů [30], jako nosiče léčiv [31], využití v optoelektronice [32] nebo v katalýze [33]. Nevýhodou MOF je například nižší tepelná stabilita než u ostatních používaných mikroporézních materiálů.

2.2.1 CuBTC

Materiálem studovaným v této práci je $[\text{Cu}_3(\text{BTC})_2]$, známý jako HKUST-1 nebo CuBTC. Jeho základní strukturální jednotkou jsou dva atomy Cu^{II} koordinované čtyřmi karboxylovými skupinami do struktury označované „paddlewheel“ (Obrázek 3b). Karboxylové skupiny poskytuje benzen-1,3,5-trikarboxylová kyselina, která slouží jako organický můstek. Výsledná krystalická struktura (Obrázek 3a) pak obsahuje dutiny o průměru 9 Å, ze kterých jsou přístupné atomy mědi. (Mřížka obsahuje ještě dutiny o průměru 6 Å, ze kterých je k mědím omezený přístup [34].)



Obrázek 3 – [a] Krystalová mřížka CuBTC, na volných místech na mědích (modré) jsou nakoordinované molekuly vody [35]; [b] Ukázka katalytického místa CuBTC – „paddlewheel“ [36]

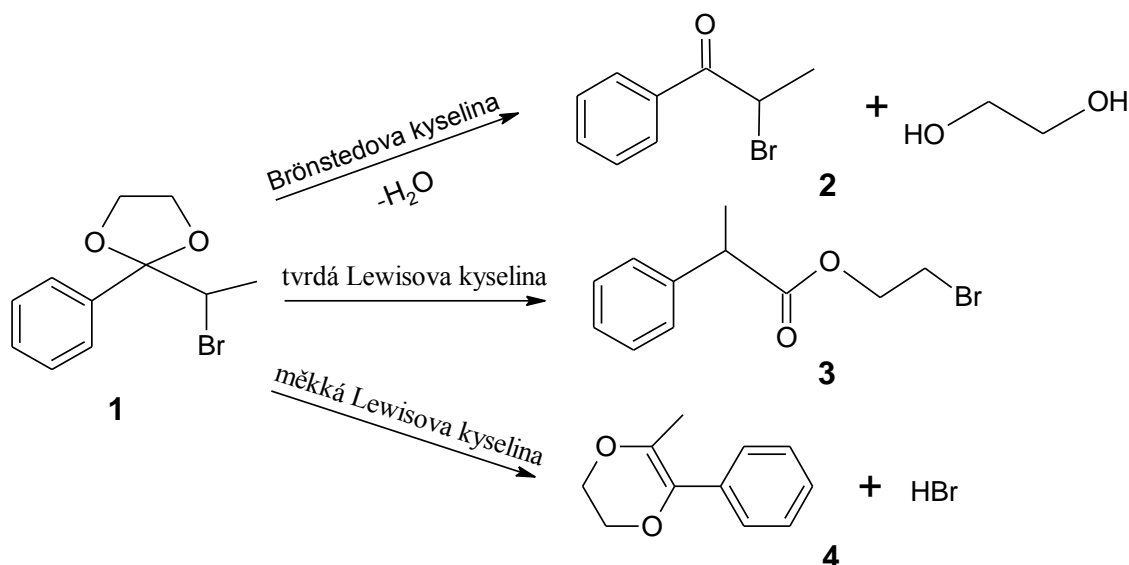
Každý atom mědi má ve svém koordinačním okolí čtyři kyslíky, dále je pak slaběji vázán k druhé mědi. Koordinace místo naproti druhé mědi, které chybí pro vytvoření oktaedru, je v CuBTC volné a míří směrem do dutiny krystalické struktury. Měď a na ní koordinované kyslíky neleží v jedné rovině, ale vytváří čtyřbokou pyramidu s mědí na vrcholu. Měď leží 0,1 Å nad rovinou kyslíků. Na měď se ochotně váží molekuly vody, které lze odstranit evakuací za zvýšené teploty, aniž se změní struktura CuBTC. Atomy Cu mohou sloužit jako místa pro sorpci menších molekul, čehož se dá využít v adsorpci plynů nebo v katalýze [37].

Vnitřní povrch CuBTC je ovlivněn způsobem přípravy, jeho hodnota se pohybuje mezi 900 a 2200 m² / g materiálu. CuBTC prodáváný firmou Sigma-Aldrich pod komerčním názvem Basolite C300, použitý při katalýze Friedländerovy reakce (viz. výše) má uváděnou BET plochu 1500–2100 m²/g. S tím je spojena i nízká hustota materiálu, tedy 0,35 g·cm⁻³. Při zahřívání CuBTC nejprve uvolňují koordinované vody, a to při teplotách 300–400 K. Následně se materiál nemění až do teploty kolem 550 K, kdy se začíná rozkládat [37].

2.2.1.1 Katalytické vlastnosti CuBTC

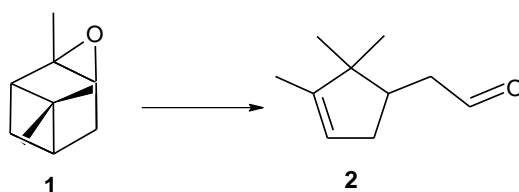
CuBTC může být použit jako účinný kyselý katalyzátor. Byly provedeny studie, jestli CuBTC v reakcích vystupuje čistě jako Lewisova kyselina, nebo má i Brønstedovské vlastnosti [38]. Tyto vlastnosti lze ukázat na přeměně ethylenacetalu 2-bromopropiofenonu (Schéma 8). Průběh této reakce závisí hlavně na použitém katalyzátoru. Při použití Brønstedovy, měkké Lewisovy nebo tvrdé Lewisovy kyseliny vznikají vždy jiné produkty. V reakci katalyzované CuBTC vznikal produkt **2** jen v minimálním množství (do 1 %). Produkt **3** vznikal v 70–80% selektivitě (v závislosti na rozpouštědle), selektivita reakce k **4** byla zbylých 20–30 %. CuBTC tedy vykazuje vlastnosti tvrdé Lewisovy kyseliny.

Schéma 8



Další studovanou reakcí byla izomerizace α -pinenu (Schéma 9). Tato reakce stejně jako přecházející probíhá zejména s Lewisovými kyselinami. Brønstedovy kyseliny sice produkt **2** poskytují, ale jen v asi 55% selektivitě. Při použití CuBTC vznikal produkt **2** se selektivitou 60–85 % v závislosti na použitém rozpouštědle a použitém CuBTC (lišily se typem syntézy a sušení). U této reakce byla ověřována i heterogenita katalýzy. Po určitém reakčním čase byl katalyzátor odfiltrován z reakční směsi, ve které se pak konverze zastavila, což odpovídá tomu, že v reakční směsi nejsou rozpuštěny žádné aktivní částice katalyzující reakci.

Schéma 9



Pro obě uvedené reakce byla vyzkoušena i katalytická aktivita prekurzorů pro přípravu CuBTC, tedy Cu(NO₃)₂ a H₃BTC. Kyselina nebyla výrazně aktivní ani pro jednu testovací reakci, s konverzí nejvýše jednotky procent. Cu(NO₃)₂ vykazovala

katalytické vlastnosti pouze u izomerizace pinenoxidu, kde výrazně záviselo na rozpouštědle a selektivita nedosahovala takové úrovně jako u CuBTC.

Uvedené vlastnosti odpovídají i výsledkům zjištěným u Friedländerovy reakce i jiných zkoumaných reakcí. Při modelování katalytické aktivity je tedy třeba uvažovat koordinační okolí Cu^{II} , organická část má podle výsledků se samotnou H_3BTC mnohem menší aktivitu. Jako základní model katalyzátoru je tedy možno brát „paddlewheel“.

2.3 Výpočetní chemie

Výpočetní chemie je v poslední době jedním z nejrychleji se rozvíjejících odvětví chemie. Důvodem jsou rychle se zvětšující možnosti výpočetní techniky a její stále se snižující cena. Díky tomu je možné provádět kvantově chemické výpočty, které dnes pro dostatečně malé systémy dosahují přesnosti moderních experimentálních metod. To dovoluje používat výpočetní chemii například pro předběžné prozkoumání vlastností silně toxických, explozivních nebo drahých látek, aby bylo možno připravit produkt s žádanými vlastnostmi co nejefektivněji. I v teoretické chemii je třeba mluvit o ceně, přesněji řečeno o časové náročnosti výpočtů. Obecně se dá říci, že čím propracovanější je model, tím větší je jeho cena. Proto je nutné dělat kompromisy mezi přesností použité metody a její časovou náročností pro systém dané velikosti.

Zcela přesné řešení lze při kvantově chemických výpočtech získat pouze pro atom vodíku nebo jiné soustavy s jedním elektronem, v případě, že je elektronů více, je již třeba použít aproximativní metody. Ty se dají rozdělit do dvou hlavních skupin, na tzv. *ab initio* výpočty, které zavedou pouze aproximace nezbytně nutné pro vyřešení Schrödingerovy rovnice, a pak na metody, které zavádějí další aproximace kvůli zrychlení výpočtů pro větší systémy [39].

Právě velikost systému (počet atomů, elektronů a velikost báze atomových orbitalů) je hlavním omezením přesnosti výpočtů. Velice přesné výpočty, které odpovídají limitním možnostem přesných *ab initio* metod, se dnes dají provádět na systémech o nejvýše dvou desítkách atomů. Při zvětšování velikosti systému je třeba použít rychlejší (a tedy méně přesné) metody, například DFT (Density Functional Theory).

Standardní *ab initio* výpočty jsou založeny na řešení víceelektronového „problému“ pomocí tzv. Hartree-Fockovy metody [39]. Její výhodou je poměrně velká efektivita a nízká cena, nedokáže ale vypočítat přesnou energii. I při použití přesného popisu atomových orbitalů se vypočítaná energie E_{HF} liší od skutečné energie E o tzv. korelační energii E_{corr} (1). Proto na HF musí navazovat další metody, které korelaci přidávají.

$$E_{\text{corr}} = E - E_{\text{HF}} \quad (1)$$

HF a navazující metody jsou založeny na práci s vlnovou funkcí. Jiným možným přístupem jsou metody založené na výpočtech elektronové hustoty, takzvané DFT metody [40]. DFT metody jsou velice oblíbené pro chemické výpočty, kde není kladen extrémní důraz na přesnost. Jejich výhodou je, že rovnou zahrnují korelační energii a že jejich časová náročnost stoupá pomaleji s rostoucí velikostí systému. Nevýhodou je, že nedosahují takové přesnosti jako spolehlivější *ab initio* metody.

Elektronová korelace je v DFT zahrnuta do takzvané výměnné-korelační energie. Ta se nepočítá přesně a rozdíl mezi různými DFT metodami spočívá v podobě jejího vyjádření. Při výpočtech se pak použítá metoda tvoří složením aproximací korelační a výměnné energie. Stranou stojí hybridní metody, které do výsledné energie kombinují i Hartree-Fockovskou výměnou energii. Příkladem je funkcionál B3LYP použitý v této práci. B3LYP [41] používá výměnnou energii z Beckeho funkcionálu B [42] a korelační energii z funkcionálu LYP (Lee, Yang, Parr [43]). Číslovka 3 v názvu symbolizuje, že B3LYP je tříparametrický funkcionál, tedy že jednotlivé příspěvky energie jsou škálovány pomocí tří zoptimalizovaných parametrů dle rovnice (2).

$$E_{\text{XC}}^{\text{B3LYP}} = (1-a)E_{\text{X}}^{\text{LSDA}} + aE_{\text{X}}^{\text{HF}} + b\Delta E_{\text{X}}^{\text{B}} + (1-c)E_{\text{C}}^{\text{LSDA}} + cE_{\text{C}}^{\text{LYP}} \quad (2)$$

$a = 0,2$; $b = 0,72$ a $c = 0,81$ jsou konstanty, E_{X} je korelační energie, E_{C} výměnná a E_{XC} výměnná-korelační energie. Index LSDA značí, že daný člen je odvozen pomocí Local spin density approximation [39], indexy B, HF a LYP označují energie odvozené podle příslušné metody.

B3LYP je jeden z nejpoužívanějších funkcionálů, protože poskytuje velmi dobrý poměr přesnost/cena. V této práci je zkoumán průběh chemické reakce, při kterém se

musí porovnávat energie více různých struktur. Proto je velikost chyby méně důležitá než její konzistence pro podobné systémy. B3LYP v tomto směru poskytuje dobré výsledky.

2.3.1 Modelování průběhu chemických reakcí

Chemická reakce probíhá na hyperploše potenciální energie (PES), která představuje energii systému jako funkci $3N-6$ stupňů volnosti, charakterizujících polohy jader (N je počet jader v systému). Minima na PES odpovídají stabilním strukturám molekul. Pro hledání geometrií minim se využívají algoritmy, které mění počáteční geometrii ve směru klesající energie, dokud není dosaženo minima.

Pro změnu struktury molekuly, tedy reakci, je třeba překonat energetickou bariéru, která odděluje minima mezi sebou. Energeticky nejméně náročná cesta mezi dvěma minimy pak odpovídá reakční koordinátě. Tranzitní stav reakce je definován jako sedlový bod ležící na reakční cestě. Změna jeho geometrie v obou směrech reakce vede ke snížení energie a samovolné přeměně na příslušné minimum, změna jakýmkoliv jiným směrem energii zvýší. Nalézt sedlový bod lze při výpočtech pomocí odhadu nebo přesného výpočtu druhých derivací PES.

Druhé derivace energie podle (normálních) souřadnic jsou úměrné fyzikálně měřitelné veličině – vibrační frekvenci. Normální módy frekvencí a jejich vlnočty se dají získat i pomocí výpočtu. Pokud však struktura, jejíž frekvence jsou počítány, je sedlovým bodem, vyjde alespoň jedna vibrační frekvence záporná. Takovýmto vibracím se říká imaginární vibrace a směr vibrace odpovídá směru sestupu po PES k nejbližšímu minimu. Tranzitní struktury reakcí jsou ze své definice sedlovým bodem prvního řádu, proto mají vždy pouze jednu zápornou vibraci, jejíž směr odpovídá reakční cestě. Tohoto se pak používá ve studiu chemických reakcí.

3 Cíl práce

Hlavním cílem této práce je modelovat katalýzu Friedländerovy reakce na materiálu CuBTC. Tohoto úkolu se dosáhne pomocí modelování reakce pro různé interakce se zmenšeným modelem CuBTC. Aby bylo možné získané výsledky vyhodnotit, je potřeba nejprve najít data pro porovnání. Prvním úkolem práce je proto prozkoumat možné mechanismy nekatalyzované Friedländerovy reakce. Dalším krokem je prozkoumat průběh kyselou katalyzované reakce, která je jednou z nejpoužívanějších forem Friedländerovy reakce. S kyselou katalýzou pak bude možné porovnat výsledky získané pro katalýzu na CuBTC.

4 Metody

4.1 Výpočetní metoda a báze

Všechny výpočty byly provedeny pomocí programu Gaussian 09, pomocí funkcionálu B3LYP s bází 6-311G(2d,p). B3LYP pracuje na DFT úrovni a je to jedna z nejběžněji používaných metod pro kvantově-chemické výpočty. Její výhodou je dostatečná přesnost spojená s nižší časovou náročností DFT metody.

Báze použitá při výpočtech je 6-311G(2d,p). Tato báze patří do skupinyází označovaných jako „split valence triple- ζ “ báze. První číslovka říká, že každý orbital v nižší než valenční slupce je složen z 6 kontrahovaných gaussiánů, valenční orbitaly jsou pak popsány jako lineární kombinace tří bazových funkcí, složených z tří, jednoho a jednoho gaussiánu. Označení (2d,p) znamená, že k popisu atomů druhé a dalších period jsou přidány dvě d funkce a k popisu atomů vodíku (popřípadě helia) je přidána jedna p funkce. Těmto funkcím se říká polarizační funkce [39].

Pro všechny struktury byla vypočítána i korekce na energii nultého vibračního stavu (ZPVE). Všechny energie uvedené v práci jsou touto korekcí opravené.

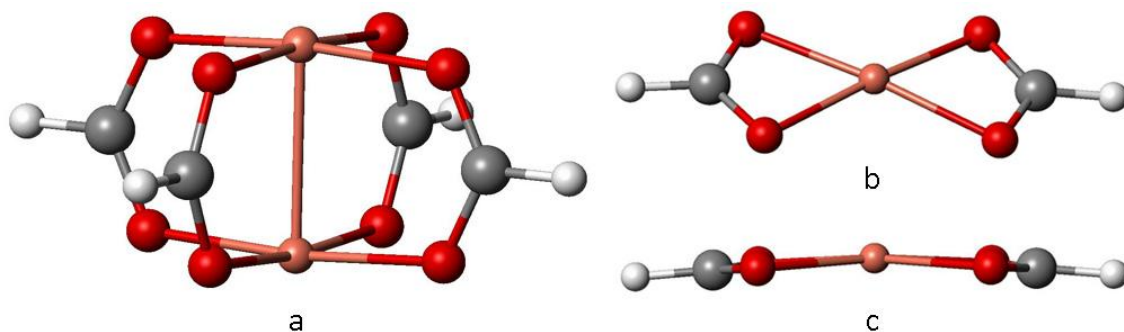
4.2 Model rozpouštědla

Pro zjištění vlivu rozpouštědla byl použit takzvaný PCM (model polarizovaného kontinua) [39]. Při použití tohoto modelu se jako prostředí místo vakua bere kontinuum o permitivitě odpovídající permitivitě zvoleného rozpouštědla, čímž se do výpočtů zavede vnější potenciál simulující vliv rozpouštědla. V takovémto prostředí se pak vytvoří kavita, do které se umístí molekula. Kavita se v metodě PCM vytváří jako soubor překrývajících se koulí umístěných na atomech. Kavita při výpočtu zaručuje, že efekt rozpouštědla působí na molekulu pouze z vnějšku, jako by na ni působily skutečné molekuly rozpouštědla.

4.3 Model katalyzátoru CuBTC

Vzhledem k tomu, že CuBTC je krystalický materiál, je nutné pro jeho modelování použít zmenšený model. Nejpřesnější by byl tzv. periodický model, ve kterém se uvažuje dostatečně velká část krystalu (např. elementární buňka), na kterou se aplikují periodické okrajové podmínky. To simuluje periodicitu krystalu. Elementární buňka CuBTC ale obsahuje přes 600 atomů, čímž stále překračuje výpočetní možnosti pro přesnější metody.

Jako základní model byl tedy použit tzv. klastrový model, tedy model aktivního místa a jeho blízkého okolí. V případě CuBTC je vhodným klastrovým modelem „paddlewheel“ (Obrázek 4a). (Aby byl model chemicky smysluplný, je třeba použít jako ligandy kyseliny mravenčí.) „Paddlewheel“ je sám o sobě dostatečně malý (18 atomů), ale při modelování Friedländerovy reakce bude mít celý systém 41 atomů. Toto množství je pro použitou metodu a bázi na hranici efektivity výpočtů (zejména pro hledání geometrií tranzitních stavů). Proto byl použit nejmenší možný model – $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$. Na tomto modelu se dá dobře modelovat pyramidalizace mědi z CuBTC. Také interakční energie poměrně dobře odpovídají těm nalezeným pro „paddlewheel“. Výsledná geometrie je vyobrazena na obrázku 4b a 4c.



Obrázek 4 – $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$ jako model katalytického místa CuBTC

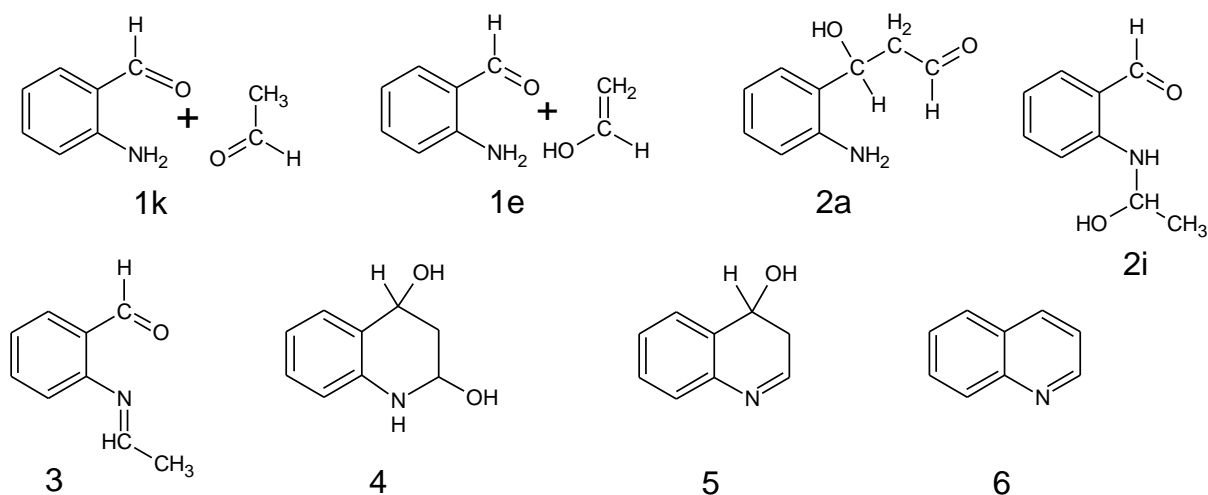
5 Výsledky

Friedländerova syntéza byla modelována pro nejmenší možné reaktanty, tedy *o*-aminobenzaldehyd a acetaldehyd. Reakční cesta byla studována pro tři situace:

- ♦ nekatalyzovaná reakce
- ♦ kyselá katalýza ve formě interakce s iontem H^+
- ♦ katalýza materiálem CuBTC ve formě zmenšeného modelu – $Cu(HCOO)_2$

Pro každou katalýzu pak byly nalezeny mechanismy odpovídající oběma navrženým reakčním cestám (Schéma 2, kapitola 2.1.1).

Číslování meziproductů je zavedeno tak, aby bylo možno porovnávat výsledky různých mechanismů (Obrázek 5)². **1** označuje slabě interagující reaktanty, indexy **k** a **e** symbolizují keto a enol tautomery acetaldehydu. **2** a **3** jsou molekuly s jedním cyklem a alifatickým řetězcem, indexy **a** a **i** označují aldolizaci a iminaci. **4** a **5** jsou bicycklické sloučeniny a **6** je výsledný chinolin. Struktura **3**, tedy Schiffova báze, se vyskytuje pouze u reakce začínající iminací. Bicycklická molekula **4**, na které jsou navázány dvě –OH skupiny, je přítomná jen u reakce začínající aldolizací. Ostatní struktury jsou obdobné nebo stejné u obou mechanismů.



Obrázek 5 – Číslování meziproductů Friedländerovy reakce

² Toto číslování bude zachováno ve všech následujících kapitolách.

V grafech je také použito označení **R** a **P**. **R** označuje reaktanty v nekonečné vzdálenosti, přesná struktura bude uvedena u každého katalyzátoru. Energie **R** je v každém mechanismu brána jako referenční, energie ostatních struktur je uváděna relativně vůči **R**. Struktura **P** je uváděna pouze při použití katalyzátorů a odpovídá kroku, při kterém se uzavírá katalytický cyklus. Slovem bariéra bude v textu vždy označen rozdíl energie tranzitního stavu a výchozí látky daného kroku. Relativní energie tranzitních stavů vůči reaktantům bude označována jako E^\ddagger . U všech hodnot energií je provedena korekce na energii nultého vibračního stavu.

5.1 Nekatalyzované reakce

5.1.1 Reakce začínající iminací

Nalezený mechanismus této reakce sestává ze čtyř reakčních kroků (Obrázek 6). Nejprve proběhne dvoukroková iminace. Při prvním kroku z **1k** na **2i** vznikne C–N vazba, ve které pochází uhlík z karbonylové skupiny acetaldehydu. Druhým krokem je dehydratace, při které se z **2i** odpojí kyslík pocházející z acetaldehydu a vznikne Schiffova báze **3**. Následuje aldolizace z **3** na **5**, kdy dojde k vytvoření C–C vazby. Uhlíky účastníci se této vazby pochází z aldehydické skupiny na benzenovém jádře a α -uhlíku acetaldehydu. Poslední částí reakce je dehydratace na chinolin **6**. Tranzitním stavem s nejvyšší energií je cyklizace molekuly **3** na **5**. Bariéra tohoto kroku je společně s první dehydratací **2i**→**3** v této cestě nejvyšší.

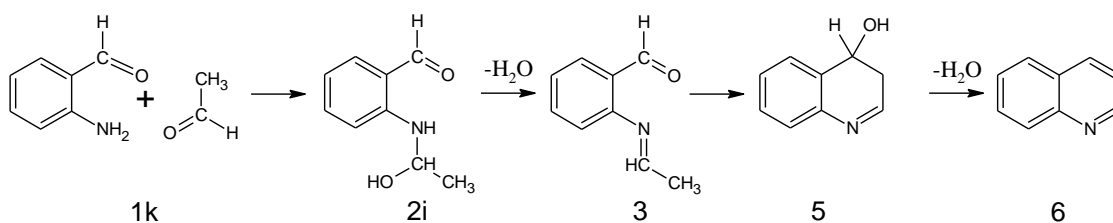
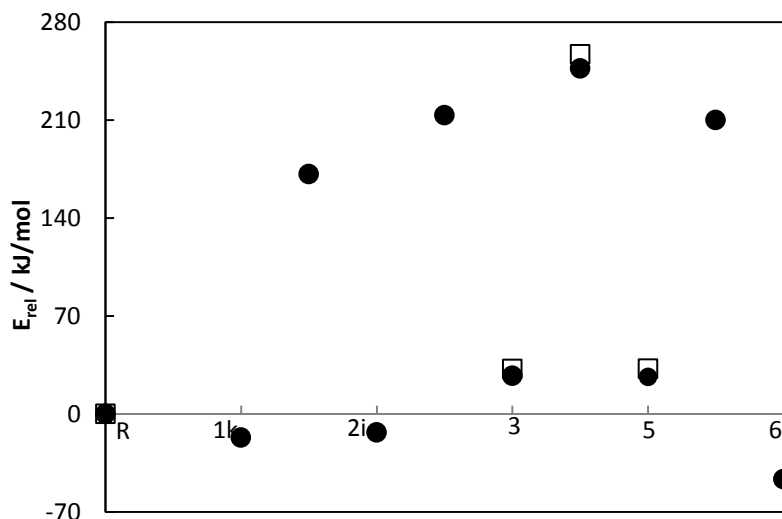
Pro zjištění vlivu vodného prostředí na reakci byl nejenergičtější reakční krok **3**→**5** vypočítán i s vlivem rozpouštědla. Energie minim i tranzitního stavu přesto zůstala prakticky stejná, liší se o méně než 5 kJ/mol. (Relativní energie jsou vztaženy k energii reaktantu přepočítané s vlivem rozpouštědla.)

Obrázek 6

Relativní energie minim a tranzitních stavů pro nekatalyzovanou reakci začínající iminací.

Body na ose x opovídají strukturám na reakční cestě zobrazeným ve schématu.

● Plyná fáze
□ Vodné prostředí



5.1.2 Reakce začínající aldolizací

Reakce se stejně jako iminace skládá z čtyř reakčních kroků. Rozdílem ale je, že výchozí strukturou pro samotnou reakci není **1k**, ale reaktanty s aldehydem v enol-formě **1e** (Obrázek 7). Reakční cesta poté začíná spojením reaktantů aldolizací z **1e** na **2a**. Následuje iminace, kdy se vytvoří cyklus **4**, který se dehydratuje na látku **5**. Vznikem **5** se tato reakční cesta spojí s reakcí začínající iminací a poslední krok, tedy dehydratace **5** na chinolin **6**, je už stejný.

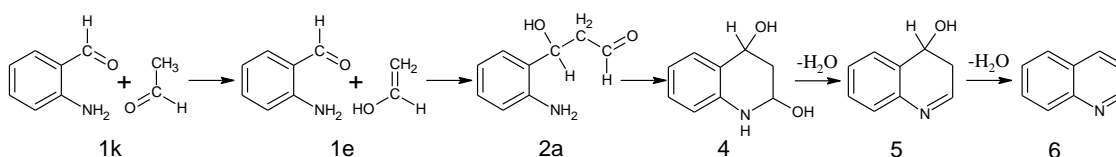
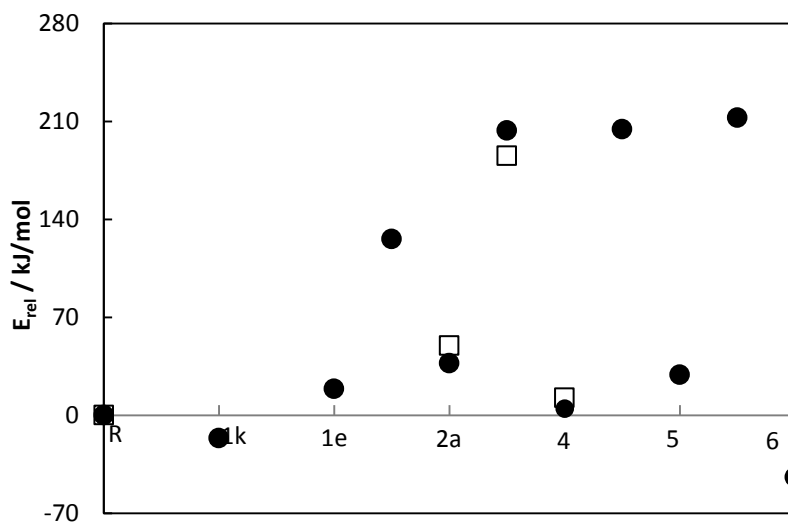
Tranzitní stav mezi **1k** a **1e** nebyl hledán, protože v běžných podmínkách je rovnováha mezi nimi již ustanovena. Celková energetická náročnost reakce je menší než u reakce začínající iminací. Nejvyšší bariéru má dehydratace **4**→**5**, nejvyšší relativní energii má ale až tranzitní stav druhé dehydratace **5**→**6**. Průběh cyklizace byl stejně jako u minulé cesty počítán i ve vodném prostředí. Zde má již voda jistý vliv, protože i když se energie minim téměř nezměnily, E^\ddagger se snížila téměř o 30 kJ/mol.

Obrázek 7

Relativní energie minim a tranzitních stavů pro nekatalyzovanou reakci začínající aldolizací. Body na ose x opovídají strukturám na reakční cestě zobrazeným ve schématu.

● Plynná fáze

□ Vodné prostředí

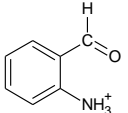
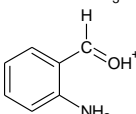
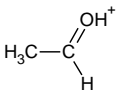


5.2 Kysel katalyzované reakce

5.2.1 Interakce s H⁺ iontem

Interakcí H⁺ s reaktanty mohou vzniknout tři protonované struktury: první dvě odpovídají navázání protonu na dusík, respektive kyslík, aminobenzaldehydu, třetí na kyslík acetaldehydu. Naprotonování acetaldehydu je oproti druhým dvěma značně znevýhodněno (Tabulka 1). Relativní energie v tabulce byla zjištěna tak, že energie uvedené struktury a druhého neprotonovaného reaktantu byla odečtena od energie obou neprotonovaných reaktantů. Nestabilnější sloučenině poté byla přisouzena 0.

Tabulka 1 – Síla interakce reaktantů s H^+ iontem

Struktura	E^a
	0
	3,3
	113

[a] Vypočtená relativní stabilita protonovaných reaktantů v kJ/mol

Reakční mechanismus byl hledán pro obě možnosti naprotonovaného aminobenzaldehydu. Z obou ale vycházel stejný mechanismus, v reakčních schématech jsou proto uváděny pouze reaktanty s nižší energií. Meziprodukty jsou číslovány stejně, jako tomu bylo u nekatalyzované reakce, přítomnost H^+ není v označení zohledněna. Při výpočtu energií nebyla zvolena žádná kyselina jako protonační činidlo, jako relativní nula (**R**) byla brána struktura protonovaného aminobenzaldehydu a acetaldehydu v nekonečné vzdálenosti. Proto jsou také relativní energie jednotlivých stavů velice nízké.

Výsledky katalyzované reakce jsou uváděny ve tvaru katalytického cyklu. Proto bylo nutné k reakčnímu mechanismu přidat ještě strukturu, která odpovídá uvolnění katalyzátoru z chinolinu **6** a jeho přenosu k reaktantům. Tato struktura je označena jako **P**. V kyselé katalyzované reakci **P** odpovídá soustavě protonovaného chinolinu **6** a neprotonovaných reaktantů v nekonečné vzdálenosti. Katalytický cyklus se uzavře přenosem protonu na reaktanty a uvolněním neprotonovaného chinolinu **6**, čímž se znovu vytvoří struktura **R**.

Stejně jako u nekatalyzované reakce byly modelovány dvě cesty reakce – reakce začínající iminací a reakce začínající aldolizací. Pro obě byly vypočítány dvě sady energií, jedna pro molekuly v plynné fázi, druhá s vlivem vody jako rozpouštědla. **R** a **P** mají ve vodném prostředí stejnou strukturu jako v plynné fázi. Reaktanty **1k** jsou ve vodném prostředí výrazně méně stabilizovány (oproti struktuře **R**). Proto jsou jejich energie na obrázcích 8 a 10 výše než pro reakci v plynné fázi, i když bariéry se nezměnily.

5.2.2 Reakce začínající iminací

Pro tuto cestu byl nalezen mechanismus o pěti reakčních krocích (Obrázek 8). První tři kroky odpovídají iminaci. Nejprve dochází k spojení reaktantů **1k** za vzniku **2i(NH⁺)**. Poté přichází nový krok, který odpovídá přenosu protonu z dusíku na kyslík aminobenzaldehydu. Vzniklá struktura **2i(OH⁺)** byla nalezena jako minimum na PES, ale její energie je jen o 10 kJ/mol níže než energie následujícího tranzitního stavu. Třetím reakčním krokem iminace je dehydratace **2i(OH⁺)** za vzniku Schiffovy báze **3**. Poté následuje aldolizace za vzniku bicyklického produktu **5** a dehydratace na chinolin **6**.

Nejenergičtějším krokem syntézy je, stejně jako u nekatalyzované reakce, cyklizace. Bariéra tohoto kroku je 130 kJ/mol, stejně jako u následující druhé dehydratace **5**→**6**. Výraznou změnou oproti nekatalyzované reakci je relativní energie chinolinu **6**, která je o 110 kJ/mol níže než energie **1k**. Ve vodném prostředí se bariéra žádného reakčního kroku téměř nezmění.

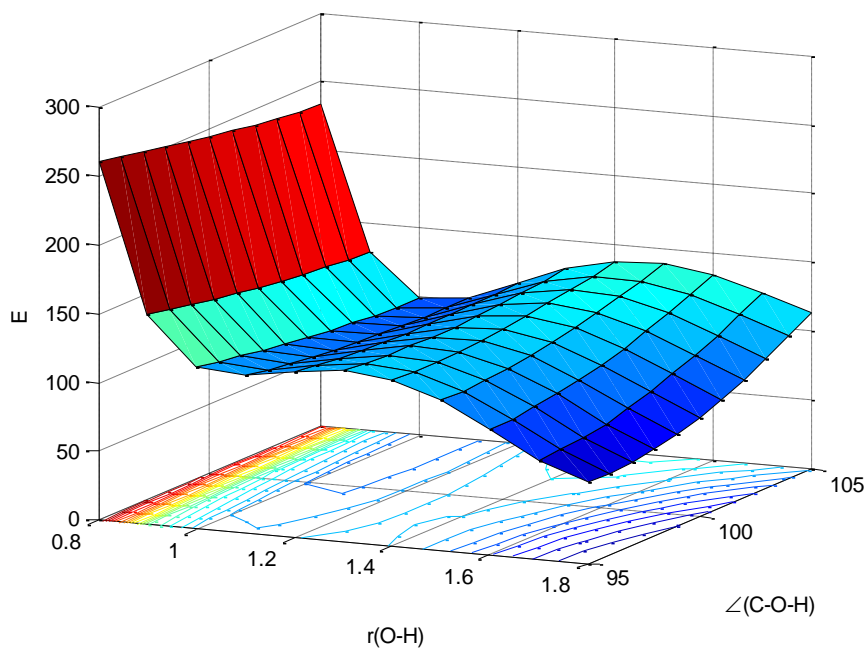
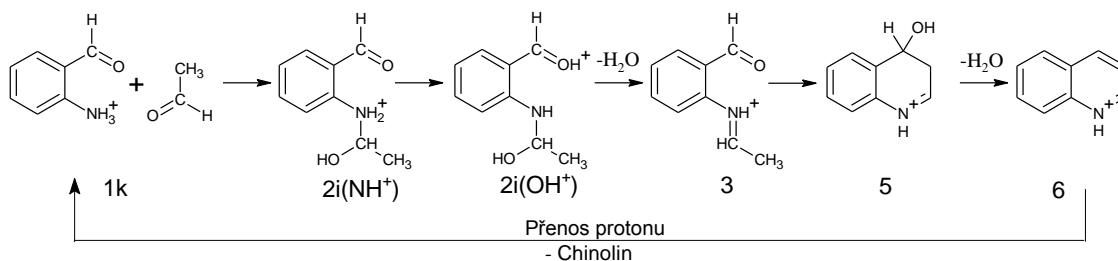
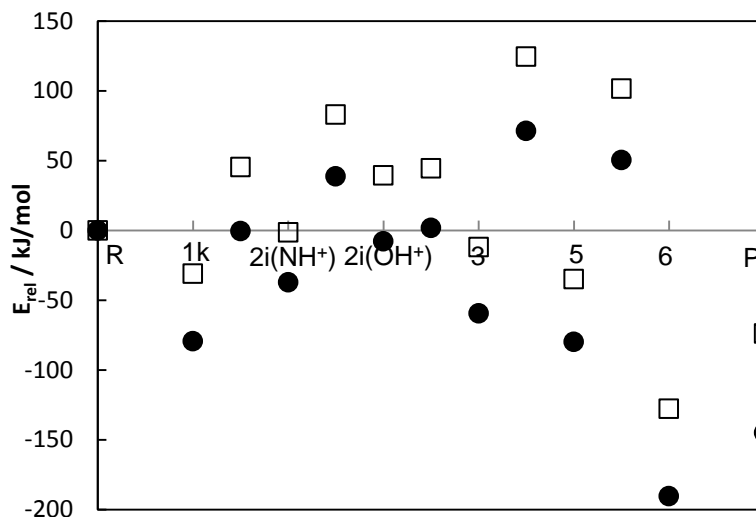
Tranzitní stav přenosu vodíku mezi **2i(NH⁺)** a **2i(OH⁺)** nebyl nalezen pomocí standardních optimalizačních metod. Proto byl vytvořen dvojrozměrný řez PES, který odpovídá poloze vodíku mezi N a O (Obrázek 9). Stupně volnosti na tomto řezu jsou vzdálenost O—H a úhel C—O—H. Geometrie a energie tranzitního stavu byla poté určena souřadnicemi sedlového bodu hyperplochy. PES je v okolí tohoto bodu velice hladká, což je nejspíše důvodem selhání standardních algoritmů.

Obrázek 8

Relativní energie minim a tranzitních stavů pro reakci začínající iminací katalyzovanou iontem H^+ . Body na ose x opovídají strukturám na reakční cestě zobrazeným ve schématu.

● Plynná fáze

□ Vodné prostředí



Obrázek 9 – Relativní energie tranzitního stavu reakčního kroku $2i(NH^+) \rightarrow 2i(OH^+)$ pro různé polohy vodíkového atomu. Na osách x a y jsou vyneseny vzdálenosti O–H v Å a úhly C–O–H ve stupních. Relativní energie je počítána vůči reaktantům bez korekce na ZPVE, od grafu na obrázku 8 se tedy liší řádově o jednotky kJ/mol. (Vytvořeno v programu MATLAB, verze R2010a)

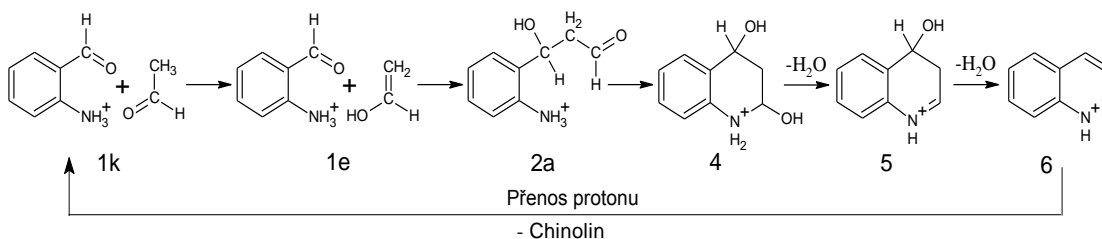
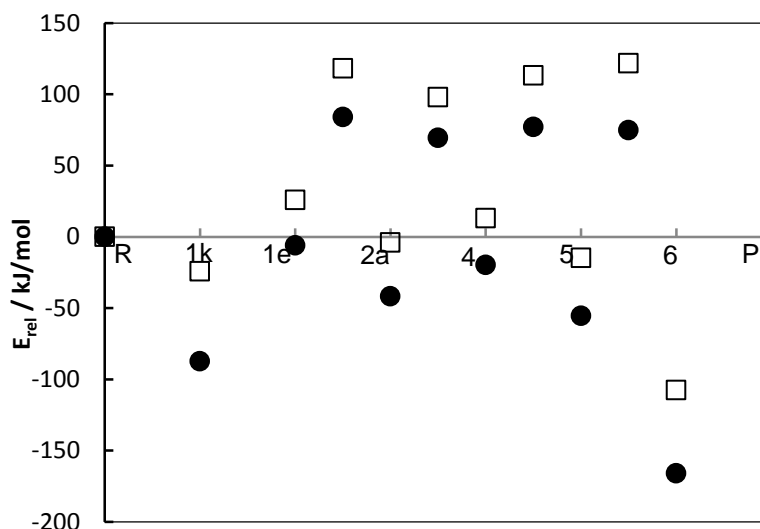
5.2.3 Reakce začínající aldolizací

Ze strukturního hlediska zůstává reakční cesta stejná jako u nekatalyzované reakce, tedy čtyři reakční kroky vycházející z **1e**. V průběhu reakce zůstalo H^+ připojené na dusík (Obrázek 10). Energie všech tranzitních stavů jsou přibližně stejně velké. Nejvyšší bariéru má krok **5**→**6**. Produkt **6** je tak jako u reakce začínající iminací výrazně stabilizován. Vliv vodného prostředí na bariéry reakce je tu zanedbatelný, rozdíl větší než 6 kJ/mol je pouze u struktury **1e**, která je stabilizována oproti reaktantům **1k**. Rozdíl jejich energií je v plynné fázi 81 kJ/mol, ve vodném prostředí je to 50 kJ/mol.

Obrázek 10

Relativní energie minim a tranzitních stavů pro reakci začínající aldolizací katalyzovanou iontem H^+ . Body na ose x opovídají strukturám na reakční cestě zobrazeným ve schématu.

- Plynná fáze
- Vodné prostředí



5.3 Katalýza na zmenšeném modelu CuBTC

5.3.1 Interakce reaktantů s katalyzátorem

Jako model CuBTC pro interakci reaktantů s katalyzátorem byl použit „paddlewheel“. Pro acetaldehyd byla nalezena jedna možnost navázání (kyslíkem na měď). Pro aminobenzaldehyd jsou však možnosti navázání na měď celkem tři (Obrázek 11). První dvě, navázání kyslíkem (O_str) a dusíkem (N_str), mají minimální rozdíl energií – asi 4 kJ/mol (Tabulka 2). Třetí možností je nasednutí benzenovým kruhem (C_str), kdy se k Cu přiblížil uhlík v *m*-poloze k CHO skupině, na straně kde je NH₂. C_str má oproti ostatním nižší interakční energii i větší vzdálenost od katalyzátoru.

Tabulka 2 – Charakteristika interakcí reaktantů se zmenšenými modely CuBTC

Reaktant	Navázán atomem	Označení	paddlewheel		Cu(HCOO) ₂	
			E ^a	r ^b	E ^a	r ^b
acetaldehyd	O	a_str	47	2,22	35	2,40
aminobenzaldehyd	O	O_str	55	2,17	42	2,47
	N	N_str	51	2,24	32	2,35
	C	C_str	33	2,55	21	2,92

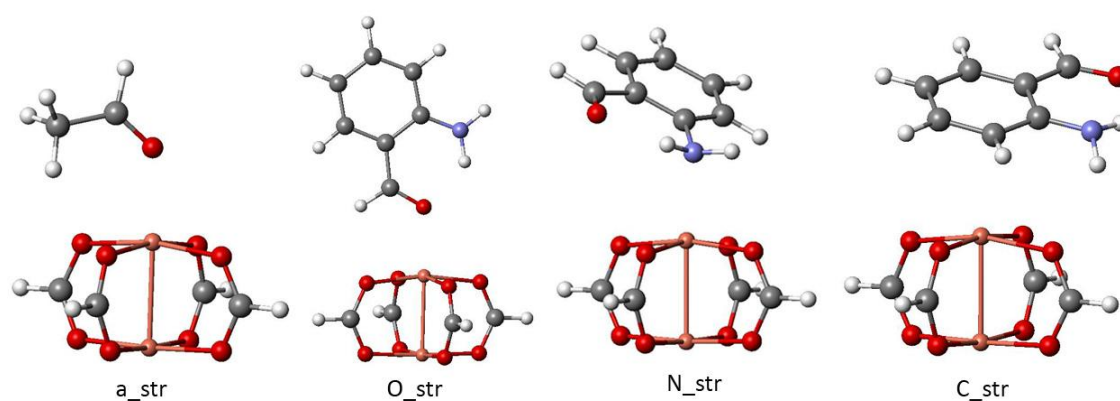
[a] Interakční energie v kJ/mol; [b] vzdálenost Cu–X v Å; X je atom, kterým je navázán reaktant

Samotná reakce byla počítána na nejmenším modelu katalyzátoru, tedy Cu(HCOO)₂, na kterém byla zachována pyramidalizace z paddlewheelu. Relativní energie struktur zůstaly přibližně stejné, více se změnil pouze rozdíl interakčních energií mezi N_str a O_str a to na 10 kJ/mol, což je více než rozdíl mezi O_str a acetaldehydem. U všech struktur se dále zvětšily vzdálenosti od katalyzátoru. C_str má stejně jako u většího modelu vzdálenost reaktant–katalyzátoru větší než ostatní reaktanty, rozdíl je zde 0,5 Å.

Reakční cesty byly hledány pro O_str a N_str. V reakčních schématech jednotlivých mechanismů není zobrazen katalyzátor. Interakce s ním bude pro vybrané struktury ukázána později, většinou jsou ale meziproducty navázány stejným způsobem

jako samotný *o*-aminobenzaldehyd. Liší se jen ve sklonu ke katalyzátoru a otočení podél jeho osy.

U obou modelovaných cest Friedländerovy syntézy tedy bylo třeba uvažovat obě možnosti interakce. Mechanismy jsou uvedeny v následujících odstavcích tak, že se vždy porovnávají různé interakce pro stejnou reakční cestu. Struktura **R** u obou cest odpovídá aminobenzaldehydu připojenému na katalyzátor (navázán je dusíkem nebo kyslíkem podle mechanismu) a acetaldehydu v nekonečné vzdálenosti. Tato struktura byla vybrána jako reference kvůli možnosti zavést katalytický cyklus. Ten se uzavírá přes strukturu **P**, která odpovídá chinolinu **6** navázanému na katalyzátor a nekonečně vzdáleným reaktantům. Z této struktury se katalyzátor přenese z chinolinu na reaktanty a znovu vzniká **R** a volný chinolin.



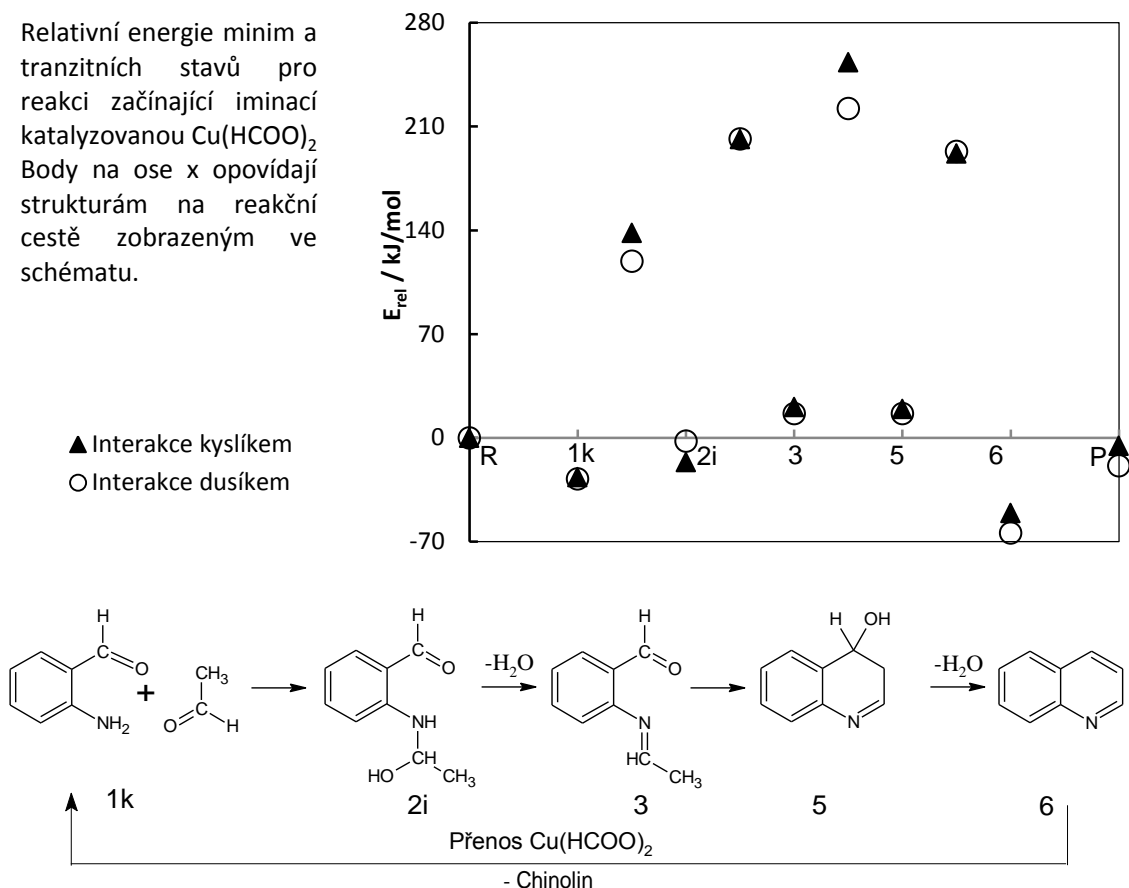
Obrázek 11 – Možnosti interakce reaktantů s měděným katalyzátorem

5.3.2 Reakce začínající iminací

Na měděném katalyzátoru probíhá reakce stejně jako její nekatalyzovaná forma (Obrázek 12). Meziprodukty reakce zůstaly po celou dobu reakce připojeny ke katalyzátoru stále stejným atomem. V relativních energiích jsou vidět poměrně velké energetické rozdíly mezi N_str a O_str. Struktury navázané kyslíkem mají v minimech nižší energii než ty připojené dusíkem, ale E^\ddagger pro spojení reaktantů a pro cyklizaci mají vyšší. Energeticky nejvyšším bodem reakce je pro oba typy interakce cyklizace, N_str má bariéru 206 kJ/mol, zatímco O_str má bariéru 233 kJ/mol.

Obrázek 12

Relativní energie minim a tranzitních stavů pro reakci začínající iminací katalyzovanou $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$. Body na ose x opovídají strukturám na reakční cestě zobrazeným ve schématu.



5.3.3 Reakce začínající aldolizací

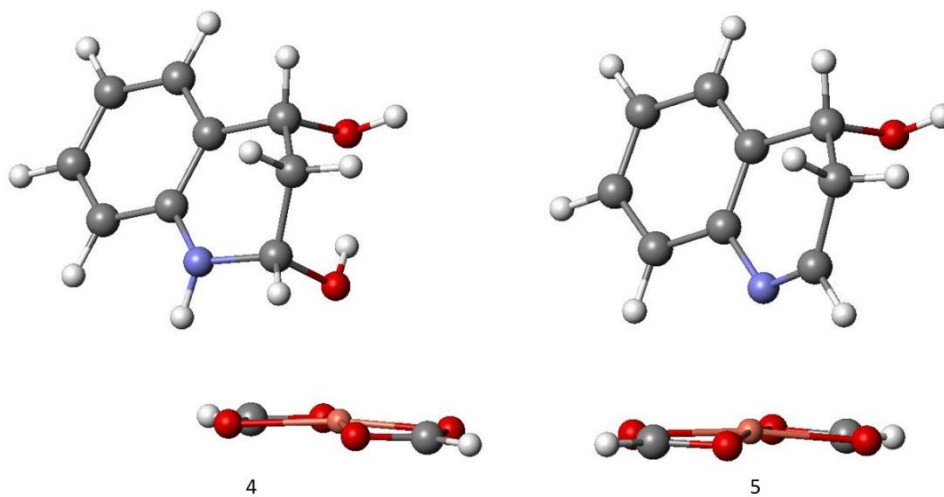
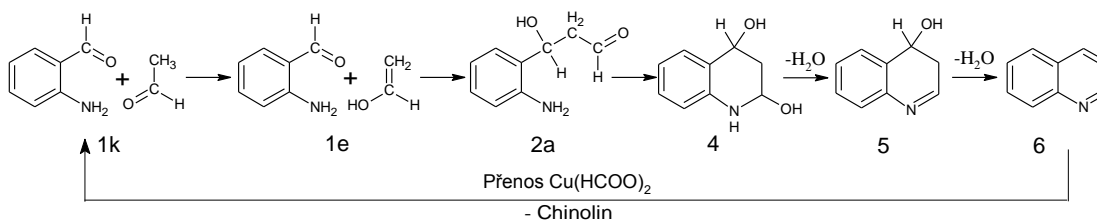
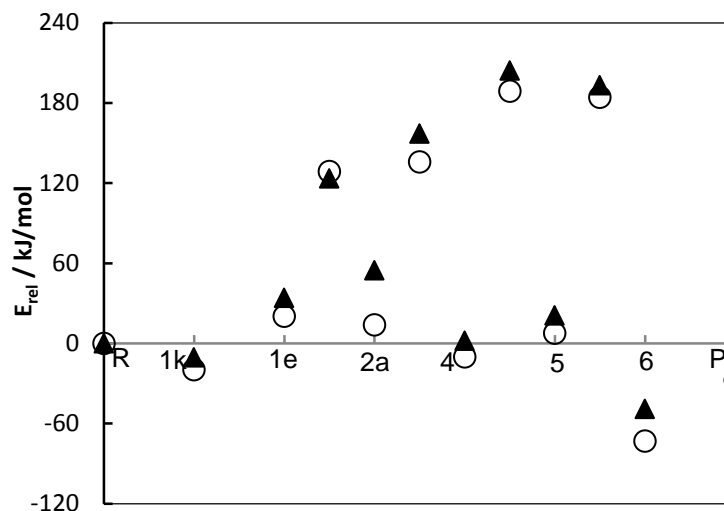
Mechanismus této reakční cesty je stejný jako u nekatalyzované reakce (Obrázek 13). Největší bariéru v této reakci mají dehydratace. Z nich je energeticky náročnější první s bariérou téměř 200 kJ/mol. Geometrie chinolinu **6** pro N_str a O_str jsou stejné jako u reakce začínající iminací.

Struktury uváděné v reakční cestě N_str nebyly připojeny dusíkem v celém průběhu reakce. Při výpočtech bylo zjištěno, že tranzitní stav kroku **2a**→**4** a samotná molekula **4** nejsou při reakci k mědi přichyceny dusíkem nýbrž kyslíkem na vedlejším atomu (Obrázek 14). Při první dehydrataci, kdy se tento kyslík odpojuje, se molekula znovu připojila dusíkem.

Obrázek 13

Relativní energie minim a tranzitních stavů pro reakci začínající aldolizací katalyzovanou $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$. Body na ose x opovídají strukturám na reakční cestě zobrazeným ve schématu.

▲ Interakce kyslíkem
○ Interakce dusíkem



Obrázek 14 – Rozdíl v navázání molekul 4 a 5 pro mechanismus N_str v reakci začínající aldolizací

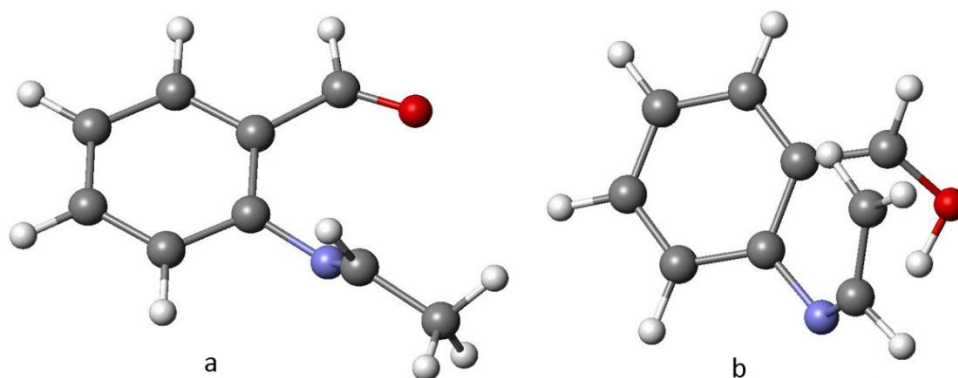
6 Diskuse

6.1 Průběh nekatalyzované reakce

Nalezené průběhy obou možných cest Friedländerovy reakce dobře odpovídají mechanismům navrženým v literatuře na základě experimentálních dat (Schéma 2, [11]). Když se porovná energická náročnost obou reakčních mechanismů, vyjde jako výhodnější reakce začínající aldolizací. Výsledný produkt **6** i struktura reaktantů jsou společné oběma cestám, takže zastoupení obou mechanismů v Friedländerově syntéze ovlivňují pouze bariéry. Nejvyšší E^\ddagger pro nekatalyzovanou reakci začínající aldolizací přísluší závěrečné dehydrataci a má hodnotu 212 kJ/mol. Energie předchozích kroků jsou přibližně stejné, relativní energie spojení reaktantů vůči **R** je dokonce jen 125 kJ/mol. V reakci začínající iminací má oproti tomu nejvyšší energii (247 kJ/mol) tranzitní stav pro cyklizaci molekuly **3**→**5**.

Reakce začínající aldolizací je tedy zvýhodněna snazší tvorbou prvního meziprojektu a celkově nižší reakční bariérou. Rychlost určuje zejména první dehydratace. V reakci začínající iminací má největší bariéru také první dehydratace, ale celkově limitujícím krokem je cyklizace, jejíž tranzitní stav je energeticky nejvyšším bodem na reakční cestě.

Jak bylo uvedeno v kapitole 2.1.1, očekává se, že cyklizace Schiffovy báze **3** je nevýhodná, protože vzniká v geometricky nevhodném izomeru [11]. Pro reakci je vhodné, aby se vytvořil izomer, ve kterém je alkylová skupina na dusíku blíže aldehydické skupině (Obrázek 1). Podle výpočtů při reakci opravdu prvotně vzniká *E*-izomer, ve kterém H i CH₃ skupina leží v rovině přibližně kolmé na rovinu aromatického kruhu skupiny (Obrázek 15). Následující tranzitní stav má poté strukturu pootočeného *Z*-izomeru.

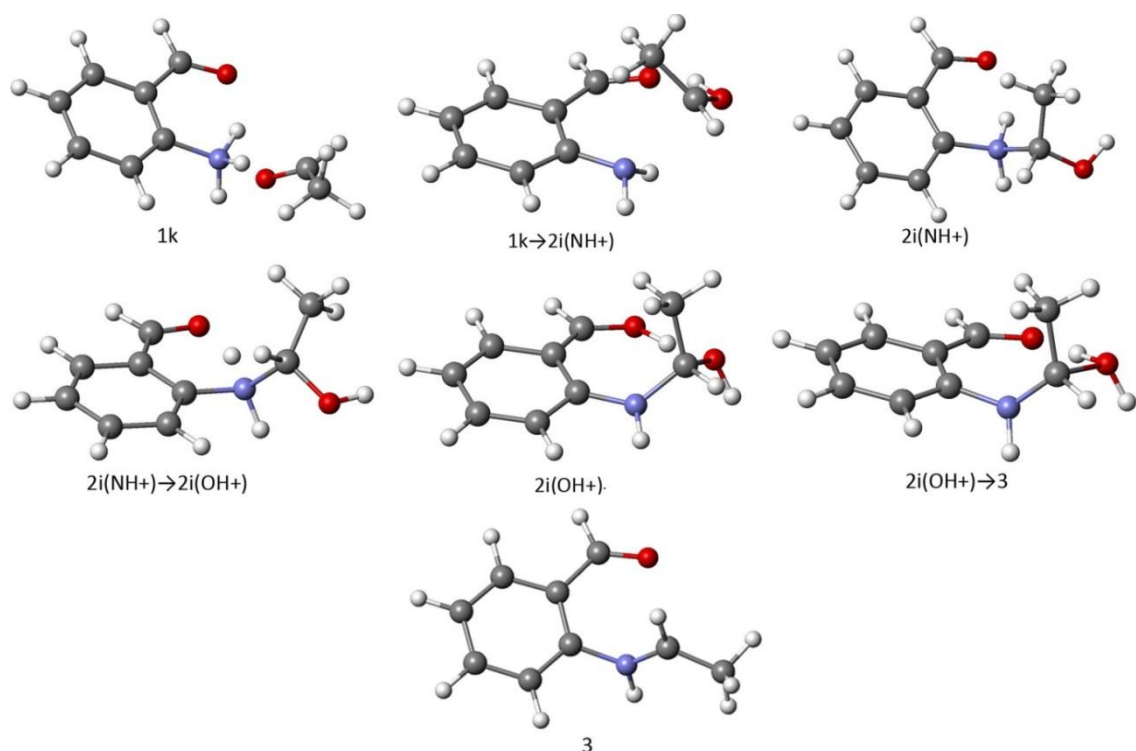


Obrázek 15 – [a] Nalezený izomer Schiffovy báze **3**; [b] Tranzitní stav pro cyklizaci **3**→**5**

6.2 Kysele katalyzovaná reakce

V reakci začínající iminací se díky H^+ katalyzátoru snížily bariéry všech reakčních kroků. Nejvýraznější změna je ve spojení obou reaktantů a první dehydrataci. Spojení molekul má bariéru 79 kJ/mol, dehydratace pak probíhá ve dvou krocích s vyšší bariérou 75 kJ/mol. Toto snížení oproti nekatalyzované reakci je způsobeno hlavně intramolekulárními přenosy protonu. Celý průběh tvorby Schiffovy báze **3** je znázorněn na obrázku 16.

V prvním kroku se H^+ přenesou na kyslík aminobenzaldehydu, ze kterého se přesouvá na kyslík acetaldehydu, zároveň s tím vzniká C—N vazba. V nekatalyzované reakci se na acetaldehyd přesouvá vodík přímo z NH_2 skupiny, kvůli čemuž musí překonat větší energetickou bariéru. Dalším krokem je přenos H^+ z N na O aminobenzaldehydu. Tento tranzitní stav musel být nalezen jiným způsobem než ostatní, jak je popsáno v kapitole 5.2.2. Vzniklá struktura **2i(OH⁺)** byla nalezena jako minimum na PES. Toto minimum je však velice mělké, protože tranzitní stav pro odtržení vody (**2i(OH⁺)**→**3**) je pouze 10 kJ/mol nad ním. Dehydratace na Schiffovu bázi **3** je tedy přenosem vodíku přes kyslík velice usnadněna. Schiffova báze znovu vzniká ve svém *E*-izomeru, *Z*-izomer je ale stabilnější jen o 10 kJ/mol, což podporuje další průběh reakce. Zbylé dva reakční kroky již probíhají stejně jako nekatalyzovaná reakce, jen s nižší bariérou (Obrázek 17). Kysele katalyzovaná reakce začínající iminací má tedy oproti nekatalyzované reakci téměř poloviční energetickou náročnost.



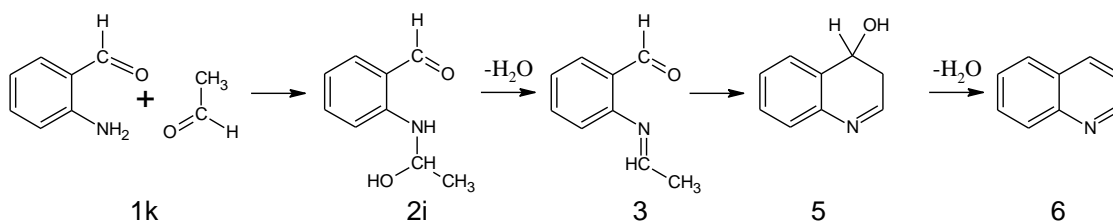
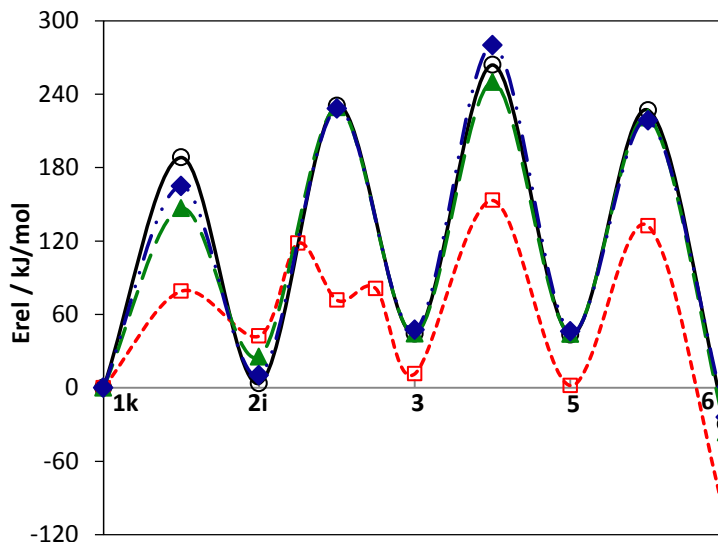
Obrázek 16 – Struktury minim a tranzitních stavů prvních tří dílčích kroků kyselou katalyzované reakce. Číslování struktur odpovídá číslování použitému u výsledků, šipka označuje tranzitní stav mezi danými minimy.

Na obrázku 17 je porovnávána nekatalyzovaná reakce začínající iminací s kyselou katalýzou i katalýzou na $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$. Hodnoty relativních energií jsou uvedeny vzhledem ke struktuře **1k**, aby je bylo možné porovnat. Strukturu **R** není možné brát jako referenci vzhledem k její různé definici pro různé mechanismy. Struktura **2i(OH⁺)**, která se vyskytuje pouze v kyselou katalyzované reakci, je na obrázku 17 znázorněna jako další minimum mezi body **2i** a **3**, není explicitně popsána. Spojnice mezi jednotlivými body jsou do grafu přidány pouze pro lepší orientaci.

Obrázek 17

Porovnání různých forem Friedländerovy reakce začínající iminací. Relativní energie všech bodů je počítána vždy vzhledem k struktuře **1k** z daného mechanismu.

- Bez katalyzátoru
- -□- - Kyselá katalýza
- ▲— Katalýza Cu(HCOO)₂ - N_str
- ◆— Katalýza Cu(HCOO)₂ - O_str



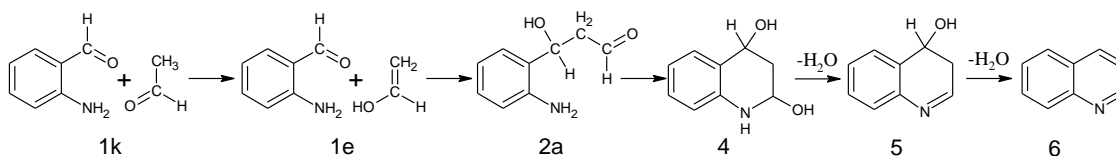
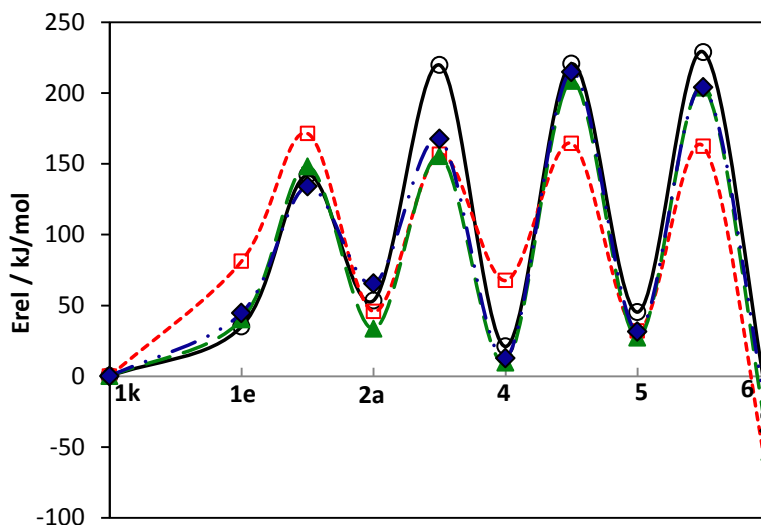
Reakce začínající aldolizací má za katalýzy H^+ stejný průběh jako bez katalyzátoru. V porovnání s nekatalyzovanou reakcí se snížily bariéry všech reakčních kroků vyjma spojení reaktantů (Obrázek 18), toto snížení ale není tak výrazné jako u reakce začínající iminací. Bariéra pro krok **1e**→**2a** má sice hodnotu 90 kJ/mol, což je méně než 103 kJ/mol v nekatalyzované reakci, rozdíl je ale způsoben stabilitou **1e**. Relativní energie soustavy **1e** oproti **1k** je v nekatalyzované reakci 37 kJ/mol, v případě že je na aminobenzaldehydu navázaný proton je to 81 kJ/mol.

Na obrázku 18 jsou uvedeny relativní energie struktur na reakční cestě pro nekatalyzovanou reakci začínající iminací, její kyselou katalýzu a katalýzu na $Cu(HCOO)_2$. Je zřejmé, že i přes větší náročnost prvního kroku je celková energetická náročnost reakce začínající aldolizací nižší než u nekatalyzované reakce.

Obrázek 18

Porovnání různých forem Friedländerovy reakce začínající aldolizací. Relativní energie všech bodů je počítána vždy vzhledem k struktuře **1k** z daného mechanismu.

- Bez katalyzátoru
- -□- - Kyselá katalýza
- ▲— Katalýza Cu(HCOO)₂ – N_str
- ◆— Katalýza Cu(HCOO)₂ – O_str



Nejnáročnějším krokem obou možných mechanismů je až společný krok, tedy dehydratace **5**→**6**. V tomto kroku se kyselá katalýza zároveň výrazně liší od nekatalyzované reakce a to v stabilizaci chinolinu **6**. Bez protonace měla bariéra kroku **5**→**6** velikost 237 kJ/mol, zatímco zpětná reakce (**6**→**5**) 257 kJ/mol. Při navázaném H⁺ se sníží bariéra vzniku chinolinu na 130 kJ/mol, náročnost zpětné reakce se sníží jen na 240 kJ/mol. Díky takto velké stabilizaci produktu je rovnováha kyselé katalyzované Friedländerovy reakce značně vychýlena směrem k produktům.

Když se porovnají oba kyselé katalyzované reakční mechanismy, výhodnější je reakce začínající iminací. Bariéry dílčích reakcí jsou u reakce začínající aldolizací sice srovnatelné, ale odvíjejí se od struktury **1e**, která má výrazně vyšší energii. Pokud by se uvažovalo, že oba mechanismy vycházejí ze struktury **1k**, je náročnost aldolizace o 80 kJ/mol větší.

6.2.1 Vliv vodného prostředí

Voda jako polární rozpouštědlo má největší vliv na látky s velkým dipólovým momentem nebo na nabitě látky. Proto byl její vliv počítán pro celý průběh kyselě katalyzované reakce. V nekatalyzované reakci byl vliv rozpouštědla zjištěn pouze pro cyklizaci, jako jeden z nejvíce energetických kroků. U obou mechanismů vodné prostředí snížilo stabilizaci meziproduktů vůči volným reaktantům o 5–10 kJ/mol. O stejnou hodnotu vzrostla i energie tranzitního stavu pro reakci začínající iminací, což ukazuje, že není vodným prostředím stabilizován. Opačně tomu bylo u reakce začínající aldolizací. V ní se bariéra cyklizace snížila o 30 kJ/mol.

V kyselé katalýze byly účinky rozpouštědla velice podobné. Struktura **1k** je vzhledem k volným reaktantům **R** destabilizována o 50 kJ/mol, u ostatních meziproduktů obou mechanismů se relativní energie zvýšila o 40–50 kJ/mol. Bariéry jednotlivých reakčních kroků se však vzhledem k plynné fázi téměř nezměnily, rozdíl je menší než 10 kJ/mol (v kladném i záporném směru). Jediná výrazná změna oproti plynné fázi nastala v reakci začínající aldolizací v relativní energii struktury **1e**, která klesla o 30 kJ/mol.

6.2.2 Porovnání s experimentálními výsledky

Jak bylo předpokládáno dle experimentálních výsledků, v reakci začínající iminací vzniká *E*-Schiffova báze snáze než její *Z*-izomer. Protože byly při výpočtech použity nejmenší možné reaktanty (vliv má zejména acetaldehyd), je rozdíl energií těchto dvou izomerů poměrně malý. Při použití větších aldehydů nebo ketonů velice pravděpodobně rozdíl poroste a s ním i bariéra cyklizace Schiffovy báze **3**→**5**. V reakci začínající aldolizací by na druhou stranu zvětšení aldehydu mělo zvětšit aktivitu jeho α -uhlíku, který se účastní aldolizace a tím zvýhodnit tento mechanismus před reakcí začínající iminací. Zároveň by se také snižovala energie enol-formy aldehydu.

S přihlédnutím k těmto předpokladům bude při použití složitějších reaktantů více zvýhodněna reakce začínající aldolizací. To odpovídá i výsledkům experimentální studie, podle které se za běžně používaných kyselých podmínek opravdu uplatňuje spíše mechanismus začínající aldolizací [11]. Tvorba Schiffovy báze **3** v reakci začínající

iminací je přitom velice snadná, ale reakce dál nepokračuje kvůli znevýhodněné cyklizaci. Reaktanty použité v experimentech jsou složitější než výpočetní model, nejpodobnější použité reaktanty byly 2-aminobenzaldehyd reagující s heptanalem nebo benzylaldehydem.

6.3 Katalýza na CuBTC

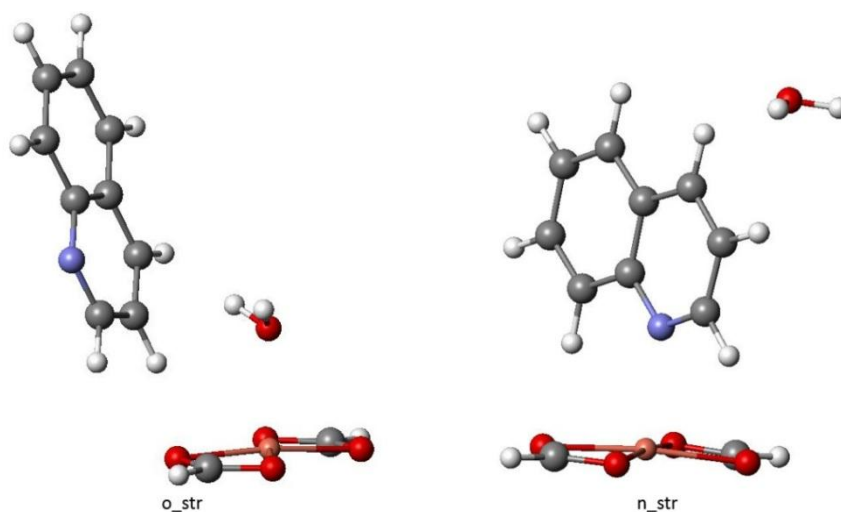
Při použití $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$ jako katalyzátoru nebyl nalezen žádný nový meziprodukt Friedländerovy reakce, oba možné mechanismy probíhají po podobné reakční cestě jako v nekatalyzované reakci. Katalyzátor má ale vliv na energetiku reakce, která se velice různí pro oba reakční mechanismy. Způsob interakce reaktantů s katalyzátorem, tedy navázání aminobenzaldehydu dusíkem (N_{str}) a kyslíkem (O_{str}), také neovlivňuje strukturu meziproduktů.

Použitý model katalyzátoru má vliv i na přesnost výsledků. $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$ dobře popisuje okolí mědi v CuBTC, přesto do výpočtů zavádí nepřesnost. To je vidět na hodnotách interakční energie reaktantů s katalyzátorem. Hodnoty interakční energie pro $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$ jsou pro všechny typy interakce o více jak 10 kJ/mol nižší než pro „paddlewheel“, v případě N_{str} je rozdíl 19 kJ/mol. Při použití složitějšího modelu než $\text{Cu}(\text{HCOO})_2$ by tedy byl vliv katalyzátoru, díky nárůstu interakční energie, větší.

Nalezené mechanismy reakcí budou diskutovány vždy jako dvojice N_{str} a O_{str} podle reakční cesty. Bariéry budou uváděny jako dvojice hodnot „X a Y kJ/mol“, kde X je bariéra pro N_{str} a Y pro O_{str} .

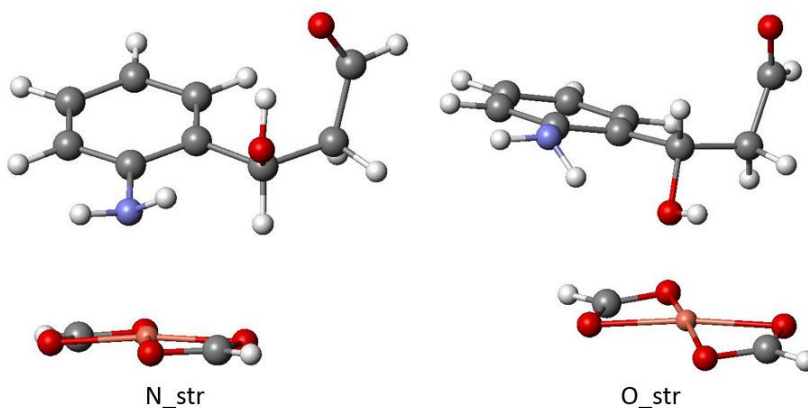
Reakce začínající iminací má stejně jako u nekatalyzované reakce jen čtyři reakční kroky. Její první dílčí krok, spojení reaktantů $\mathbf{1k} \rightarrow \mathbf{2i}$, má na mědi bariéry 147 a 165 kJ/mol. Tyto hodnoty jsou oproti kyselé katalýze velice vysoké, stále ale nižší než bariéra v nekatalyzované reakci (188 kJ/mol). Další tři reakční kroky se však bariérám nekatalyzované reakce blíží výrazně více (Obrázek 17). U interakce O_{str} je dokonce bariéra cyklizace $\mathbf{3} \rightarrow \mathbf{5}$ o 12 kJ/mol vyšší než bez katalyzátoru. Energetická náročnost je pak snížena až u druhé dehydratace, kde se chinolin $\mathbf{6}$ u obou druhů interakce liší geometrií (Obrázek 19). V případě, že je meziprodukt $\mathbf{5}$ navázán dusíkem, zůstane na

mědi přichycen i po dehydrataci. Když je ale **5** navázán kyslíkem, tak při dehydrataci voda zůstává na katalyzátoru a odtrhne se volný chinolin.



Obrázek 19 – Výsledná interakce chinolinu **6** s katalyzátorem pro O_str a N_str

Reakce začínající aldolizací je vůči nekatalyzované reakci již stabilizována více, ale jen v první části (Obrázek 18). Enol formy reaktantů **1e** mají relativní energie oproti **1k** 40 a 45 kJ/mol, tedy nižší než v kyselé katalyzované reakce. Bariéry spojení reaktantů jsou 96 a 90 kJ/mol, prakticky stejné jako u kyselé katalýzy. Srovnatelné bariéry má i cyklizace, kde se ale liší N_str a O_str. Bariéry tohoto kroku mají hodnotu 122 a 102 kJ/mol. Rozdíl mezi nimi je způsoben geometrií struktury **2a**, ze které cyklizace vychází (Obrázek 20).



Obrázek 20 – Geometrie struktury **2a** pro N_str a O_str

Když je molekula **2a** navázána dusíkem, je cyklizace znesnadněna sterickým bráněním –OH skupiny a vodíků na dusíku, které leží v rovině dále od katalyzátoru. V případě navázání kyslíkem jsou –OH skupina i vodíky na N pod rovinou molekuly, takže je reakce snazší. Struktura **2a** má ale pro O_str o 30 kJ/mol vyšší energii než pro N_str.

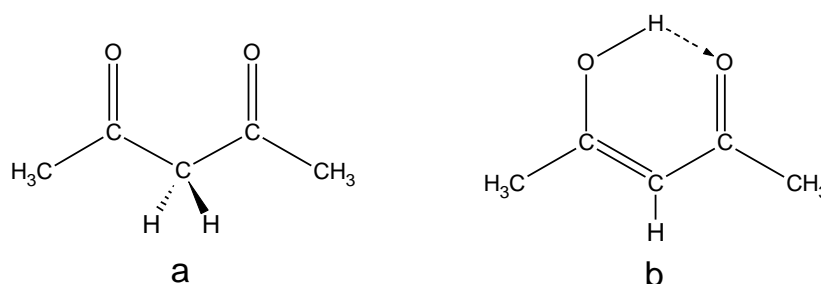
Poslední dva kroky reakce, tedy obě dehydratace, mají v reakci začínající aldolizací bariéry mnohem vyšší a srovnatelné s reakcí začínající iminací. Jejich velká hodnota může být způsobena volbou modelu materiálu CuBTC. V meziproduktech Friedländerovy reakce byly –OH skupiny při výpočtech nalezeny na stejné straně molekuly. Když se ale uvažuje případ, při kterém by byly v *trans*-konfiguraci, byla by vzdálenost mezi nimi 4,25 Å. Když se ještě vezme v úvahu délka vazby Cu—O 2,2 Å, výsledná vzdálenost je velice blízká vzdálenosti atomů mědi v pórech materiálu CuBTC, která má hodnotu 8,15 Å. (Vazby a spojnice kyslíků neleží v jedné přímce, proto jejich součet může být větší než vzdálenost mědi). Je tedy pravděpodobné, že v CuBTC budou dehydratace stabilizovány interakcemi se sousedními aktivními místy podobným způsobem jako tomu je u druhé dehydratace pro O_str (Obrázek 19).

Pokud se porovnájí interakce s katalyzátorem, mezi N_str a O_str se vyskytují rozdíly pouze u několika reakčních kroků, rozdíl byl jen do 30 kJ/mol. Tato hodnota je srovnatelná s interakční energií reaktantů a katalyzátoru, proto je velice pravděpodobné, že se mechanismy N_str a O_str budou kombinovat. Tím by se mohly i snížit celkové bariéry pro reakci, jako u reakce začínající iminací, kde je v nejnáročnějším kroku (cyklizaci **3**→**5**) zvýhodněna cesta přes N_str.

Na katalyzátoru Cu(HCOO)₂ je výhodnější mechanismus začínající aldolizací. Reakce začínající iminací je silně znevýhodněna už v kroku spojení reaktantů. Celková bariéra obou reakcí je sice podobná, to je ale způsobeno velkými bariérami pro dehydratace.

6.3.1 Porovnání s experimentálními výsledky

Katalýza Friedländerovy reakce na CuBTC byla studována na reakci aminu benzofenonu s acetylacetonem (kapitola 2.1.2.1, [24]). Tento systém má velice rozdílné vlastnosti než při výpočtech použitý model, proto je srovnání možné pouze v hlavních rysech reakce. Acetylaceton je látka, jejíž enol-forma je stabilnější než keton. Hlavním důvodem je vytvoření cyklické sloučeniny (Obrázek 21). Díky tomu a díky silně reaktivnímu uhlíku mezi C=O skupinami je pravděpodobné, že reakce bude majoritně probíhat přes mechanismus začínající aldolizací.

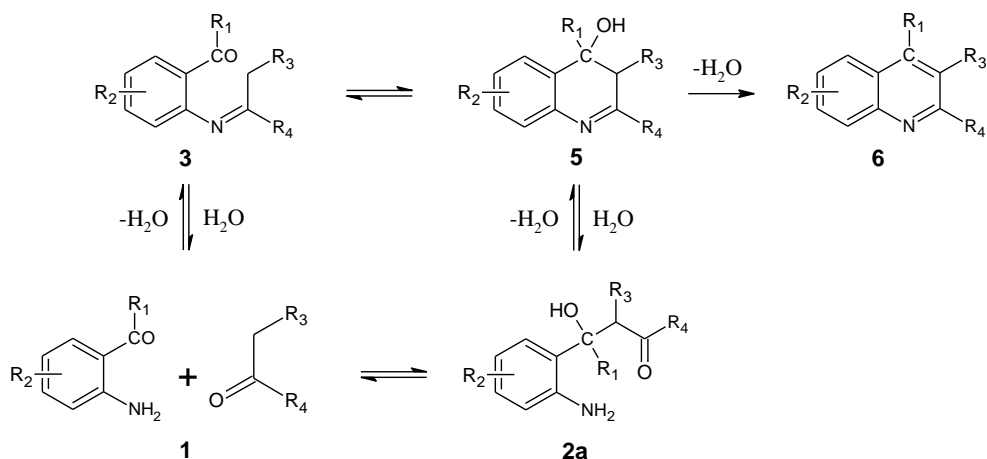


Obrázek 21 – Acetylaceton v [a] keto- a [b] enol-formě

Podle vypočtených výsledů je tedy CuBTC pro testovanou reakci vhodným katalyzátorem, protože zvýhodňuje reakci začínající aldolizací, která je pro dané reaktanty preferována. Když se porovná katalýza pomocí H^+ a $Cu(HCOO)_2$, Friedländerovu syntézu 2-aminobenzaldehydu a acetaldehydu efektivněji katalyzují ionty H^+ . Výrazněji rozdílné kroky pro tyto dva katalyzátory jsou ale jen dehydratace, které pravděpodobně budou při katalýze na celém CuBTC více stabilizované než na $Cu(HCOO)_2$, takže rozdíl se budou snižovat.

7 Závěr

Bylo potvrzeno, že Friedländerova reakce může probíhat dvěma mechanismy lišícími se pořadím dílčích reakcí (Obrázek 22). V nekatalyzované reakci jsou oba mechanismy rovnocenné, mírně je preferován mechanismus začínající aldolizací. U obou mechanismů odpovídá nejvíce energetický krok tvorbě molekuly **5**.



Obrázek 22 – vodorovné vratné reakce odpovídají aldolizaci, svislé iminaci

Kyselá katalýza reakci značně usnadňuje. Oproti nekatalyzované reakci se snížila bariéra většiny kroků téměř na polovinu. V případě nejmenší možných reaktantů Friedländerovy reakce, tedy 2-aminobenzaldehydu a acetaldehydu, je energetická náročnost obou mechanismů přibližně stejná, reakce začínající iminací je preferovaná trochu méně. Pro složitější reaktanty bude s velkou pravděpodobností výhodnější mechanismus začínající aldolizací. Vodné prostředí na kyselé katalyzovanou reakci téměř nemělo vliv.

Modelování průběhu Friedländerovy reakce na modelu katalyzátoru CuBTC potvrdilo jeho účinnost jako katalyzátoru. Na rozdíl od kyselé katalýzy je zde preferován jeden reakční mechanismus, a to reakce začínající aldolizací. Energetická náročnost tohoto mechanismu je v první části reakce srovnatelná s kyselé katalyzovanou reakcí. Dehydratace meziproductů (tvorba molekul **5** a **6**) mají bariéry výrazně vyšší. Je ale pravděpodobné, že jejich bariéra se sníží v důsledku současné interakce meziproductů s dvěma sousedními Cu^{II} aktivními centry, které jsou v CuBTC vzdáleny 8 Å.

8 Použitá literatura

- [1] Friedländer, P.; *Über o-Amidobenzaldehyd*. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft; 1882; **15**; 2572-2575
- [2] Chauhan, P.M.S. and Srivastava, S.K.; *Present trends and future strategy in chemotherapy of malaria*; Curr. Med. Chem.; 2001; **8**; 1535-1542.
- [3] Chen, Y.L., Fang, K.C., Sheu, J.Y., Hsu, S.L. and Tzeng, C.C.; *Synthesis and antibacterial evaluation of certain quinolone derivatives*; J. Med. Chem.; 2001; **44**; 2374-2377.
- [4] Roma, G., Di Braccio, M., Grossi, G., Mattioli, F. and Ghia, M.; *1,8-naphthyridines IV. 9-substituted N,N-dialkyl-5-(alkylamino or cycloalkylamino) 1,2,4 triazolo 4,3-a 1,8 naphthyridine-6-carboxamides, new compounds with anti-aggressive and potent anti-inflammatory activities*; Eur. J. Med. Chem.; 2000; **35**; 1021-1035.
- [5] Ebisu, H., Nishikawa, M., Tanaka, M., Okazoe, T., Morizawa, Y., Shinyama, H. and Nakamura, N.; *Pharmacologic Profiles of GA0113, a Novel Quinoline Derivative Angiotensin II AT1-Receptor Antagonist*; J. Cardiovasc. Pharmacol.; 1999; **34**; 526-532.
- [6] Maguire, M.P., Sheets, K.R., McVety, K., Spada, A.P. and Zilberstein, A.; *A New Series of PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: 3-Substituted Quinoline Derivatives*; J. Med. Chem.; 1994; **37**; 2129-2137.
- [7] Gilchrist, T.L.; *Heterocyclic chemistry*; 1997; Longman.
- [8] Marco-Contelles, J., Perez-Mayoral, E., Samadi, A., Carreiras, M.D. and Soriano, E.; *Recent Advances in the Friedlander Reaction*; Chem. Rev.; 2009; **109**; 2652-2671.
- [9] Fehnel, E.A., Deyrup, J.A. and Davidson, M.B.; *Quinoline Analogs of Podophyllotoxin .2. Friedlander Reactions with Tetronic Acid - a General Method for the Preparation of 2-Hydroxymethyl-3-Quinolinecarboxylic Acid Lactones*; J. Org. Chem.; 1958; **23**; 1996-2001.
- [10] Tamura, Y., Tsugoshi, T., Mohri, S. and Kita, Y.; *Michael Addition to 1,3-Bis(Alkoxy carbonyl) Allenes - Synthesis of Heterocyclic-Compounds Having Glutaconate Structure in the Molecules*; J. Org. Chem.; 1985; **50**; 1542-1544.
- [11] Muchowski, J.M. and Maddox, M.L.; *Concerning the mechanism of the Friedlander quinoline synthesis*; Can J Chem; 2004; **82**; 461-478.
- [12] McMurry, J.; *Organic Chemistry*; 2008; Toronto, CA; Thomson Books/Cole.
- [13] Mahrwald, R.; *Modern aldol reactions*; 2004; Weinheim; Wiley-VCH.
- [14] Cheng, C.-C. and Yan, S.-J., *The Friedländer Synthesis of Quinolines*; Organic Reactions; 2004; John Wiley & Sons, Inc.

-
- [15] De, S.K. and Gibbs, R.A.; *A mild and efficient one-step synthesis of quinolines*; Tetrahedron Lett.; 2005; **46**; 1647-1649.
- [16] Cheng-Sheng, J. and Guan-Wu, W.; *Efficient Solvent-Free Synthesis of Quinolines Promoted by BiCl₃*; Lett. Org. Chem.; 2006; **3**; 289-291.
- [17] Arumugam, P., Karthikeyan, G., Atchudan, R., Muralidharan, D. and Perumal, P.T.; *A Simple, Efficient and Solvent-Free Protocol for the Friedlander Synthesis of Quinolines by Using SnCl₂·2H₂O*; Chem. Lett.; 2005; **34**; 314-315.
- [18] Zhang, X., Fan, X., Wang, J. and LI, Y.; *A novel preparation of 4-phenylquinoline derivatives in ionic liquids*; Vol. 51; 2004; Taipei, Taiwan, Province de Chine; Chemical Society.
- [19] Yadav, J.S., Purushothama Rao, P., Sreenu, D., Rao, R.S., Naveen Kumar, V., Nagaiah, K. and Prasad, A.R.; *Sulfamic acid: an efficient, cost-effective and recyclable solid acid catalyst for the Friedlander quinoline synthesis*; Tetrahedron Lett.; 2005; **46**; 7249-7253.
- [20] Wu, J., Xia, H.-G. and Gao, K.; *Molecular Iodine: A Highly Efficient Catalyst in the Synthesis of Quinolines via Friedlaender Annulation*; ChemInform; 2006; **37**; 126-129
- [21] Das, B., Damodar, K., Chowdhury, N. and Kumar, R.A.; *Application of heterogeneous solid acid catalysts for Friedlander synthesis of quinolines*; J. Mol. Catal. A: Chem.; 2007; **274**; 148-152.
- [22] Dominguez-Fernandez, F., Lopez-Sanz, J., Perez-Mayoral, E., Bek, D., Martin-Aranda, R.M., Lopez-Peinado, A.J. and Cejka, J.; *Novel Basic Mesoporous Catalysts for the Friedlander Reaction from 2-Aminoaryl Ketones: Quinolin-2(1H)-ones versus Quinolines*; Chemcatchem; 2009; **1**; 241-243.
- [23] Lopez-Sanz, J., Perez-Mayoral, E., Prochazkova, D., Martin-Aranda, R.M. and Lopez-Peinado, A.J.; *Zeolites Promoting Quinoline Synthesis via Friedlander Reaction*; Top. Catal.; 2010; **53**; 1430-1437.
- [24] Perez-Mayoral, E. and Cejka, J.; *[Cu₃(BTC)₂]: A Metal-Organic Framework Catalyst for the Friedlander Reaction*; Chemcatchem; 2011; **3**; 157-159.
- [25] Suh, M.P., Cheon, Y.E. and Lee, E.Y.; *Syntheses and functions of porous metallosupramolecular networks*; Coord. Chem. Rev.; 2008; **252**; 1007-1026.
- [26] Kitagawa, S. and Matsuda, R.; *Chemistry of coordination space of porous coordination polymers*; Coord. Chem. Rev.; 2007; **251**; 2490-2509.
- [27] Murray, L.J., Dinca, M. and Long, J.R.; *Hydrogen storage in metal-organic frameworks*; Chem. Soc. Rev.; 2009; **38**; 1294-1314.
- [28] Long, J.R. and Yaghi, O.M.; *The pervasive chemistry of metal-organic frameworks*; Chem. Soc. Rev.; 2009; **38**; 1213-1214.

-
- [29] Ma, S. and Zhou, H.-C.; *Gas storage in porous metal-organic frameworks for clean energy applications*; Chem. Commun.; 2010; **46**; 44-53.
- [30] Li, J.-R., Kuppler, R.J. and Zhou, H.-C.; *Selective gas adsorption and separation in metal-organic frameworks*; Chem. Soc. Rev.; 2009; **38**; 1477-1504.
- [31] Cohen, S.M.; *New approaches for medicinal applications of bioinorganic chemistry*; Curr. Opin. Chem. Biol.; 2007; **11**; 115-120.
- [32] Llabrés i Xamena, F.X., Corma, A. and Garcia, H.; *Applications for Metal–Organic Frameworks (MOFs) as Quantum Dot Semiconductors*; J. Phys. Chem. C; 2006; **111**; 80-85.
- [33] Farrusseng, D., Aguado, S. and Pinel, C.; *Metal–Organic Frameworks: Opportunities for Catalysis*; Angew. Chem., Int. Ed.; 2009; **48**; 7502-7513.
- [34] Küsgens, P., Rose, M., Senkowska, I., Fröde, H., Henschel, A., Siegle, S. and Kaskel, S.; *Characterization of metal-organic frameworks by water adsorption*; Micropor. Mesopor. Mat.; 2009; **120**; 325-330.
- [35] Chui, S.S.-Y., Lo, S.M.-F., Charmant, J.P.H., Orpen, A.G. and Williams, I.D.; *A Chemically Functionalizable Nanoporous Material [Cu₃(TMA)₂(H₂O)₃]_n*; Science; 1999; **283**; 1148-1150.
- [36] Grajciar, L., Bludsky, O. and Nachtigall, P.; *Water Adsorption on Coordinatively Unsaturated Sites in CuBTC MOF*; J. Phys. Chem. Lett.; 2010; **1**; 3354-3359.
- [37] Schlichte, K., Kratzke, T. and Kaskel, S.; *Improved synthesis, thermal stability and catalytic properties of the metal-organic framework compound Cu₃(BTC)₂*; Micropor. Mesopor. Mat.; 2004; **73**; 81-88.
- [38] Alaerts, L., Séguin, E., Poelman, H., Thibault-Starzyk, F., Jacobs, P.A. and De Vos, D.E.; *Probing the Lewis Acidity and Catalytic Activity of the Metal–Organic Framework [Cu₃(btc)₂] (BTC=Benzen-1,3,5-tricarboxylate)*; Chem.–Eur. J.; 2006; **12**; 7353-7363.
- [39] Cramer, C.J.; *Essentials of computational chemistry : theories and models*; 2004; Chichester, West Sussex, England; Hoboken, NJ; Wiley.
- [40] Parr, R. and Yang, W.; *Density-functional theory of atoms and molecules*; 1989; Oxford; Oxford University Press.
- [41] Becke, A.D.; *Density-functional thermochemistry. III: The role of exact exchange*; Vol. 98; 1993; Melville, NY, ETATS-UNIS; American Institute of Physics.
- [42] Becke, A.D.; *Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior*; Phys. Rev. A; 1988; **38**; 3098-3100.
- [43] Lee, C., Yang, W. and Parr, R.G.; *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density*; Phys. Rev. B: Condens. Matter; 1988; **37**; 785-789.