1,3-Dipolarna cikloadicija na tetra- i tripiridilporfirine

Vincetić, Magdalena

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:193:399660

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Image not found or type unknown

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Diplomski sveučilišni studij

Medicinska kemija

Magdalena Vincetić

1,3-Dipolarna cikloadicija na tetra- i tripiridilporfirine

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU

Diplomski sveučilišni studij

Medicinska kemija

Magdalena Vincetić

1,3-Dipolarna cikloadicija na tetra- i tripiridilporfirine

Diplomski rad

Rijeka, 2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Nela Malatesti

Diplomski rad obranjen je dana 25.10.2018.
pred povjerenstvom:

1. Prof. dr. sc. Jasminka Giacometti
2. Doc. dr. sc. Duško Čakara
3. Doc. dr. sc. Nela Malatesti

Rad ima 56 stranica, 14 slika, 5 tablica i 29 literaturnih navoda

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Neli Malatesti na pomoći, savjetima, povjerenju i uloženom vremenu tijekom izrade diplomskog rada.

Hvala Martini na uvodu u laboratorijski rad.

Puno hvala mojim roditeljima na brizi tijekom mog školovanja.

Hvala mojoj sestri na svim djetelinama s četiri lista koje mi je dala prije svakog povratka u Rijeku.

U radu je korištena oprema projekta Sveučilišta u Rijeci „Razvoj istraživačke infrastrukture na Kampusu Sveučilišta u Rijeci" financiranog iz Europskog fonda za regionalni razvoj (EFRR).

Sažetak

1,3-dipolarna cikloadicija jedna je od najvažnijih metoda u organskoj kemiji za sintezu peteročlanih prstena. Ovdje dolazi do reakcije između vrste zwitterionske rezonantne strukture, odnosno 1,3-dipola i spoja koji u svojoj strukturi ima višestruku vezu, odnosno dipolarofila. Jedna vrsta 1,3-dipola alilnog tipa su azometinski ilidi. Porfirini u 1,3-dipolarnoj cikloadiciji mogu sudjelovati kao dipolarofili i reagirati s azometinskim ilidima gdje nastaju klorini i bakterioklorini.

U ovom radu su Adler-Longo metodom sintetizirani 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirin i 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirin te su dalje korišteni u reakcijama 1,3-dipolarne cikloadicije. Sinteze su provedene konvencionalnim putem i u mikrovalnim uvjetima. Oba porfirina su korištena za reakcije s dva različita azometinska ilida generirana *in situ* iz sarkozina i paraformaldehida te iz sarkozina i benzaldehida.

Reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije sintetiziran je novi spoj, monocikloadukt (klorin) 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirina. Azometinski ilid je u ovoj reakciji generiran iz sarkozina i paraformaldehida, a reakcija je provedena konvencionalnim putem. Struktura monocikloadukta je potvrđena ^{1}H i ^{13}C NMR te UV/vis spektroskopijom. Apsorpcijski spektar novosintetiziranog monocikloadukta odgovara apsorpcijskom spektru karakterističnom za klorine. Novi monocikloadukt je okarakteriziran i fluorescencijskim spektrom. Produkti dobiveni u svim ostalim reakcijama provedenim konvencionalnim putem i u mikrovalnim uvjetima nisu izolirani kao čisti spojevi te struktura ovih spojeva nije mogla biti potvrđena NMR spektroskopijom.

Ključne riječi: 1,3-dipolarna cikloadicija, azometinski ilid, porfirin, klorin, sinteza uz mikrovalno ozračivanje

Summary

1,3-dipolar cycloaddition is one of the most important methods in organic chemistry for the synthesis of five-membered rings. This is the reaction between species represented by zwitterionic resonance structures (1,3-dipole) and multiple bond system (dipolarophile). Azomethine ylides are allyl type 1,3-dipoles. Porphyrins can participate as dipolarophiles in 1,3-dipolar cycloaddition with azomethine ylides; chlorins and bacteriochlorins can be obtained as a result of this reaction.

In this work, 5,10,15,20-tetrakis(3-pyridyl)porphyrin and 5-(4-acetamidophenyl)-10,15,20-tris(3-pyridyl)porphyrin are synthesized using Adler-Longo method and used in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. Syntheses were carried out using conventional methods and microwave irradiation. Both porphyrins were used in 1,3-dipolar cycloaddition with two different azomethine ylides generated *in situ*. One was generated from sarcosine and paraformaldehyde and the other from sarcosine and benzaldehyde.

1,3-dipolar cycloaddition reaction of 5,10,15,20-tetrakis(3-pyridyl)porphyrin and azomethine ylide afforded monocycloadduct (chlorin). Azomethine ylide was in that case generated from sarcosine and paraformaldehyde. The reaction was carried out using conventional method. The structure of monoaduct was confirmed by ^{1}H i ^{13}C NMR and UV/vis spectroscopy. The absorption spectrum of monoaduct is typical of a chlorin. New monoaduct was also analyzed by fluorescence spectroscopy. Products obtained from other performed reactions, conventional and microwave assisted, were not isolated pure, therefore the structures of these compounds could not be confirmed by NMR spectroscopy.

Key words: 1,3-dipolar cycloaddition, azomethine ylide, porphyrin, chlorin, microwave-assisted synthesis

Sadržaj

1. Uvod 1

1.1 Porfirini 1

1.2 1,3-dipolarna cikloadicija 3

1.2.1 Azometinski ilidi 4

1.2.2. Porfirini u 1,3-dipolarnoj cikloadiciji 5

1.3 Sinteza uz mikrovalno ozračivanje 6

2. Cilj rada 9

3. Materijali i metode 10

3.1 Kemikalije i reagensi 10

3.2 Metode 10

3.3 Sinteze spojeva 12

3.3.1 Adler-Longo reakcija 12

3.3.2 1,3-dipolarna cikloadicija na 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirinu 14

3.3.2.1 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz paraformaldehida i sarkozina 14

3.3.2.2 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz benzaldehida i sarkozina 21

3.3.3 1,3-dipolarna cikloadicija na 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirinu 24

3.3.3.1 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz paraformaldehida i sarkozina 24

3.3.3.2 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz benzaldehida i sarkozina 27

4. Rezultati i rasprava 30

4.1 Sinteza 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirina **(1)** i 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirina **(2)** 30

4.2 1,3-dipolarna cikloadicija na 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirinu **(1)**..... 31

4.2.2. Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz benzaldehida i sarkozina..... 36

4.3 1,3-dipolarna cikloadicija na 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirinu **(2)**..... 40

4.3.1 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz paraformaldehida i sarkozina 40

4.3.2 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz benzaldehida i sarkozina..... 44

4.4 Karakterizacija monocikloadukta **3**..... 46

5. Zaključak..... 52

6. Literatura 54

7. Prilozi..... 57

8. Životopis 58

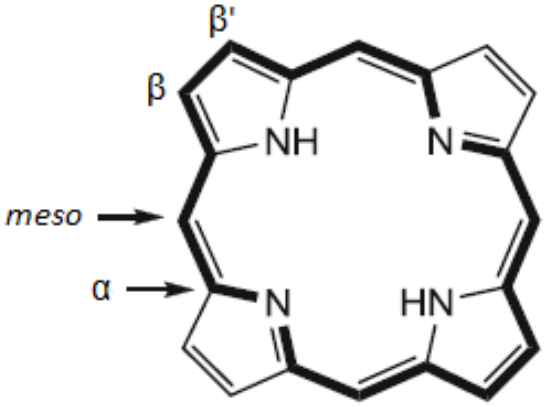
1. Uvod

1.1 Porfirini

Porfirini su skupina makrocikličkih spojeva poznata po intenzivnom ljubičastom obojenju. Zajedničko svim porfirinima je supstituirani makrociklički prsten. Nesupstituirani makrociklički prsten se naziva porfin, a sastoji se od 4 pirolne podjedinice povezane metinskim mostovima (=CH—). Prvi sustav nomenklature porfirina postavio je Hans Fischer. Prema ovoj nomenklaturi, ugljikovi atomi koji se nalaze u metilenskim mostovima nazivaju *meso*-ugljici, α-ugljici povezuju pirolnu podjedinicu s metinskim mostom, a β-ugljici se nalaze na pirolnim podjedinicama. Kasnije je uvedena sistematska nomenklatura prema IUPAC-u. U upotrebi je i semi-sistematska nomenklatura koja se temelji na trivijalnim imenima [1].

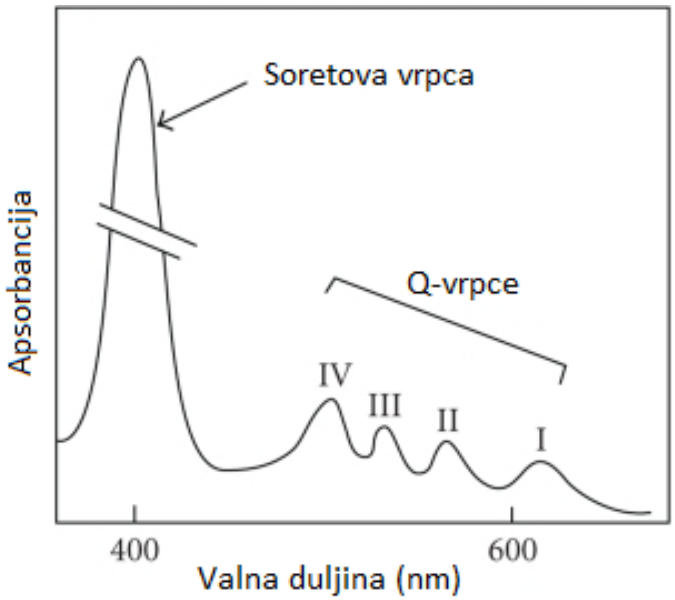
Jedan od najpoznatijih i često korištenih porfirina je *meso*-tetrafenilporfirin (TPP). Prvi ga je sintetizirao Rothemund iz benzaldehida i pirola u piridinu. Reakcija se odvijala na 24 sata na temperaturi od 150°C te je imala malo iskorištenje. Adler-Longo metodom sintetiziran je isti porfirin u blažim reakcijskim uvjetima. Reakcija se odvijala 30 minuta u propanskoj kiselini uz refluks i pristup zraku. Blaži uvjeti reakcije omogućili su sintezu raznih porfirina iz pirola i supstituiranog benzaldehida. Lindsey i suradnici razvili su metodu sinteze TPP-a pri blažim uvjetima od Adler-Longo metode. Reakcija se odvija u dva koraka na sobnoj temperaturi. Iskorištenje reakcije je 30-40% [2].

Porfirini su aromatski spojevi. Imaju 22 π-elektrona, ali samo 18 π-elektrona se nalazi u području delokaliziranih elektrona što odgovara Hückelovom pravilu aromatičnosti, 4n+2, gdje je n=4. Zbog 4 π-elektrona koja nisu u tom području, porfirini s jednom i dvije reducirane dvostruke veze, odnosno klorini i bakterioklorini, zadržavaju aromatičnost [3].



Slika 1. Struktura makrocikličkog prstena porfirina s označenim pozicijama ugljikovih atoma i područjem delokaliziranih 18 π-elektrona (podebljano) [4]

Neke od posebnosti porfirina su njihova svojstva apsorpcije i emisije zbog konjugiranih dvostrukih veza i karakteristične strukture prstena. Porfirini imaju intenzivno obojenje zbog karakterističnog apsorpcijskog spektra koji je u bliskom UV i vidljivom području. Tipičan apsorpcijski spektar porfirina (etio-tip) sadrži područje intenzivne apsorpcije na 380-500 nm koje se naziva Soretova vrpca. U području od 500-750 nm nalaze se 4 vrpce manje apsorpcije koje se nazivaju Q-vrpce (Slika 2), a označavaju se rimskim brojevima I-IV [5]. Neki od faktora koji utječu na broj i intenzitet Q-vrpci su prisutnost metala u središtu makrocikličkog prstena, supstituentata na β-pozicijama i reduciranih dvostrukih veza. Ukoliko porfirin u središtu makrocikličkog prstena nema metal i nije dodatno protoniran, prisutne su 4 Q-vrpce. Klorini imaju drugačiji odnos intenziteta Soretove i Q-vrpci. Kod neutralnih porfirina i metaloporfirina odnos intenziteta Soretove i Q-vrpci može biti 50:1, dok kod klorina odnos može biti 5:1. Glavna vidljiva vrpca kod klorina je vrpca I koja je jačeg intenziteta nego kod neutralnih porfirina i metaloporfirina. Vrpca I klorina je pomaknuta prema crvenom dijelu elektromagnetskog spektra. Apsorpcijski spektar porfirina se poklapa s emisijskim [3]. Fluorescencijski spektar mnogih porfirina koji su slobodne baze je u području od 600 do 800 nm [6].



Slika 2. Apsorpcijski spektar karakterističan za porfirin etio-tipa [7], slika prilagođena prema [5]

1.2 1,3-dipolarna cikloadicija

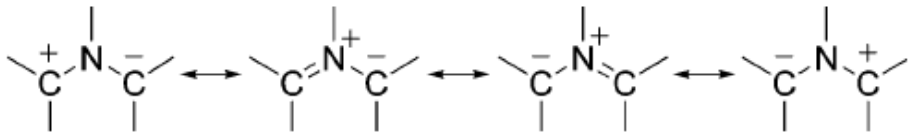
Cikloadicijske reakcije su u sintetskoj kemiji vrlo značajne reakcije koje omogućuju stvaranje prstenova. Jedna od cikloadicijskih reakcija je 1,3-dipolarna cikloadicija koja je najvažnija metoda za dobivanje heterocikličkih peteročlanih prstena u organskoj kemiji. Koncept 1,3-dipolarne cikloadicije i klasifikaciju 1,3-dipola je prvi predstavio Rolf Huisgen, 1963. godine [8].

U 1,3-dipolarnoj cikloadiciji dolazi do reakcije između 1,3-dipola i dipolarofila. 1,3-dipol se definira kao vrsta zwitterionske rezonantne strukture [9]. Naziv 1,3-dipol proizlazi iz činjenice da spojevi koji se mogu prikazati samo rezonantnim strukturama kao zwitterioni s oktetima mogu imati nukleofilnu i elektrofilnu aktivnost na pozicijama 1 i 3. Za takve spojeve se kaže da su ambivalentni. 1,3-dipoli mogu biti propargil-alenil tipa i alilnog tipa. Zbog dodatne π-veze koja je okomita na molekulske orbitale alilnog aniona nastaju 1,3-dipoli propargil-alenil tipa te imaju linearnu geometriju, dok 1,3-dipoli alilnog tipa nemaju. 1,3-dipoli mogu se

podijeliti i na 1,3-dipole s dvostrukom vezom i unutarnjom oktetnom stabilizacijom, 1,3-dipole bez dvostruke veze i s unutarnjom oktetnom stabilizacijom te na 1,3-dipole bez oktetne stabilizacije. Neki od 1,3-dipola u ovoj reakciji su azometinski ilidi, nitrilni ilidi, karbonilni ilidi i ozon. Dipolarofil je spoj koji u svojoj strukturi ima dvostruku ili trostruku vezu [10]. Najuobičajeniji dipolarofili koji se koriste u 1,3-dipolarnoj cikloadiciji su alkeni i alkini [11].

1.2.1 Azometinski ilidi

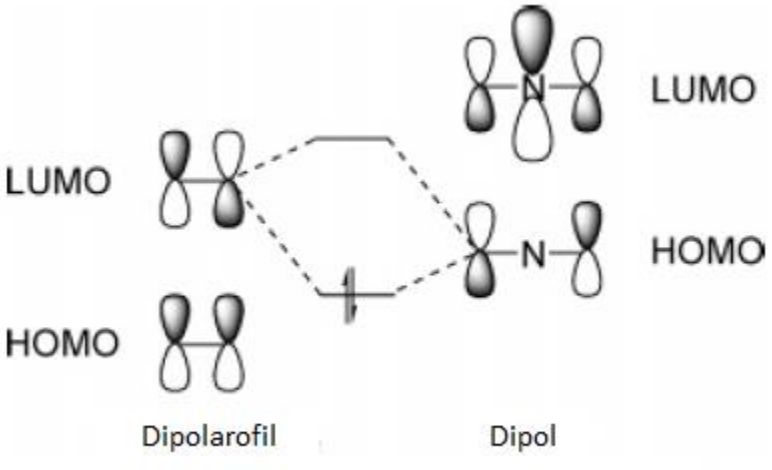
Azometinski ilidi su 1,3-dipoli alilnog tipa koji se generiraju *in situ* [9]. Najjednostavniji način za dobivanje azometinskih ilida je reakcijom aldehida i sekundarnih amina. Još jedan od načina kojim se mogu generirati je reakcijom aldehida i α-aminokiselina pri čemu nastaje pirolidinski prsten. Azometinski ilidi imaju 4 π-elektrona koja se protežu u području tri atoma, C—N—C, zbog čega je njegova struktura predstavljena kao zwitterion. Moguće je prikazati 4 rezonantne strukture zwitteriona azometinskih ilida (Slika 3) [8].



Slika 3. Rezonantne strukture zwitteriona azometinskih ilida [8]

Prihvaćeno je da 1,3-dipolarna cikloadicija ima usklađeni mehanizam gdje dvije σ-veze (C—C) nastaju u isto vrijeme [8, 9, 12]. Spajanjem 1,3-dipola i dipolarofila nastaje peteročlani prsten bez naboja, 3+2→5. U reakciju je uključeno 6 π-elektrona [10]. 4 π-elektrona potječu od 1,3-dipola odnosno azometinskog ilida, a 2 π-elektrona od dipolarofila. Prema

Woodward-Hoffmann-ovim pravilima za pericikličke reakcije, cikloadicija azometinskog ilida s π-sustavom (dipolarofilom) je suprafacijalni proces. U suprafacijalnom procesu su orbitale azometinskog ilida i dipolarofila jednako usmjerene. Prema teoriji graničnih molekulskih orbitala (eng. frontier molecular orbital theory, skraćeno FMO) u reakciju su uključene HOMO orbitala azometinskog ilida i LUMO orbitala π-sustava (Slika 4). Maksimalnim preklapanjem HOMO i LUMO orbitala dolazi do reakcije [8].



Slika 4. HOMO i LUMO orbitale 1,3-dipola i dipolarofila, preuzeto i prilagođeno prema [8]

1.2.2. Porfirini u 1,3-dipolarnoj cikloadiciji

Porfirini mogu sudjelovati u 1,3-dipolarnoj cikloadiciji kao dipolarofili i kao dipoli [13]. Dvostruke veze porfirina koje se ne nalaze u području delokaliziranih π-elektrona imaju svojstva slična alkenima. Stoga je na ovim dvostrukim vezama moguća 1,3-dipolarna cikloadicija gdje je dipolarofil porfirin, odnosno dvostruka veza izvan područja delokaliziranih elektrona. 1,3-dipolarnom cikloadicijom se mogu sintetizirati klorini i (izo)bakterioklorini [14]. Zabilježeno je da *meso*-tetraarilsupstituirani porfirini mogu sudjelovati kao dipolarofili u 1,3-dipolarnoj cikloadiciji s azometinskim ilidima, karbonilnim ilidima, diazoalkanima i nitronima [13].

Nadalje, 1,3-dipolarna cikloadicija je moguća s porfirinima kao 1,3-dipolima. Porfirini se mogu koristiti kao prekursori azometinskih ilida koji reagiraju s dipolarofilima [15]. Zabilježeno je da reakcijom β-formil-*meso*-tetrafenilporfirina s *N*-metilglicinom nastaje porfirinski azometinski ilid koji reagira s raznim dipolarofilima [13].

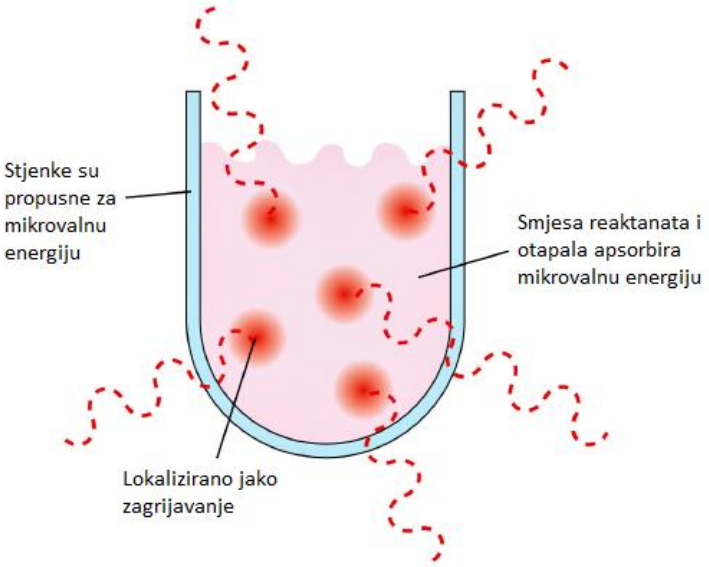
1.3 Sinteza uz mikrovalno ozračivanje

Posljednjih godina upotreba mikrovalova u organskoj sintezi je postala vrlo važna zbog brojnih prednosti [16]. Mikrovalovi su elektromagnetski valovi valnih duljina u području od 1 mm do 1m odnosno frekvencija 300 GHz do 300 MHz frekvencijama. Elektromagnetsko zračenje u tom području ne utječe na strukturu, već samo na rotacije molekula s permanentnim dipolnim momentom, pri čemu se uzorak zagrijava [17].

Konvencionalna kemijska sinteza provodi se zagrijavanjem smjese vanjskim izvorom topline. Toplina se prenosi do otapala i reaktanata kroz stjenke posude. Taj proces je spor te ovisi o toplinskoj vodljivosti materijala. Potrebno je dosta vremena da se izjednači temperatura posude i reakcijske smjese. Također, dolazi do gubitka dijela topline koja odlazi u okolinu. Kod mikrovalnog zagrijavanja, energija elektromagnetskog zračenja prolazi kroz stjenke posude i nije ovisna o toplinskoj provodnosti materijala, već zračenje dolazi direktno do molekula. Reakcijska smjesa apsorbira mikrovalno zračenje te dolazi do naglog povećanja temperature (Slika 5) [17].

Sinteza uz mikrovalno ozračivanje se može provoditi uz prisutnost otapala, ali i bez otapala. Efikasnost prijenosa energije mikrovalnog zračenja na otapalo raste s njegovom polarnošću, pa je stoga poželjna uporaba otapala što izraženije polarnosti [18]. Pri izboru otapala važno je i za koji tip reakcija se koristi [19]. Druga mogućnost je provođenje reakcije bez otapala gdje se reaktanti adsorbiraju na površine čvrstih oksida

mineralnog podrijetla. Prednost ove metode je smanjenje upotrebe otapala štetnih za okoliš [20].



Slika 5. Shema zagrijavanja reakcijske smjese mikrovalovima, preuzeto iz reference [17] i prilagođeno

Prednosti sinteze uz mikrovalno ozračivanje u pogledu zaštite okoliša su smanjenje utroška energije i otapala [18]. Sa strane organske sinteze, sinteza uz mikrovalno ozračivanje ima brojne prednosti u odnosu na sinteze provođene konvencionalnim putem. Dokazano je da povećava iskorištenje reakcija i znatno smanjuje vrijeme reakcije. Ova metoda je povoljna za molekule osjetljive na toplinu te u nekim slučajevima može dovesti do drugačijeg ishoda reakcije [16, 17].

1,3-dipolarna cikloadicija je bila jedna od prvih organskih reakcija provedenih sintezom uz mikrovalno ozračivanje. Sinteza uz mikrovalno ozračivanje se pokazala uspješnom u cikloadicijama i stvaranju 1,3-dipola *in situ*. Ovom metodom mogu se stvarati razni 1,3-dipoli uključujući azometinske ilide, karbonilne ilide i nitrone [16]. Na taj način se mogu izbjeći grubi reakcijski uvjeti koje inače zahtjeva 1,3-dipolarna cikloadicija. Zabilježeno je da je reakcija 1,3-dipolarne cikloadicije vinilpirazola i supstituiranog alkena provedena bez otapala uz mikrovalno ozračivanje u

vremenu od 15 minuta [20]. Također je zabilježeno da sintezom uz mikrovalno ozračivanje mogu biti selektivno sintetizirani razni pirolidinski spojevi [21].

Mikrovalno ozračivanje koristi se i u sintezi porfirina. Sinteze se mogu provoditi u otapalu i bez prisutnosti otapala [22]. Prva sinteza porfirina u mikrovalnim uvjetima provedena je 1992. godine. Sintetiziran je *meso*-tetrafenilporfirin iz benzaldehida i pirola adsorbiranih na silika-gelu. Reakcija je trajala 10 minuta i imala je iskorištenje 9,5% [23]. Osim za sintezu porfirina, mikrovalno ozračivanje se koristi i za modifikaciju makrocikličkog prstena porfirina, dodavanje supstituenata te sintezu klorina i bakterioklorina [22].

2. Cilj rada

Cilj ovog rada je ispitati reaktivnost tetra- i tripiridilporfirina kao dipolarofila u reakciji 1,3-dipolarne cikloadicije s azometinskim ilidima kao dipolima. Prvo će se ispitati reaktivnost simetričnog 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirina, odnosno nastaju li cikloadukti ovog porfirina u reakciji s azometinskim ilidima. Slijedeće će biti ispitana reaktivnost asimetričnog 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirina koji ima na tri *meso*-pozicije 3-piridilnu skupinu i na jednoj *meso*-poziciji 4-acetamidofenilnu skupinu kako bi se odredilo utječe li prisutnost 4-acetamidofenilne skupine na reaktivnost asimetričnog porfirina, odnosno je li ona veća ili manja u odnosu na simetrični porfirin.

3. Materijali i metode

3.1 Kemikalije i reagensi

U reakcijama su korištena komercijalno dostupna otapala i reagensi. Reagensi nisu dodatno pročišćavani, izuzev pirola i benzaldehida koji su destilirani prije korištenja. Korištene su kemikalije proizvođača Sigma-Aldrich, Acros Organics, Carlo Erba Reagents i VWR Chemicals.

3.2 Metode

Kromatografija na stupcu: Za pročišćavanje produkata korištena je kromatografija na stupcu sa silika gelom proizvođača Macherey-Nagel, Silica 60 Å, 0.04-0.06 mm. Produkti su eluirani otopinama DCM/MeOH različitih omjera.

Tankoslojna kromatografija: Za praćenje tijeka reakcije i provjeru čistoće produkta korištena je tankoslojna kromatografija (aluminijske TLC pločice presvučene 0.20 mm slojem silika gela 60 Å, s fluorescentnim indikatorom UV_{254} proizvođača Macherey-Nagel). Korištena je UV lampa izvora svjetlosti valnih duljina 254 i 365 nm kao pomoć pri vizualizaciji spojeva na TLC pločicama.

Sinteza uz mikrovalno ozračivanje: Sinteza uz mikrovalno ozračivanje je provedena na uređaju za sintezu uz mikrovalno ozračivanje Discover® SP uz softver Synergy proizvođača CEM Corporation.

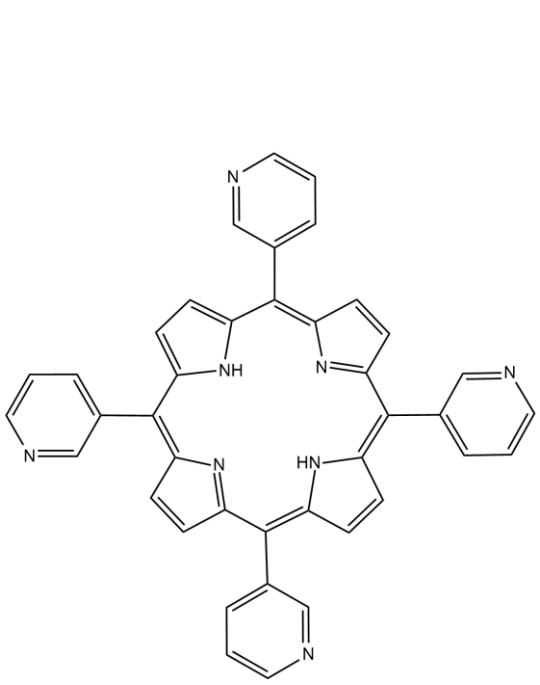
UV-Vis spektrofotometrija: UV-Vis spektri su snimljeni u kvarcnim kivetama duljine 10 mm na spektrofotometru Cary 60 UV-Vis proizvođača Agilent Technologies u području apsorpcije valnih duljina 350 – 700 nm.

Fluorescentna spektrofotometrija: Spektri fluorescencije su snimljeni na Cary Eclipse fluorescentnom spektrofotometru u kvarcnim kivetama duljine 10 mm proizvođača Agilent Technologies u valnom području emisije 600 – 800 nm.

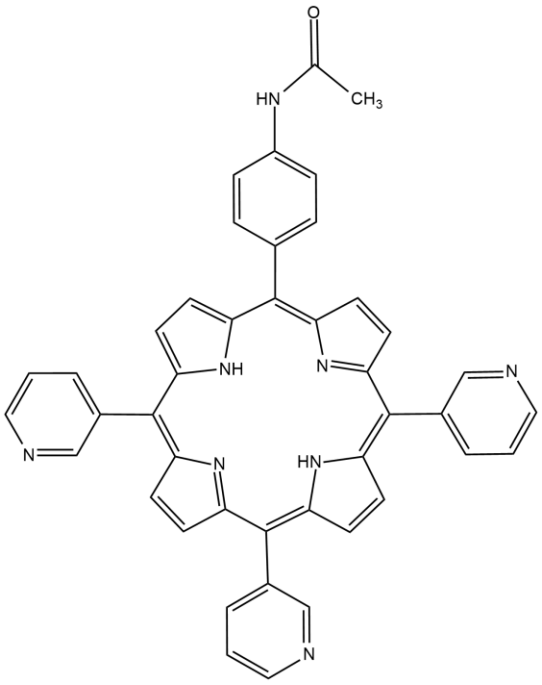
NMR spektroskopija: NMR spektri su snimljeni u Laboratoriju za spektroskopiju NMR na Kemijskom odsjeku Prirodoslovno–matematičkog fakulteta u Zagrebu uz pomoć NMR spektrometra Bruker Avance III HD. Otapala korištena za NMR spektroskopiju su deuterirani kloroform i metanol.

3.3 Sinteze spojeva

3.3.1 Adler-Longo reakcija



1



2

1: 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirin
2: 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirin

Sinteza 1: 3-piridinkarboksaldehid (2.38 g, 22.2 mmol, 1 ekv.) je otopljen u propanskoj kiselini (70 mL) te je kroz 10-ak minuta u otopinu dokapavan svježe destilirani pirol (1.54 mL, 22.2 mmol, 1 ekv.) uz postepeno zagrijavanje i miješanje. Reakcijska smjesa je grijana u vodenoj kupelji na 90°C, 45 minuta uz pristup zraka i svjetla. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*, a produkt je pročišćen najmanje dvjema kolonskim kromatografijama na silika gelu uz CH_2Cl_2/CH_3OH (DCM/MeOH) (30:1) kao eluensom. Prva porfirinska frakcija, porfirin **1**, izoliran je kao ljubičasta krutina (289.5 mg, 2.1%).

Sinteza 2: 3-piridinkarboksaldehid (1.78 g, 16.6 mmol, 3 ekv.) i 4-acetamidobenzaldehid (0.90 g, 5.5 mmol, 1 ekv.) su otopljeni u propanskoj kiselini (70 mL). Svježe destilirani pirol (1,54 mL, 22.2 mmol, 4 ekv.) je kroz 10-ak minuta dokapavan u smjesu uz postepeno zagrijavanje i miješanje. Reakcijska smjesa je zagrijavana u vodenoj kupelji na 90°C, 45 minuta uz pristup zraka i svjetla. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*, a produkti su pročišćeni dvjema kolonskim kromatografijama na silika gelu uz DCM/MeOH (30:1) kao eluensom. Prva porfirinska frakcija, simetrični porfirin **1**, izolirana je kao ljubičasta krutina (219.8 mg, 6.5%). Slijedeća porfirinska frakcija, asimetrični porfirin **2**, izolirana je kao ljubičasta krutina (193.4 mg, 5.2%).

Porfirini **1** i **2** su uspoređeni na TLC-u s prethodno sintetiziranim spojevima čija je struktura potvrđena ^{1}H NMR-om [24].

Porfirin **1**:
UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max}/nm= 417, 514, 549, 589, 645

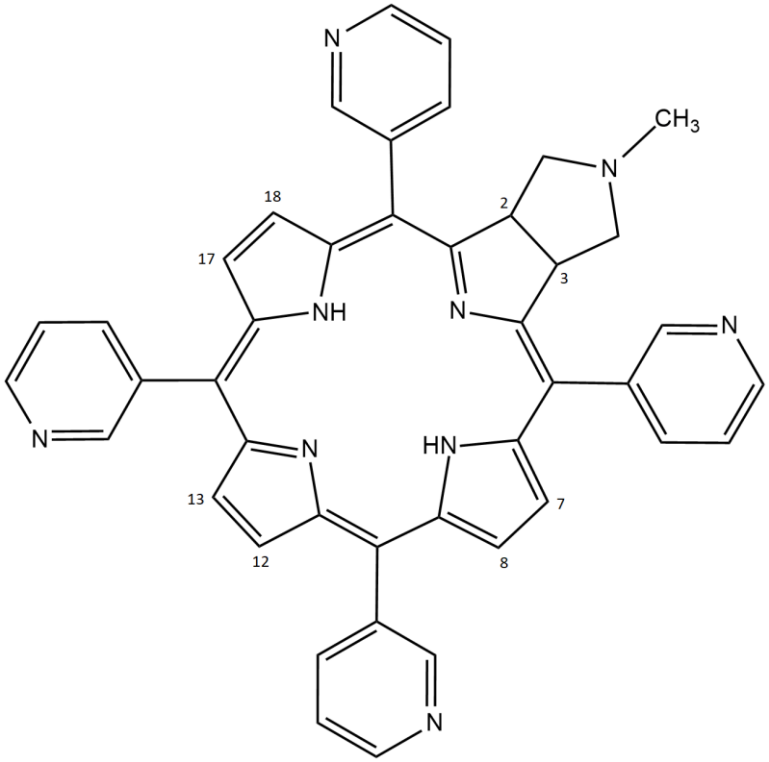
Fluorescencija (CH_2Cl_2 λ_{ex}= 417 nm): λ_{em}/nm= 649, 715

Porfirin **2**:
UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max}/nm= 419, 515, 551, 590, 647

Fluorescencija (CH_2Cl_2 λ_{ex}= 419 nm): λ_{em}/nm= 651, 716

3.3.2 1,3-dipolarna cikloadicija na 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirinu

3.3.2.1 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz paraformaldehida i sarkozina



3

Konvencionalna sinteza 1: Porfirin **1** (41.0 mg, 66.3 μmol, 1 ekv.), sarkozin (12.2 mg, 136.9 μmol, 2 ekv.) i 95%-tni paraformaldehid (10.2 mg, 322.7 μmol, 5 ekv.) su otopljeni u toluenu (10 mL). Smjesa je zagrijavana uz refluks kroz 5 sati pod dušikovom atmosferom. Dodatne količine sarkozina i paraformaldehida su dodane 5 puta (m(sarkozin)=12.0, 11.9, 11.9, 12.1, 12.0 mg (134.7, 133.6, 133.6, 135.8, 134.7 μmol); m(paraformaldehid)=10.4, 10.1, 10.0, 10.1, 10.4 mg (329.0, 319.5, 316.4, 319.5, 329.0 μmol)), drugi put uz dodatak 20 kapi trietilamina (TEA), a refluksiranje je produljeno do ukupno 22 sata. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo.* Nije bilo daljnje obrade.

Konvencionalna sinteza 2: Porfirin **1** (520.0 mg, 0.8 mmol, 1 ekv.), sarkozin (150.1 mg, 1.7 mmol, 2 ekv.) i 95%-tni paraformaldehid (126.5 mg, 4.0 mmol, 5 ekv.) su otopljeni u suhom toluenu (130 mL). Smjesa je zagrijavana uz refluks kroz 5 sati pod dušikovom atmosferom. Dodatne količine sarkozina i paraformaldehida su dodane (m(sarkozin)=149.4 mg (1.7 mmol); m(paraformaldehid)=126.0 mg (4.0 mmol)) i refluksiranje je produljeno za dodatnih 5 sati do ukupno 15 sati. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*, a produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **1** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija (473.8 mg), monocikloadukt **3** s DCM/MeOH 12:1-8:1 kao druga frakcija (13.4 mg, 2.5%).

^{1}H NMR ($CDCl_3$, CD_3OD) δ/ppm: -1.74 (s, 2H, NH), 2.08 (s, 3H, CH_3), 2.33-2.52 (m, 2H, H-pirolidin), 2.83-3.08 (m, 2H, H-pirolidin), 5.24-5.44 (m, 2H, H-2,3), 7.68-7.80 (m, 4H, Py-5-H), 8.22-8.39 (m, 4H, Py-6-H), 8.40-8.51 (m, 4H, β-H), 8.58-8.65 (m, 2H, H-β), 8.93-9.01 (m, 4H, Py-4-H), 9.16-9.39 (m, 4H, Py-2-H)

Napomena: 2.08 (s, 3H, CH_3) je djelomično pod pikom otapala (H_2O)

^{13}C NMR ($CDCl_3$, CD_3OD): 41.1 (CH_3), 52.7 (C-2,3), 64.0 i 64.3 (CH_2), 109.0, 119.1, 122.4, 122,9, 123.6, 124.2, 128.2, 132.5, 135.3, 137.7, 139.2, 140.7, 140.9, 141.5, 148.8, 151.7, 152.5, 152.7, 153.5

UV-Vis (CH_2Cl_2): λ_{max}/nm= 419, 517, 543, 598, 651

Fluorescencija (CH_2Cl_2 λ_{ex}= 419 nm): λ_{em}/nm= 653, 716

Konvencionalna sinteza 3: Porfirin **1** (40.2 mg, 64.9 μmol, 1 ekv.), sarkozin (11.7 mg, 131.3 μmol, 2 ekv.) i 95%-tni paraformaldehid (9.8 mg, 310.0 μmol, 5 ekv.) su otopljeni u dimetilformamidu (DMF) (10 mL). Smjesa je zagrijavana uz refluks kroz 5 sati pod dušikovom atmosferom. Dodatne količine sarkozina i paraformaldehida su dodane (m(sarkozin)=11.5, 11.5, 11.9 mg (129.1, 129.1, 133.6 μmol); m(paraformaldehid)=10.1, 10.1, 10.2 mg (319.5, 319.5, 322.7 μmol)) i refluksiranje je produljeno za dodatnih 5

sati do ukupno 25 sati. Nakon 15 sati refluksiranja uz sarkozin i paraformaldehid je dodano i 30 kapi trietilamina. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*. Smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **1** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija (26.9 mg), druga frakcija s DCM/MeOH 12:1 (1.3 mg), a treća frakcija s DCM/MeOH 7:1 (6.3 mg).

Sinteza uz mikrovalno ozračivanje 1: Porfirin **1** (1 ekv.), sarkozin (2 ekv.) i 95%-tni paraformaldehid (5 ekv.) otopljeni su u otapalu. Smjesa je zagrijavana pri različitim temperaturama i snagom u uređaju za sintezu uz mikrovalno ozračivanje uz najjače miješanje. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Smjesa je zagrijavana pri određenoj temperaturi u jednakim vremenskim intervalima. Vrijeme zagrijavanja pri određenoj temperaturi je produljeno ukoliko je na TLC-u bilo vidljivo nastajanje jednog ili više produkata. Zadnja mijenjana varijabla je bila snaga pri temperaturi pri kojoj nastaje jedan ili više produkata. Jednom su dodane nove količine sarkozina i paraformaldehida u sintezama označenima brojem 1, 6, 7, 9, 10 i 11 (m(sarkozin)=6.1, 5.8, 6.1, 6.0, 5.8, 6.1 mg (68.5, 65.1, 68.5, 67.3, 65.1, 68.5 μmol); m(paraformaldehid)=5.0, 5.1, 5.2, 5.0, 4.9, 5.1 mg (158.2, 161.3, 164.5, 158.2, 155.0, 161.3 μmol)) te je reakcija nastavljena dodatnih 45 minuta pri uvjetima pri kojima je nastajalo jedan ili više produkata. Sve sinteze su provedene u verziji s i bez trietilamina (7-17 kapi). Korištena otapala, volumeni i uvjeti reakcija prikazani su u Tablici 1. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*. Produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **1** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija, druga frakcija s DCM/MeOH 12:1, treća frakcija s DCM/MeOH 7:1.

Spojevi izolirani kolonskom kromatografijom kao druga frakcija iz smjesa dobivenih konvencionalnom sintezom 3 te mikrovalnom sintezom označenom brojevima 5 i 6 u Tablici 1 su nakon još jednog pročišćavanja analizirani ^{1}H NMR-om. Spojevi izolirani kao treće frakcije iz istih smjesa su

također pročićeni još jednom i analizirani ^{1}H NMR-om. Iz NMR spektara je vidljivo da se radi o smjesi produkata, a smjese nije bilo moguće bolje pročistiti te nije bilo moguće interpretirati spektre s konačnim zaključkom.

Tablica 1. Snaga (W), vrijeme (min) pri određenoj temperaturi (°C), otapala i njihovi volumeni (mL), mase reaktanata (mg) i množine tvari (μmol) te prisutnost trietilamina (TEA) u reakcijskoj smjesi (+/-) u sintezama cikloadukata porfirina **1** uz mikrovalno ozračivanje, gdje su za generiranje azometinskog ilida korišteni paraformaldehid i sarkozin.

Broj sinteze	Mase reaktanata (množine tvari)	Otapalo (volumen)	Temperatura/°C (vrijeme/min)	Snaga /W	TEA +/-
1	m(porfirin)=19.9 mg (32.2 μmol); m(sarkozin)=6.0 mg (67.3 μmol); m(paraformaldehid) =4.9 mg (155.0 μmol)	Toluen (10 mL)	50 (10), 100 (10), 120 (10), 150 (10+40)	100, 200, 300	-
2	m(porfirin)=20.1 mg (32.5 μmol); m(sarkozin)=5.9 mg (66.2 μmol); m(paraformaldehid) =5.3 mg (167.7 μmol)	Toluen (10 mL)	50 (10), 100 (10), 120 (10), 150 (10+50)	100, 200, 300	+
3	m(porfirin)=19.9 mg (32.2 μmol); m(sarkozin)=6.2 mg (69.6 μmol); m(paraformaldehid) =5.0 mg (158.2 μmol)	Toluen (1 mL)	150 (3x10+30)	100, 200, 300	-

4	m(porfirin)=20.1 mg (32.5 μmol); m(sarkozin)=6.2 mg (69.6 μmol); m(paraformaldehid) =5.1 mg (161.3 μmol)	Toluen (1 mL)	150 (3x10)	100, 200, 300	+
5	m(porfirin)=20.3 mg (32.8 μmol); m(sarkozin)=6.0 mg (67.3 μmol); m(paraformaldehid) =5.0 mg (158.2 μmol)	DMF (1 mL)	50 (5), 100(3x5+10+2x 20), 155(5), 185(5)	50	-
6	m(porfirin)=20.2 mg (32.6 μmol); m(sarkozin)=6.2 mg (69.6 μmol); m(paraformaldehid) =5.1 mg (161.3 μmol)	DMF (1 mL)	50 (5), 100 (5+40), 155 (5), 185 (5)	50, 100, 200, 300	+
7	m(porfirin)=20.2 mg (32.6 μmol); m(sarkozin)=6.1 mg (68.5 μmol); m(paraformaldehid) =5.2 mg (164.5 μmol)	DMF (5 mL)	100 (2x45+60)	50	+
8	m(porfirin)=20.0 mg (32.3 μmol); m(sarkozin)=6.1 mg (68.5 μmol); m(paraformaldehid) =5.1 mg (161.3 μmol)	Metanol (1 mL)	30 (5+40), 50 (5), 65 (5), 90 (5)	50	-

9	m(porfirin)=20.0 mg (32.3 μmol); m(sarkozin)=6.1 mg (68.5 μmol); m(paraformaldehid) =5.1 mg (161.3 μmol)	Metanol (5 mL)	30 (3x5), 65 (30), 90 (40)	50, 100, 200, 300	-
10	m(porfirin)=20.0 mg (32.3 μmol); m(sarkozin)=5.8 mg (65.1 μmol); m(paraformaldehid) =5.1 mg (161.3 μmol)	DCM/MeOH 9:1 (5 mL)	25 (5), 40 (3x5+40+5), 60 (5)	50, 100, 200, 300	-
11	m(porfirin)=19.8 mg (32.0 μmol); m(sarkozin)=5.8 mg (65.1 μmol); m(paraformaldehid) =5.1 mg (161.3 μmol)	DCM/MeOH 9:1 (5 mL)	25 (5), 40 (4x5)	50, 100, 200, 300	+

Sinteza uz mikrovalno ozračivanje 2: Porfirin **1** (1 ekv.), sarkozin (2 ekv.) i 95%-tni paraformaldehid (5 ekv.) su izmiješani i usitnjeni u tarioniku. TLC-om je provjereno nastaje li miješanjem i usitnjavanjem jedan ili više produkata. Smjesa reaktanata otopljena je u DCM/MeOH 9:1 (10 mL) te je dodan silika-gel. Otapalo je uklonjeno *in vacuo*. Kruta smjesa reaktanata je zagrijavana pri raznim temperaturama i snagama uz najjače miješanje i pristup zraku u uređaju za sintezu uz mikrovalno ozračivanje. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Smjesa je zagrijavana pri određenoj temperaturi u jednakim vremenskim intervalima. Zadnja mijenjana varijabla je bila snaga pri temperaturi od 50°C. Sinteze su provedene u verziji s i bez trietilamina (20 kapi). Mase reaktanata i uvjeti reakcije prikazani su u Tablici 2. TLC-om je utvrđeno da u reakciji nije nastao produkt te nije bilo daljnje obrade.

Tablica 2. Snaga (W), vrijeme (min) pri određenoj temperaturi (°C), mase reaktanata (mg) i množine tvari (μmol) te prisutnost trietilamina (TEA) u reakcijskoj smjesi (+/-) u sintezama cikloadukata porfirina **1** uz mikrovalno ozračivanje uz silika-gel kao nosač. Za generiranje azometinskog ilida su korišteni paraformaldehid i sarkozin.

Broj sinteze	Mase reaktanata (množine tvari)	Nosač (masa)	Temperatura/°C (vrijeme/min)	Snaga/W	TEA +/-
1	m(porfirin)=19.8 mg (32.0 μmol); m(sarkozin)=6.0 mg (67.3 μmol); m(paraformaldehid)=5.0 mg (158.2 μmol)	Silika-gel (33.1 mg)	25 (5), 50 (6x5), 100 (3+10)	50, 100, 200, 300	-
2	m(porfirin)=19.8 mg (32.0 μmol); m(sarkozin)=6.0 mg (67.3 μmol); m(paraformaldehid)=5.1 mg (161.3 μmol)	Silika-gel (32.4 mg)	25 (5), 50 (4x5), 100 (5)	50, 100, 200, 300	+

3.3.2.2 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz benzaldehida i sarkozina

Konvencionalna sinteza 1: Porfirin **1** (40.4 mg, 65.3 μmol, 1 ekv.), sarkozin (57.8 mg, 648.8 μmol, 10 ekv.) i benzaldehid (13.2 μL, 129.3 μmol, 2 ekv.) su otopljeni u toluenu (10 mL). Smjesa je zagrijavana uz refluksiranje kroz 5 sati pod dušikovom atmosferom. Refluksiranje je produljeno za dodatnih 5 sati do ukupno 35 sati. Dva puta su dodane nove količine sarkozina i benzaldehida, nakon 20 i 27 sati refluksiranja (m(sarkozin)=57.3, 57.8 mg (643.1, 648.8 μmol); V(benzaldehid)=13.2, 13.2 μL (129.3, 129.3 μmol)). Nakon 27 sati refluksiranja uz sarkozin i benzaldehid dodano je i 17 kapi trietilamina. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo.* Smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom na silika gelu zajedno sa smjesama produkata dobivenih mikrovalnom sintezom. Spojevi izolirani kao druga i treća frakcija su pročišćeni još jednom i analizirani ^{1}H NMR-om te se pokazalo da se radi o smjesi produkata i nije se moglo interpretirati s konačnim zaključkom. Spojevi se nisu mogli bolje pročistiti.

Konvencionalna sinteza 2: Porfirin **1** (473.6 mg, 0.8 mmol, 1 ekv.), sarkozin (681.3 mg, 7.6 mmol, 10 ekv.) i benzaldehid (156.2 μL, 1.5 mmol, 2 ekv.) su otopljeni u suhom toluenu (120 mL). Smjesa je zagrijavana uz refluks kroz 8.5 sati pod dušikovom atmosferom. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*, a produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **1** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija, druga reakcija s DCM/MeOH 12:1 (1.8 mg), a treća frakcija s DCM/MeOH 7:1 (3.0 mg). Spojevi izolirani kao druga i treća frakcija su pročišćeni još jednom i analizirani ^{1}H NMR-om te se pokazalo da se radi o smjesi produkata i nije se moglo interpretirati s konačnim zaključkom. Spojevi se nisu mogli bolje pročistiti.

Sinteza uz mikrovalno ozračivanje: Porfirin **1** (1 ekv.), sarkozin (10 ekv.) i benzaldehid (2 ekv.) otopljeni su u otapalu. Smjesa je zagrijavana pri različitim temperaturama i snazi u uređaju za sintezu uz mikrovalno ozračivanje uz najjače miješanje. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Smjesa je zagrijavana pri određenoj temperaturi u jednakim vremenskim intervalima. Vrijeme zagrijavanja pri određenoj temperaturi je produljeno ukoliko je na TLC-u bilo vidljivo nastajanje jednog ili više produkata. Zadnja mijenjana varijabla je bila snaga pri temperaturi pri kojoj nastaje jedan ili više produkata. Jednom su dodane nove količine sarkozina i benzaldehida (m(sarkozin)=28.4, 28.6, 28.6, 28.7 mg (318.8, 321.0, 321.0, 322.1 μmol); V(benzaldehid)=6.6 μL (64.7 μmol) u svim reakcijama) te je reakcija nastavljena dodatnih 60 minuta pri uvjetima pri kojima je nastajalo jedan ili više produkata. Sve sinteze su provedene u verziji s i bez trietilamina (15-19 kapi). Korištena otapala i uvjeti reakcija prikazani su u Tablici 3. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*. Produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **1** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija, druga frakcija s DCM/MeOH 12:1, treća frakcija s DCM/MeOH.

Tablica 3. Snaga (W), vrijeme (min) pri određenoj temperaturi (°C), otapala i njihovi volumeni (mL), mase reaktanata (mg) i množine tvari (μmol) te prisutnost trietilamina (TEA) u reakcijskoj smjesi (+/-) u sintezama cikloadukata porfirina **1** uz mikrovalno ozračivanje, gdje su za generiranje azometinskog ilida korišteni benzaldehid i sarkozin.

Broj sinteze	Mase i volumeni reaktanata (množine tvari)	Otapalo (volumen)	Temperatura/°C (vrijeme/min)	Snaga/W	TEA +/-
1	m(porfirin)=20.0 mg (32.3 μmol); m(sarkozin)=29.1 mg (326.6 μmol); V(benzaldehid)=6.6 μL (64.7 μmol)	Toluen (5 mL)	25 (5+25), 50 (5), 100 (5), 120 (5), 150 (10+50)	50, 300	-

2	m(porfirin)=20.3 mg (32.8 μmol); m(sarkozin)=29.1 mg (326.6 μmol); V(benzaldehid)=6.6 μL (64.7 μmol)	Toluen (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5), 120 (5), 150 (4x5+55)	50, 100, 200, 300	+
3	m(porfirin)=20.3 mg (32.8 μmol); m(sarkozin)=29.0 mg (325.5 μmol); V(benzaldehid)=6.6 μL (64.7 μmol)	DMF (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5+55), 155 (5+55+3x5)	50, 100, 200, 300	-
4	m(porfirin)=20.0 mg (32.3 μmol); m(sarkozin)=28.8 mg (323.3 μmol); V(benzaldehid)=6.6 μL (64.7 μmol)	DMF (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5), 155 (5+55+3x5)	50, 100, 200, 300	+

3.3.3 1,3-dipolarna cikloadicija na 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirinu

3.3.3.1 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz paraformaldehida i sarkozina

Konvencionalna sinteza 1: Porfirin **2** (39.7 mg, 58.8 μmol, 1 ekv.), sarkozin (10.7 mg, 120.1 μmol, 2 ekv.) i 95%-tni paraformaldehid (8.8 mg, 278.4 μmol, 5 ekv.) su otopljeni u toluenu (10 mL). Smjesa je zagrijavana uz refluksiranje kroz 5 sati pod dušikovom atmosferom. Dodatne količine sarkozina i paraformaldehida su dodane 2 puta (m(sarkozin)=10.5, 10.6 mg (117.9, 119.0 μmol); m(paraformaldehid)=9.0, 9.0 mg (284.7, 284.7 μmol)), a refluksiranje je produljeno za dodatnih 5 sati do ukupno 25 sati. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*, a produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **2** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija (28.2 mg), a druga frakcija s DCM/MeOH 8:1 (3.3 mg). Spoj izoliran kao druga frakcija nakon još jednog pročišćavanja je analiziran ^{1}H NMR-om. Pokazalo se da se radi o smjesi produkata, a navedena smjesa se nije mogla biti bolje pročišćena. NMR spektar se nije mogao interpretirati s konačnim zaključkom.

Konvencionalna sinteza 2: Porfirin **2** (39.9 mg, 59.1 μmol, 1 ekv.), sarkozin (10.6 mg, 118.9 μmol, 2 ekv.) i 95%-tni paraformaldehid (8.9 mg, 281.6 μmol, 5 ekv.) su otopljeni u DMF-u (10 mL). Smjesa je zagrijavana uz refluksiranje kroz 5 sati. Dodatne količine sarkozina i paraformaldehida su dodane 2 puta (m(sarkozin)=10.5, 10.5 mg (117.9, 117.9 μmol); m(paraformaldehid)=8.8, 9.0 mg (278.4, 284.7 μmol)), prvi put uz dodatak 27 kapi trietilamina, a refluksiranje je produljeno za dodatnih 5 sati do ukupno 20 sati. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*, a produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **2** eluiran je s

DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija, druga frakcija s DCM/MeOH 12:1 (4.1 mg), a treća frakcija s DCM/MeOH 8:1 (4.1 mg).

Sinteza uz mikrovalno ozračivanje: Porfirin **2** (1 ekv.), sarkozin (2 ekv.) i 95%-tni paraformaldehid su otopljeni u otapalu. Smjesa je zagrijavana pri različitim temperaturama i snazi u uređaju za sintezu uz mikrovalno ozračivanje uz najjače miješanje. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Smjesa je zagrijavana pri određenoj temperaturi u jednakim vremenskim intervalima. Vrijeme zagrijavanja pri određenoj temperaturi je produljeno ukoliko je na TLC-u bilo vidljivo nastajanje jednog ili više produkata. Zadnja mijenjana varijabla je bila snaga pri temperaturi pri kojoj nastaje jedan ili više produkata. Jednom su dodane nove količine sarkozina i paraformaldehida (m(sarkozin)=5.1, 5.2, 5.3, 5.4 mg (57.2, 58.4, 59.5, 60.6 μmol); m(paraformaldehid)=4.4, 4.3, 4.4, 4.4 mg (139.2, 136.0, 139.2, 139.2 μmol)) te je reakcija produljena za dodatnih 60 minuta pri uvjetima pri kojima je nastajalo jedan ili više produkata. Sve sinteze su provedene u verziji s i bez trietilamina (21-23 kapi). Korištena otapala i uvjeti reakcija prikazani su u Tablici 4. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*. Produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **2** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija, druga frakcija s DCM/MeOH 12:1, treća frakcija s DCM/MeOH 7:1. Smjese iz sinteza označenih brojevima 1, 3 i 4 u Tablici 4 su zajedno pročišćavane. Spoj izoliran kao druga frakcija iz smjese označene brojem 2 u Tablici 4 je analiziran ^{1}H NMR-om. Pokazalo se da se radi o smjesi produkata, a navedena smjesa se nije mogla biti bolje pročišćena. NMR spektar se nije mogao interpretirati s konačnim zaključkom.

Tablica 4. Snaga (W), vrijeme (min) pri određenoj temperaturi (°C), otapala i njihovi volumeni (mL), mase reaktanata (mg) i množine tvari (μmol) te prisutnost trietilamina (TEA) u reakcijskoj smjesi (+/-) u sintezama cikloadukata porfirina **2** uz mikrovalno ozračivanje, gdje su za generiranje azometinskog ilida korišteni paraformaldehid i sarkozin.

Broj sinteze	Mase reaktanata (množine tvari)	Otapalo (volumen)	Temperatura/°C (vrijeme/min)	Snaga/W	TEA +/-
1	m(porfirin)=20.6 mg (30.5 μmol); m(sarkozin)=5.5 mg (61.7 μmol); m(paraformaldehid)=4.5 mg (142.4 μmol)	Toluen (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5+55), 120 (5), 150 (2x5+55+2x5)	50, 100, 200, 300	-
2	m(porfirin)=20.6 mg (30.5 μmol); m(sarkozin)=5.5 mg (61.7 μmol); m(paraformaldehid)=4.5 mg (142.4 μmol)	Toluen (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5), 120 (5), 150 (4x5)	50, 100, 200, 300	+
3	m(porfirin)=20.3 mg (30.0 μmol); m(sarkozin)=5.4 mg (60.6 μmol); m(paraformaldehid)=4.6 mg (145.5 μmol)	DMF (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5+55), 155 (4x5)	50, 100, 200, 300	-
4	m(porfirin)=19.8 mg (29.3 μmol); m(sarkozin)=5.3 mg (59.5 μmol); m(paraformaldehid)=4.4 mg (139.2 μmol)	DMF (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5+55), 155 (5+55+3x5)	50, 100, 200, 300	+

3.3.3.2 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz benzaldehida i sarkozina

Konvencionalna sinteza 1: Porfirin **2** (40.2 mg, 59.6 μmol, 1 ekv.), sarkozin (52.9 mg, 593.8 μmol, 10 ekv.) i benzaldehid (12.0 μL, 118.6 μmol, 2 ekv.) su otopljeni u toluenu (10 mL). Smjesa je zagrijavana uz refluksiranje kroz 5 sati pod dušikovom atmosferom. Dodatne količine sarkozina i benzaldehida su dodane 2 puta (m(sarkozin)=52.9, 52.7 mg (593.8, 591.5 μmol); V(benzaldehid)=12.0, 12.0 μL (118.6, 118.6 μmol)), prvi put uz dodatak 22 kapi trietilamina, a refluksiranje je produljeno za dodatnih 5 sati do ukupno 25 sati. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo.* Smjesa je pročišćena kolonskom kromatografijom na silika gelu zajedno sa smjesama produkata dobivenih mikrovalnom sintezom (smjese iz sinteza označenih 1-3 u Tablici 5). Neizreagirani porfirin **2** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija, druga frakcija s DCM/MeOH 15:1-10:1, a treća frakcija s DCM/MeOH 7:1. Spoj izoliran kao treća frakcija analiziran je ^{1}H NMR-om, a spektar nije interpretiran s konačnim zaključkom. Smjesa se nije mogla bolje pročistiti.

Konvencionalna sinteza 2: Porfirin **2** (40.3 mg, 59.7 μmol, 1 ekv.), sarkozin (53.0 mg, 594,9 μmol, 10 ekv.) i benzaldehid (12.0 μL, 118.6 μmol, 2 ekv.) su otopljeni u DMF-u (10 mL). U reakcijsku smjesu je dodano i 24 kapi trietilamina. Smjesa je zagrijavana uz refluks kroz 5 sati. Dodatna količina sarkozina i benzaldehida je dodana jednom (m(sarkozin)=53.0 mg (594.9 μmol); V(benzaldehid)=12.0 μL (118.6 μmol), a refluksiranje je produljeno do ukupno 18 sati. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*. Produkti su pročišćeni kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **2** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija (30.0 mg), druga frakcija s DCM/MeOH 15:1-10:1 (7.5 mg), a treća frakcija s DCM/MeOH 7:1 (1.7 mg). Spoj izoliran kao druga frakcija analiziran je ^{1}H NMR-om, a spektar nije interpretiran s konačnim zaključkom. Smjesa se nije mogla bolje pročistiti.

Sinteza uz mikrovalno ozračivanje: Porfirin **2** (1 ekv.), sarkozin (10 ekv.) i benzaldehid (2 ekv.) su otopljeni u otapalu. Smjesa je zagrijavana pri različitim temperaturama i snazi u uređaju za sintezu uz mikrovalno ozračivanje uz najjače miješanje. Tijek reakcije je praćen TLC-om. Smjesa je zagrijavana pri određenoj temperaturi u jednakim vremenskim intervalima. Vrijeme zagrijavanja pri određenoj temperaturi je produljeno ukoliko je na TLC-u bilo vidljivo nastajanje jednog ili više produkata. Zadnja mijenjana varijabla je bila snaga pri temperaturi pri kojoj nastaje jedan ili više produkata. Jednom su dodane nove količine sarkozina i benzaldehida (m(sarkozin)=26.2, 26.0, 25.9, 26.0 mg (294.1, 291.8, 290.7, 291.8 μmol); V(benzaldehid)=6.0 μL (58.8 μmol) u svim reakcijama) te je reakcija nastavljena dodatnih 60 minuta pri uvjetima pri kojima je nastajalo jedan ili više produkata. Sve sinteze su provedene u verziji s i bez trietilamina (14-19 kapi). Korištena otapala i uvjeti reakcija prikazani su u Tablici 5. Otapalo je nakon završetka reakcije uklonjeno *in vacuo*. Produkt dobiven sintezom označenom brojem 4 u Tablici 5 je pročišćen kolonskom kromatografijom na silika gelu. Neizreagirani porfirin **2** eluiran je s DCM/MeOH 15:1 kao prva frakcija, druga frakcija s DCM/MeOH 12:1-10:1.

Tablica 5. Snaga (W), vrijeme (min) pri određenoj temperaturi (°C), otapala i njihovi volumeni (mL), mase reaktanata (mg) i množine tvari (μmol) te prisutnost trietilamina (TEA) u reakcijskoj smjesi (+/-) u sintezama cikloadukata porfirina **2** uz mikrovalno ozračivanje, gdje su za generiranje azometinskog ilida korišteni benzaldehid i sarkozin.

Broj sinteze	Mase i volumeni reaktanata (množine tvari)	Otapalo (volumen)	Temperatura/°C (vrijeme/min)	Snaga/W	TEA +/-
1	m(porfirin)=20.1 mg (29.8 μmol); m(sarkozin)=26.1 mg (293.0 μmol); V(benzaldehid)=6.0 μL (58.8 μmol)	Toluen (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5), 120 (5), 150 (2x5+55+2x5)	50, 100, 200, 300	-

2	m(porfirin)=20.0 mg (29.6 μmol); m(sarkozin)=26.1 mg (293.0 μmol); V(benzaldehid)=6.0 μL (58.8 μmol)	Toluen (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5), 120 (5), 150 (2x5+55+2x5)	50, 100, 200, 300	+
3	m(porfirin)=20.0 mg (29.6 μmol); m(sarkozin)=26.3 mg (295.2 μmol); V(benzaldehid)=6.0 μL (58.8 μmol)	DMF (5 mL)	25 (5+15), 50 (5), 100 (5), 155 (5+55+3x5)	50, 100, 200, 300	-
4	m(porfirin)=19.9 mg (29.5 μmol); m(sarkozin)=26.0 mg (291.8 μmol); V(benzaldehid)=6.0 μL (58.8 μmol)	DMF (5 mL)	25 (5), 50 (5), 100 (5+40), 155 (4x5)	50, 100, 200, 300	+

4. Rezultati i rasprava

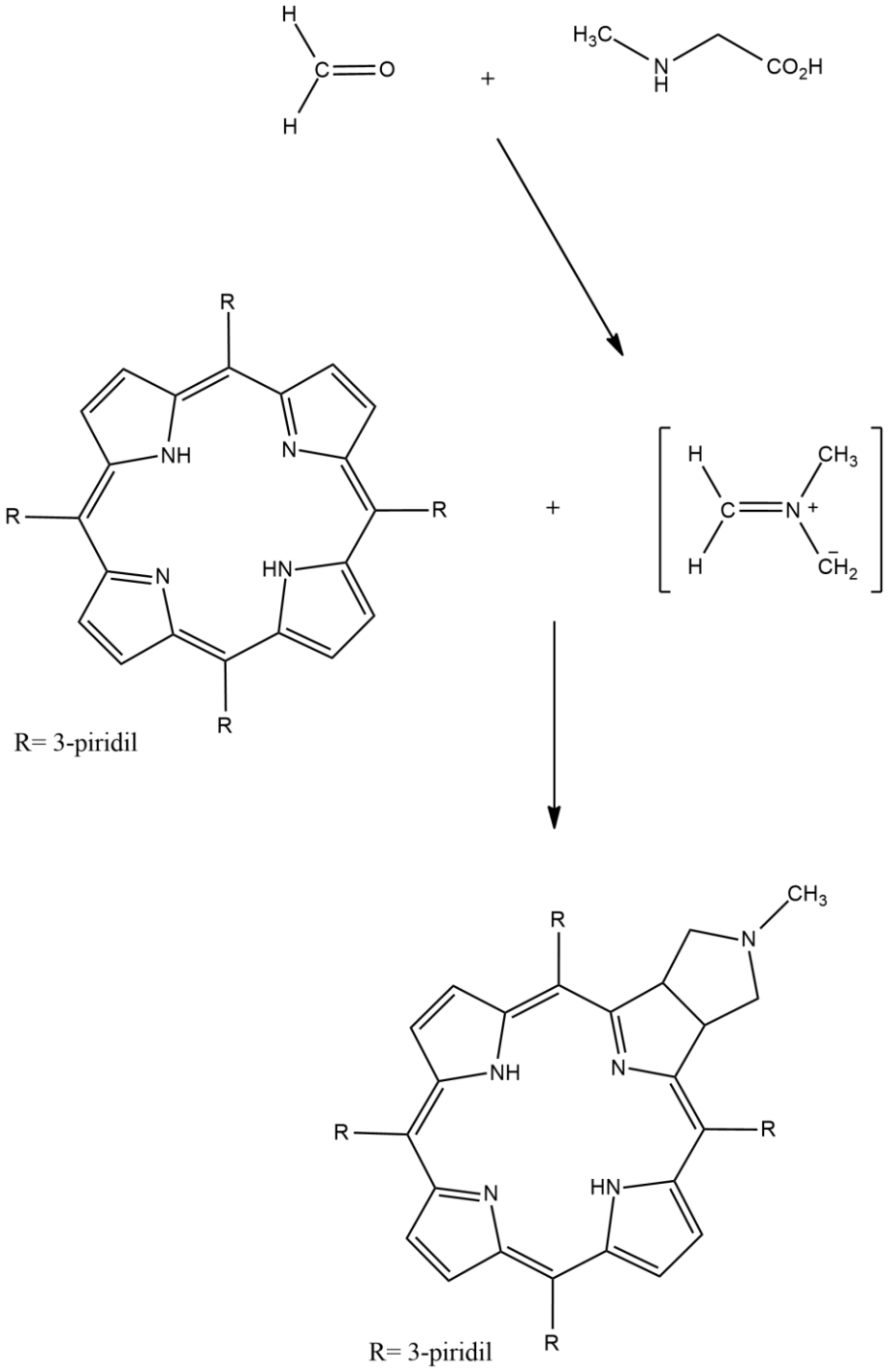
4.1 Sinteza 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirina **(1)** i 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirina **(2)**

Za sintezu porfirina **1** i **2** korištena je Adler-Longo metoda sinteze porfirina. Ovom reakcijom je u prvom postupku iz 3-piridinkarboksaldehida i pirola u jednakim omjerima dobiven simetrični 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirin **(1)** s iskorištenjem reakcije 2.1%. U sintezi 2 u reakciju je dodan 4-acetamidobenzaldehid te je ponovno dobiven porfirin **1** s iskorištenjem od 6.5% i 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirin **(2)** s iskorištenjem od 5.2%. Poznato je da se Adler-Longo reakcijom dobiju asimetrični porfirini kondenzacijom pirola s različitim supstituiranim aldehidima u različitim omjerima te uz asimetrične porfirine nastaje i simetrični porfirin [25]. Adler-Longo reakcijom mogu se inače dobiti simetrični *meso*-supstituirani porfirini u iskorištenjima do 20%, a iskorištenja su puno manja ukoliko se priređuju asimetrični *meso*-porfirini [2].

Za 1,3-dipolarnu cikloadiciju kao dipolarofili su izabrani 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirin **(1)** i 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirin **(2)** jer do sada nije zabilježeno u literaturi da je 1,3-dipolarna cikloadicija rađena na ovim porfirinima. U literaturi su opisane 1,3-dipolarne cikloadicije uglavnom na simetričnim porfirinima, najčešće na tetrafenilporfirinu (TPP) i *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirinu. Rijetko su opisani cikloadicije na asimetričnim porfirinima [13]. S obzirom da 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirin ima jednu elektron-akceptorsku skupinu, može se očekivati razlika u reaktivnosti i stereoselektivnosti u odnosu na simetrični porfirin **1**.

4.2 1,3-dipolarna cikloadicija na 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirinu **(1)**

4.2.1 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz paraformaldehida i sarkozina



Shema 1. Reakcija porfirina **1** s azometinskim ilidom u reakciji 1,3-dipolarne cikloadicije

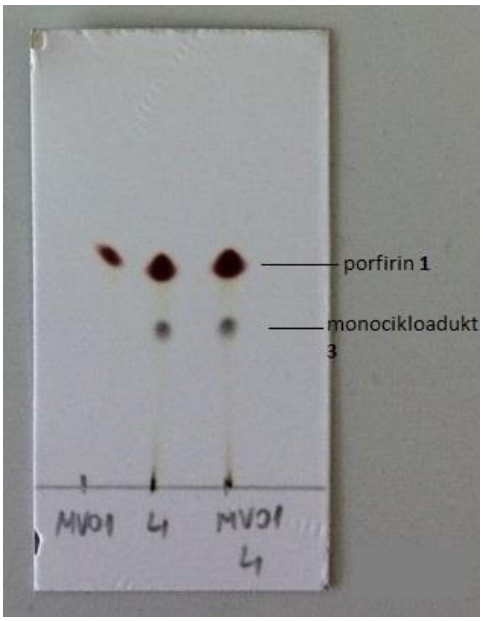
Reakcije 1,3-dipolarne cikloadicije azometinskih ilida na porfirin **1**, kasnije i na porfirin **2**, su u ovom diplomskom radu prvo provedene konvencionalnim putem, refluksiranjem u toluenu ili DMF-u pod dušikovom atmosferom. Reakcije su različito trajale i po potrebi se vrijeme reakcije produljivalo da bi što više početnog porfirina izreagiralo. Reakcije su, osim konvencionalnim putem, provedene i uz mikrovalno ozračivanje, prema postupcima opisanima u materijalima i metodama, kako bi se vidjelo postoji li razlika u brzini nastajanja produkta, odnosno u trajanju reakcije, da li se mogu dobiti veća iskorištenja reakcija te da li se mogu dobiti produkti u blažim reakcijskim uvjetima. U svim reakcijama je jednom ili više puta dodan jednak broj ekvivalenata reaktanata iz kojih se generiraju azometinski ilidi (aminokiselina i aldehid) kao na početku reakcije da bi se dobila što veća iskorištenja reakcija. Tijek svih reakcija je praćen TLC-om. Dobiveni produkti su pročišćavani kolonskom kromatografijom na silikagelu po potrebi i više puta ukoliko su izolirane frakcije prema TLC-u sadržavale nečistoće.

1,3-dipolarnom cikloadicijom na porfirinu **1** gdje je azometinski ilid generiran iz paraformaldehida i sarkozina (Shema 1), dobiven je monocikloadukt **3**. Refluksiranjem u suhom toluenu (u materijalima i metodama označeno kao konvencionalna sinteza 2) nastao je jedan produkt, monocikloadukt **3**, s iskorištenjem reakcije 2.5%. Bez obzira na produljenje vremena reakcije i dodavanje reaktanata iz kojih se generira azometinski ilid, sav simetrični porfirin **1** nije izreagirao. Nakon reakcije iz smjese je izolirano 473.8 mg porfirina **1**, a u reakciju se krenulo s 520.0 mg što čini 91.1% porfirina koji je ostao nakon reakcije nepromijenjen. Prema literaturi, 1,3-dipolarna cikloadicija na *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirinu s istim azometinskim ilidom dala je monocikloadukt s iskorištenjem od 61% i bisadukt s iskorištenjem od 11%, dok je na TPP-u dobiven monocikloadukt s iskorištenjem od 21%. TPP i *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirin, kao niti porfirin **1**, nisu u potpunosti

izreagirali te je izolirano 78% neizreagiranog TPP-a i 20% *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina [26].

Refluksiranjem u toluenu uz dodatak trietilamina nastala su dva spoja koja se nisu uspjela pročistiti kolonskom kromatografijom. Spojevi dobiveni refluksiranjem u DMF-u su izolirani te je dobiveno 1.3 mg spoja koji je iz kolone izoliran kao druga frakcija i 6.3 mg spoja koji je iz izoliran kao treća frakcija, dok se u reakciju krenulo s 40.2 mg. Sintezom uz mikrovalno ozračivanje kao i konvencionalnom sav simetrični porfirin **1** nije izreagirao. Produkti dobiveni sintezom uz mikrovalno ozračivanje u DMF-u bez trietilamina (opisano kao sinteza broj 5 u Tablici 1) i s trietilaminom (opisano kao sinteza broj 7 u tablici 1) su pročišćavani kolonskom kromatografijom. Dobiveno je 0.8 mg spoja iz reakcije bez trietilamina i 0.9 mg spoja iz reakcije s trietilaminom eluiranih s kolone kao druga frakcija te 0.5 mg spoja iz reakcije bez trietilamina i 1.3 mg spoja iz reakcije s trietilaminom eluiranih s kolone kao treća frakcija. Na početku reakcije je bilo 20.3 mg porfirina **1** u reakciji bez trietilamina i 20.2 mg u reakciji s trietiaminom, ali mase porfirina **1** koji je nakon reakcije ostao nepromijenjen su bile veće od mase s kojom se krenulo u reakciju zbog ostatka otapala.

Produkti dobiveni sintezom uz mikrovalno ozračivanje u toluenu (opisano kao sinteze 1-4 u tablici 1) nisu pročišćavani na zasebnim kolonama, već su stavljeni na kolonu zajedno sa smjesama reaktanata, odnosno porfirina **1**, sarkozina i paraformaldehida, gdje u mikrovalnim uvjetima nije nastao produkt. Produkti nisu bili prisutni u reakcijama provedenim u mikrovalnim uvjetima u metanolu i DCM/MeOH 9:1 (opisano kao sinteze 8-11 u tablici 1). Pročišćavanje ovih smjesa je bilo u svrhu ponovnog dobivanja porfirina **1** koji nije izreagirao.

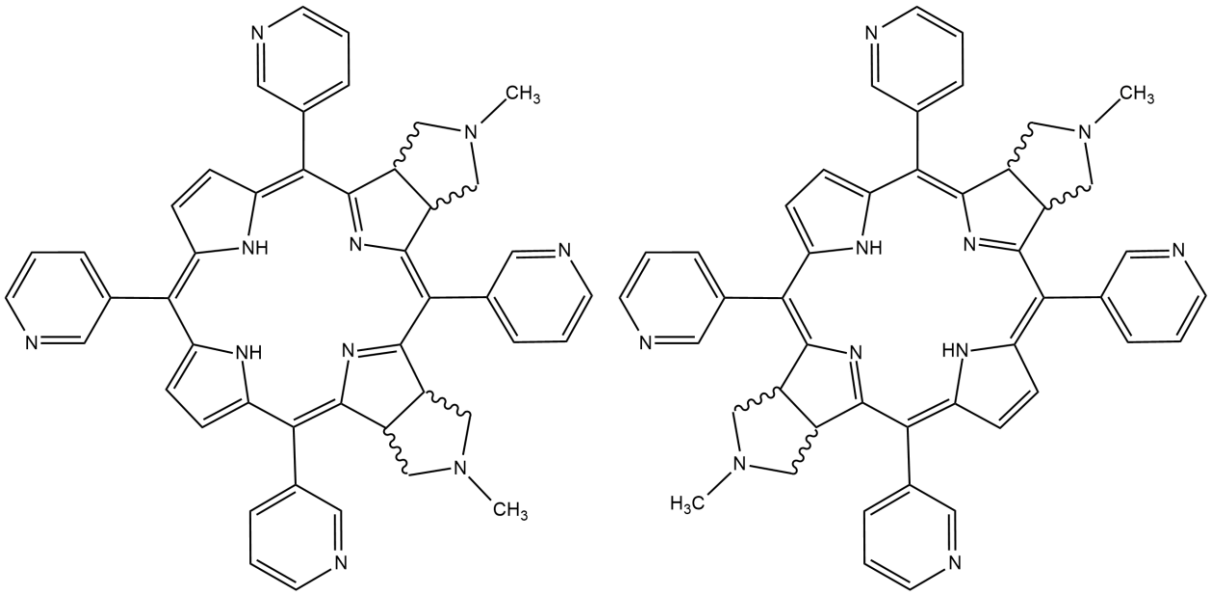


Slika 6. Monocikloadukt **3** dobiven 1,3-dipolarnom cikloadicijom na porfirin **1** u suhom toluenu bez trietilamina

Primijećeno je da refluksiranjem u toluenu prvi produkt nastaje nakon 2.5 sata. Sintezom uz mikrovalno ozračivanje u toluenu prvi produkt nastaje nakon 10 minuta pri temperaturi od 150°C, bez obzira na prisutnost trietilamina i volumen otapala. U reakcijskim smjesama s trietilaminom produljenjem vremena reakcije nastaje još jedan produkt. Sintezom uz mikrovalno ozračivanje u DMF-u prvi spoj nastaje nakon 5 minuta pri temperaturi od 100°C, bez obzira na prisutnost trietilamina i volumen otapala što je bilo primijećeno i u reakcijama u toluenu. Produljenjem vremena reakcije nastajalo je više spojeva. Povišenjem temperature nije nastajalo više spojeva kao ni povećanjem snage uređaja za sintezu uz mikrovalno ozračivanje. Reakcijama u DMF-u s i bez trietilamina nastaju ukupno dva produkta. Reakcijom u metanolu i DCM/MeOH 9:1 su nastali produkti koji su na TLC-u drugačije boje od produkata iz reakcija u toluenu i DMF-u. Reakcijom u DCM/MeOH 9:1, uz trietilamin i bez njega, nakon 5 minuta pri temperaturi od 40°C nastaje spoj zelene boje koji nakon završetka reakcije i hlađenja više nije bio prisutan u smjesi. Porfirin **1** vezan na silika-gel u uređaju za sintezu uz mikrovalno ozračivanje nije dao niti

jedan novi produkt. Prisutnost trietilamina kao niti promjena temperature i snage uređaja nije imala utjecaj.

Na NMR spektru spojeva izoliranih kolonskom kromatografijom kao treća frakcija iz smjesa dobivenih konvencionalnom sintezom 3 te sintezom uz mikrovalno ozračivanje označenom brojevima 5 i 6 u Tablici 1 nisu prisutni signali protona CH_3 skupine i protoni pirolidina. Strukture izomera bisadukata *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina su najvećim dijelom određene analizom ^{19}F NMR spektara [26]. Bisadukti porfirina **1** koji mogu nastati ovom reakcijom su prikazani strukturama **4** i **5** na slici 7.



4 **5**

Slika 7. Bisadukti koji mogu nastati reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije azometinskog ilida generiranog iz sarkozina i paraformaldehida na porfirin **1**

4.2.2. Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz benzaldehida i sarkozina

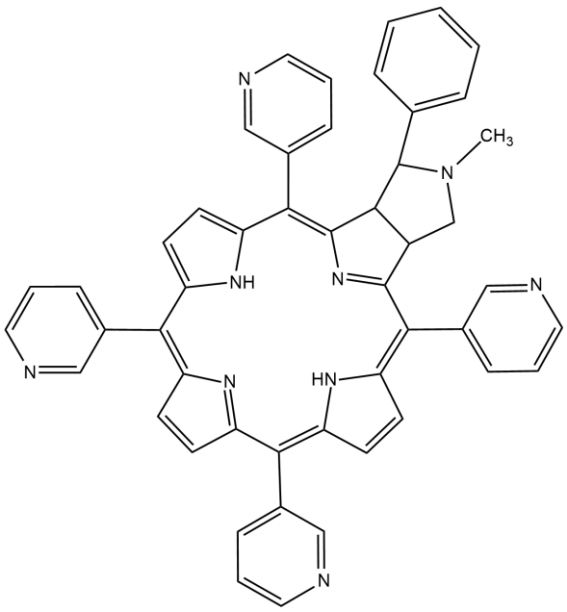
Na istom porfirinu **1** provela se 1,3-dipolarna cikloadicija s drugim azometinskim ilidom. Za generiranje azometinskog ilida upotrijebljen je benzaldehid umjesto paraformaldehida. U istraživanju kojeg su proveli Silva i sururadnici 2004. godine, ovakav azometinski ilid s *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirinom nije dao niti jedan produkt, a početni porfirin je nakon reakcije ostao nepromijenjen.

Konvencionalnom sintezom u suhom toluenu u našem slučaju nastala su dva produkta. Kolonskom kromatografijom na silika gelu iz smjese dobivene refluksiranjem u suhom toluenu (u materijalima i metodama označeno kao konvencionalna sinteza 2) izolirano je 1.8 mg druge frakcije i 3.0 mg treće frakcije. Porfirina **1** na početku reakcije je bilo 473.6 mg, nakon pročišćavanja masa neizreagiranog porfirina **1** je bila veća od njegove mase na počeku reakcije zbog ostatka otapala. Spojevi dobiveni konvencionalnom sintezom u toluenu uz trietilamin nisu pročišćavani na zasebnoj koloni. Sintezom uz mikrovalno ozračivanje u toluenu i DMF-u nastala su dva spoja. Sve smjese spojeva dobivenih sintezom uz mikrovalno ozračivanje te smjesa spojeva dobivenih refluksiranjem u toluenu su pročišćavane zajedno kolonskom kromatografijom na silika gelu. Zbog puno neizreagiranog početnog porfirina **1** u navedenim smjesama s kojim se krenulo u reakciju u vrlo malim količinama, smjese nisu zasebno pročišćavane na koloni.

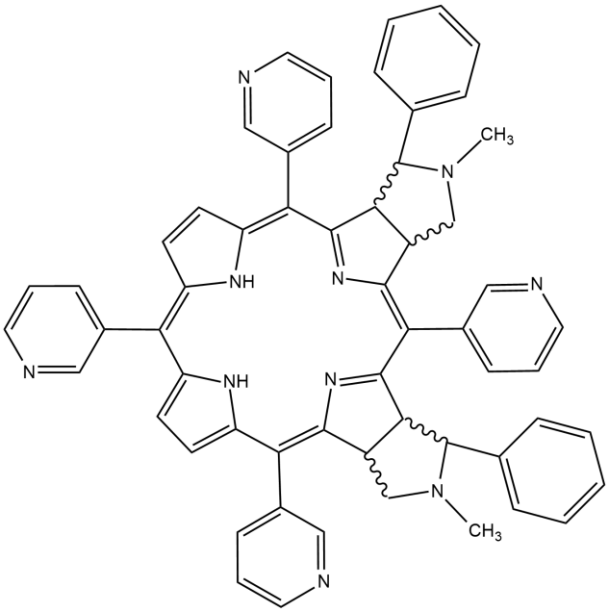
Sintezom uz mikrovalno ozračivanje u toluenu bez trietilamina prvi produkt nastaje nakon 5 minuta pri temperaturi od 120°C, a drugi produkt nakon 10 minuta pri 150°C i uz snagu od 50W. Uz trietilamin, nakon 5 minuta na temperaturi od 120°C i 50W nastaje produkt zelene boje. Nakon 5 minuta na temperaturi od 150°C i uz snagu od 300W, na TLC-u je bilo vidljivo uz porfirin **1** još 5 produkata. Produljenjem vremena reakcije nestaje 3 od 5 produkata koji su bili vidljivi na TLC-u. Prvi produkt reakcijom

u DMF-u nastaje nakon 5 minuta na temperaturi od 100°C i uz snagu od 50W. Drugi produkt nastaje nakon 5 minuta na temperaturi od 155°C i uz snagu od 100W. Na temperaturi od 155°C, uz snagu od 300W i u trajanju reakcije 60 minuta, u smjesi su uz neizreagirani porfirin **1** prisutna još tri produkta. Nakon hlađenja smjese treći produkt više nije bio prisutan u smjesi. Reakcijom u DMF-u uz trietilamin na temperaturi od 155°C i uz snagu od 50W nakon 5 minuta nastaju dva produkta od kojih je jedan zelene boje. Produljenjem vremena reakcije u smjesi su prisutna ukupno tri novonastala produkta. Produkti zelene boje iz sve četiri reakcije nestaju nakon hlađenja smjesa i nisu bili prisutni na koloni prilikom pročišćavanja spojeva.

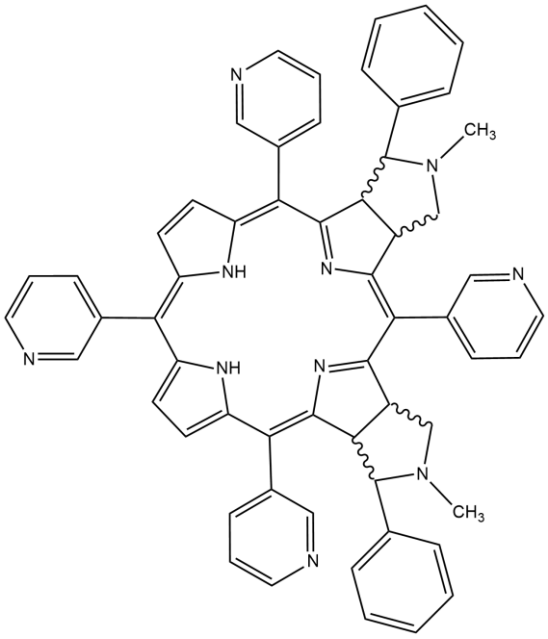
U ^{1}H NMR spektrima produkata izoliranih kao druga i treća frakcija prisutna su preklapanja signala, a najviše je to vidljivo u aromatskom dijelu spektara spojeva izoliranih kao druga frakcija. Unatoč ponovljenim pročišćavanjima, frakcije su i dalje sadržavale nečistoće ili predstavljaju smjesu više spojeva. Struktura monocikloadukta koji može nastati reakcijom porfirina **1** i azometinskog ilida generiranog iz sarkozina i benzaldehida je označena brojem **6** na slici 8. Strukture bisadukata koji mogu nastati cikloadicijom istog azometinskog ilida na porfirin **1** su označene brojevima **7-11**.



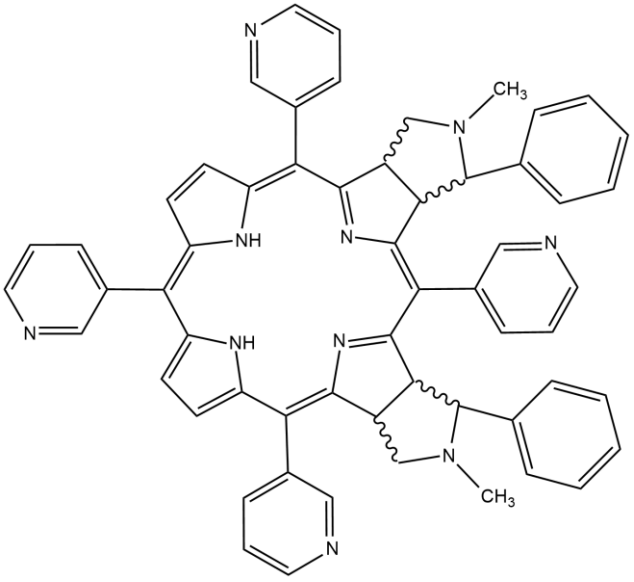
6



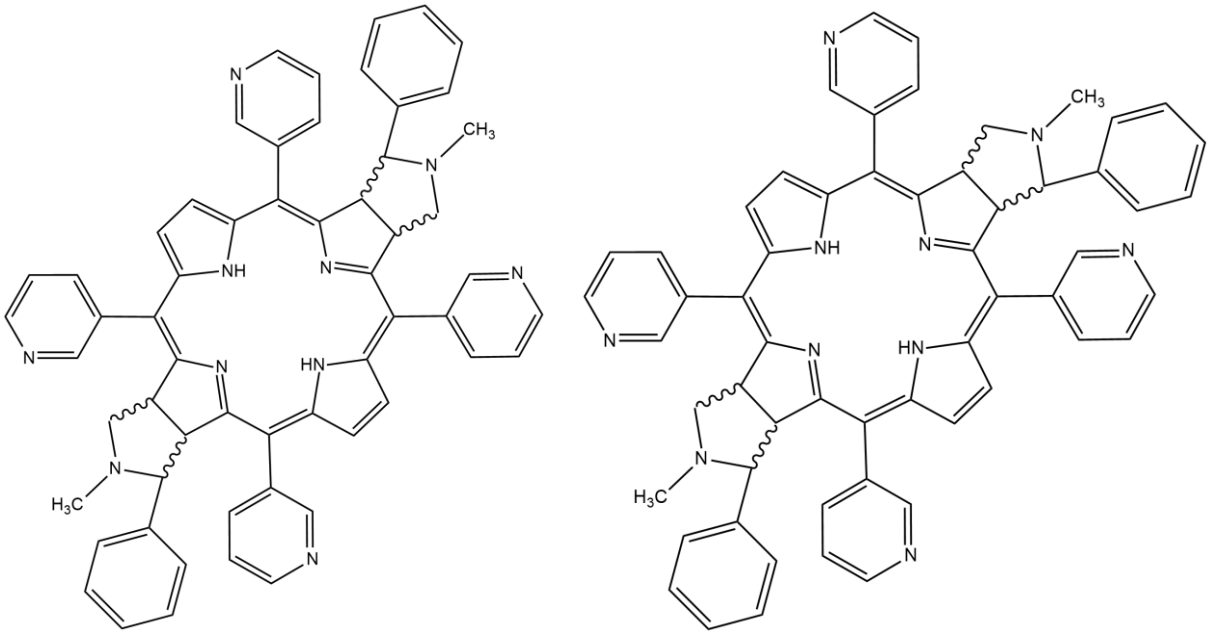
7



8



9



10 **11**

Slika 8. Strukture monocikloadukta i bisadukata koji mogu nastati reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije azometiskog ilida generiranog iz sarkozina i benzaldehida na porfirin **1**

4.3 1,3-dipolarna cikloadicija na 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirinu **(2)**

4.3.1 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz paraformaldehida i sarkozina

1,3 –dipolarna cikloadicija se provela i na porfirinu **2**, a azometinski ilid je kao i kod porfirina **1** bio generiran prvo iz paraformaldehida i sarkozina. Slijedećim nizom reakcija htjeli smo provjeriti je li reaktivnost porfirina **2** veća ili manja u odnosu na porfirin **1**, odnosno da li prisutnost 4-acetamidnofenilne skupine u strukturi porfirina **2** utječe na reaktivnost.

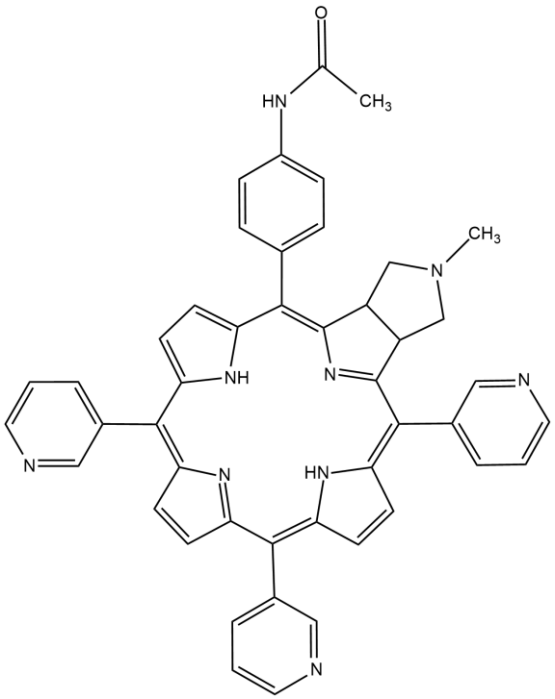
Konvencionalnom sintezom u toluenu bez prisutnosti trietilamina (konvencionalna sinteza 1) dobiven je jedan produkt izoliran kao druga frakcija (3.3 mg). Konvencionalnom sintezom u DMF-u uz prisutnost trietilamina (konvencionalna sinteza 2) dobivena su dva produkta, a izolirani su kao druga (4.1 mg) i treća frakcija (4.1 mg). Prilikom kolonske kromatografije na silikagelu na koloni je bio prisutan spoj koji je manje polaran od spoja koji je izoliran kao treća frakcija, ali polarniji od spoja koji je izoliran kao druga frakcija te ga je bilo znatno manje od izoliranih frakcija. Navedeni spoj nije izoliran kao zasebna frakcija jer nije više bio vidljiv na koloni nakon što je izoliran produkt manje polaran od ovog. Taj isti produkt nije bio vidljiv na TLC-u prije stavljanja smjese na kolonu.

Sve smjese produkata dobivenih sintezom uz mikrovalno ozračivanje su pročišćene zajedno na jednoj koloni kako bi se iz smjesa izolirao neizreagirani porfirin **2** za upotrebu u daljnjim reakcijama. Za četiri reakcije porfirina **2** s azometinskim ilidom generiranim iz paraformaldehida i sarkozina u mikrovalnim uvjetima upotrijebljeno je 81.3 mg, dok je pročišćavanjem smjesa dobiveno 46.1 mg. Uz porfirin **2**, izolirana su i dva produkta, svakog po 2.8 mg. Od 1,3-dipolarnih cikloadicija na asimetričnim porfirinima zabilježeno je da je uz isti azometinski ilid dobiven

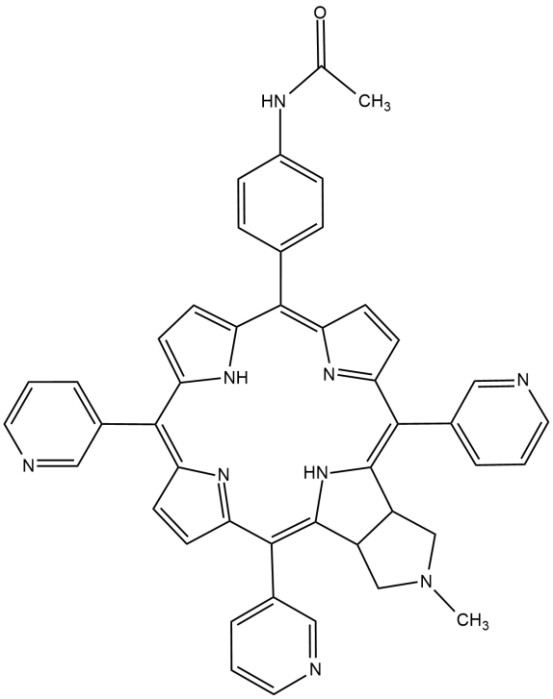
monocikloadukt *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina koji na β-poziciji ima elektron-akceptorsku nitro skupinu. Iskorištenje reakcije je iznosilo 27% [26].

Kao i sintezom konvencionalnim putem, sintezom uz mikrovalno ozračivanje u toluenu bez trietilamina dobiven je jedan spoj nakon 5 minuta na temperaturi od 150°C i uz snagu od 100W. Povećanjem snage uređaja za sintezu uz mikrovalno ozračivanje i dodavanjem reaktanata nije nastalo više spoja, odnosno i dalje je u smjesi ostalo puno neizreagiranog porfirina **2**. U smjesi je bio prisutan i produkt zelene boje. Uz trietilamin, u smjesi su uz porfirin **2** prisutna još dva spoja pri istim reakcijskim uvjetima. Pri temperaturi od 100°C i uz snagu od 50W nakon 55 minuta, reakcijom u DMF-u nastaje jedan spoj. Povišenjem temperature na 155°C i povećanjem snage na 300W nakon 5 minuta nastaje još jedan spoj. Nakon 60 minuta na temperaturi od 155°C i uz snagu od 300W, reakcijom u DMF-u uz trietilamin u smjesi su uz neizreagirani porfirin **2** prisutna još dva produkta. Prvi produkt te još jedan produkt zelene boje nastaju već pri temperaturi od 100°C. Spojevi zelene boje nisu potom bili vidljivi prilikom pročišćavanja kolonskom kromatografijom.

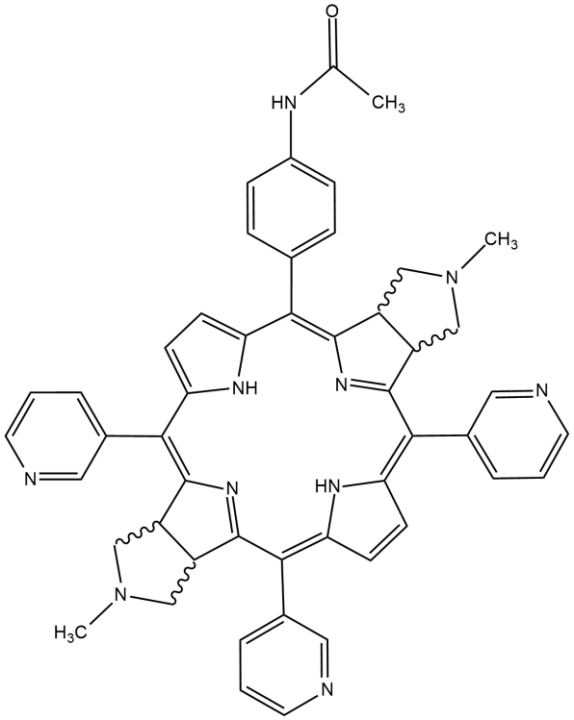
Spojevi čiji su NMR spektri snimljeni jer su prema TLC-u izgledali kao čiste frakcije, a izolirani su kao druga frakcija iz smjese dobivene konvencionalnom sintezom 1 te druga frakcija iz smjesa dobivenih sintezom uz mikrovalno ozračivanje pročišćavanih zajedno na jednoj koloni nisu bili čisti. Bez obzira na ponovljeno pročišćavanje spoja dobivenog konvencionalnom sintezom 1 i dalje su bile prisutne nečistoće. U aromatskom dijelu spektra su prisutna preklapanja signala, a to je još izraženije u većini spektra spoja dobivenog sintezom uz mikrovalno ozračivanje. Monocikloadukti koji mogu nastati reakcijom porfirina **2** i azometinskog ilida generiranog iz sarkozina i paraformaldehida su prikazani na slici 9 strukturama **12** i **13**, a bisadukti strukturama **14-16**.



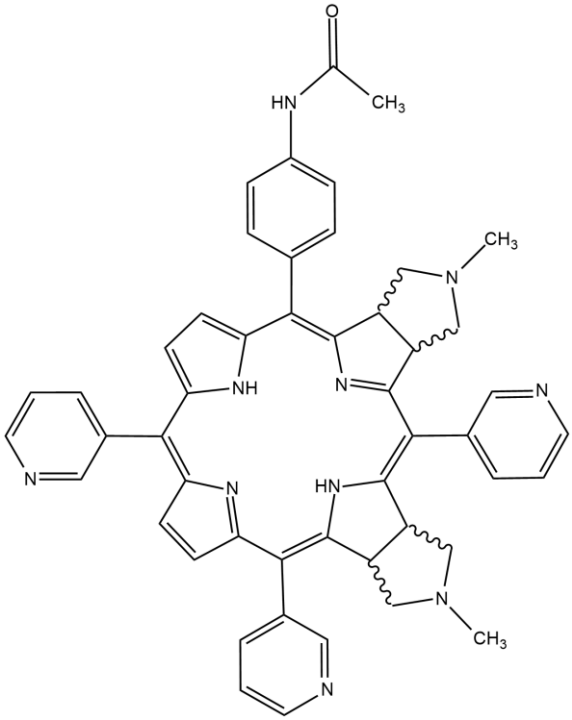
12



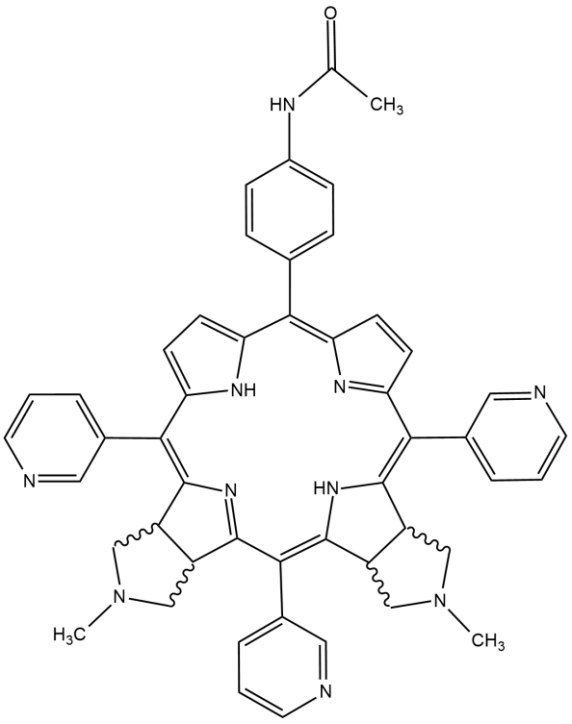
13



14



15



16

Slika 9. Strukture monocikloadukata i bisadukatat koji mogu nastati 1,3-dipolarnom cikloadicijom azometinskog ilida generiranog iz sarkozina i paraformaldehida na porfirin **2**

4.3.2 Cikloadicija s azometinskim ilidom generiranim iz benzaldehida i sarkozina

Slijedeća reakcija u ovom radu je cikloadicija na porfirin **2** gdje je azometinski ilid generiran iz sarkozina i benzaldehida. U literaturi nisu pronađene cikloadicije na asimetrični porfirin s navedenim azometinskim ilidom. Spojevi dobiveni refluksiranjem u toluenu (u materijalima i metodama označeno kao konvencionalna sinteza 1) nisu pročišćeni na zasebnoj koloni. Na TLC-u su uz porfirin **2** bila vidljiva tri spoja. Refluksiranjem u DMF-u (konvencionalna sinteza 2) su iz 40,3 mg porfirina **2** te 53,0 mg sarkozina i 12 μL benzaldehida dobivena dva spoja. TLC ove reakcije je pokazao da su u smjesi prisutna dva spoja. Prilikom pročišćavanja kolonskom kromatografijom na koloni su bila prisutna tri produkta od kojih jedan nije izoliran jer ga je bilo znatno manje od druga dva. Produkta koji je izoliran kao druga frakcija je bilo 7.5 mg, dok je spoja izoliranog kao treća frakcija bilo 1.7 mg. Sintezom uz mikrovalno ozračivanje u DMF-u uz trietilamin (označeno kao sinteza broj 4 u Tablici 5) dobiven je jedan produkt (8.6 mg). Porfirina **2** na početku ove reakcije je bilo 19.9 mg, dvostruko manje nego u istoj reakciji provedenoj konvencionalnim putem (u materijalima i metodama opisano kao konvencionalna sinteza 2). U reakciji provedenoj konvencionalnim putem 74.4% (30.0 mg) porfirina **2** nije izreagiralo, dok u reakciji provedenoj u mikrovalnim uvjetima 55.2% (11.0 mg) porfirina **2** nije izreagiralo što bi reakciju u mikrovalnim uvjetima činilo boljom, no produkti nisu bili dovoljno pročišćeni da bi se odredila njihova struktura, a time i iskorištenje reakcije. Sve ostale smjese spojeva dobivene sintezom uz mikrovalno ozračivanje te smjesa spojeva dobivena refluksiranjem u toluenu pročišćene su kolonskom kromatografijom na jednoj koloni da bi se iz smjesa pročistio neizreagirani porfirin **2** za upotrebu u drugim reakcijama. Smjese su sadržavale i produkte koji su izolirani kao druga i treća frakcija.

Sintezom uz mikrovalno ozračivanje u toluenu s i bez trietilamina nakon 5 minuta pri temperaturi od 150°C i uz snagu od 100W nastaje jedan novi spoj. Povećanjem snage uređaja za sintezu uz mikrovalno ozračivanje i produljenjem vremena reakcije ne nastaje više produkata u reakciji bez trietilamina. U reakciji s trietilaminom produljenjem reakcije za dodatnih 55 minuta nastaje još jedan produkt, a povećanjem snage uređaja na 300W nastaje i treći spoj. Reakcijom u DMF-u bez trietilamina nakon 5 minuta pri temperaturi od 155°C i uz snagu uređaja od 50W u smjesi su prisutna dva produkta od kojih je jedan zelene boje. Spojevi zelene boje u obje reakcije u DMF-u nastaju već nakon 5 minuta na temperaturi od 25°C. Nakon povećanja temperature na 155°C i snage na 300W te produljenjem vremena reakcije, spojevi zelene boje više nisu bili prisutni u smjesama.

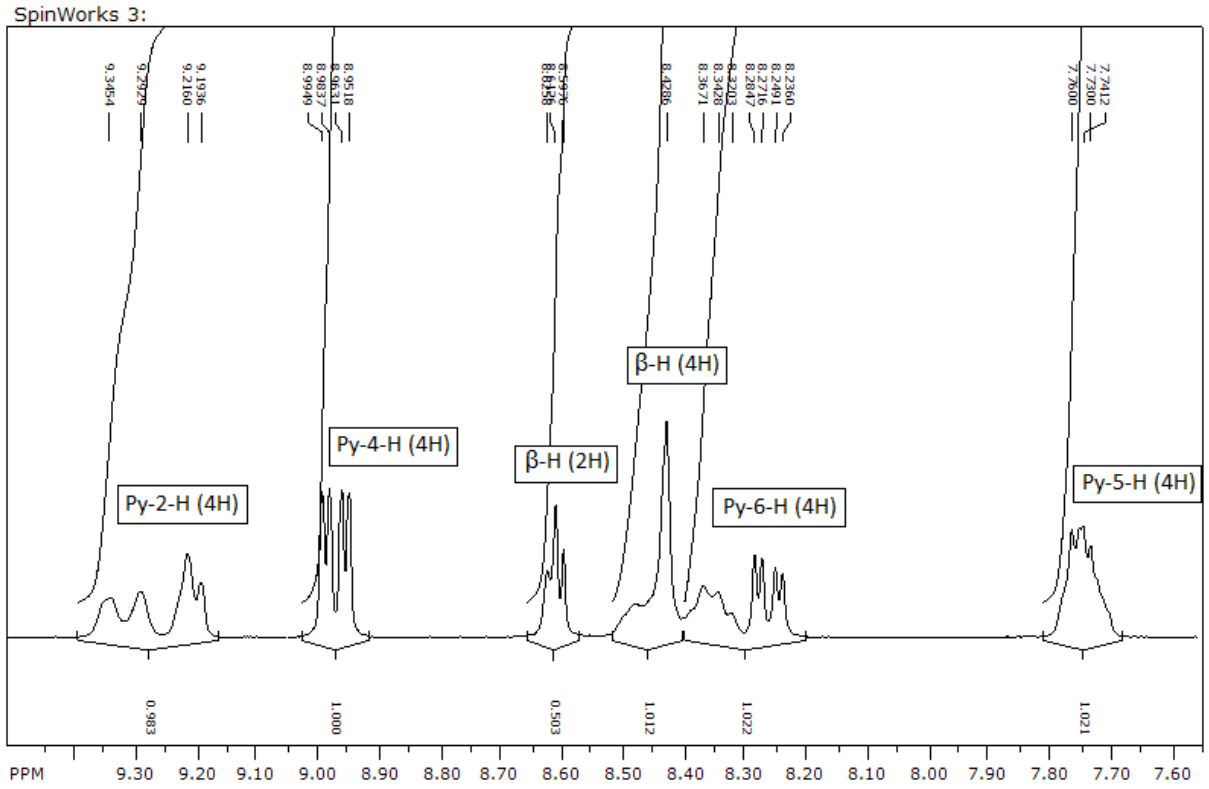
Spoj izoliran kao druga frakcija iz smjese dobivene konvencionalnom sintezom 2 i spoj izoliran kao treća frakcija iz smjesa dobivenih konvencionalnom sintezom 1 te sintezom uz mikrovalno ozračivanje (broj sinteze 1-3) su analizirani NMR-om. Ove frakcije su odabrane jer su na TLC-u izgledale čiste, ali je NMR pokazao suprotno. Spoj izoliran kao treća frakcija ima slabe signale u NMR spektru jer je skeniran (eng. number of scans) dvostruko manje puta od ostalih spojeva, a uzorka je bilo malo. S obzirom da porfirin **2** ima na jednoj *meso*-poziciji drugačiju skupinu od ostale tri *meso*-pozicije, broj mogućih monocikloadkata i bisadukata je puno veći nego kod porfirina **1** s istim azometinskim ilidom.

4.4 Karakterizacija monocikloadukta **3**

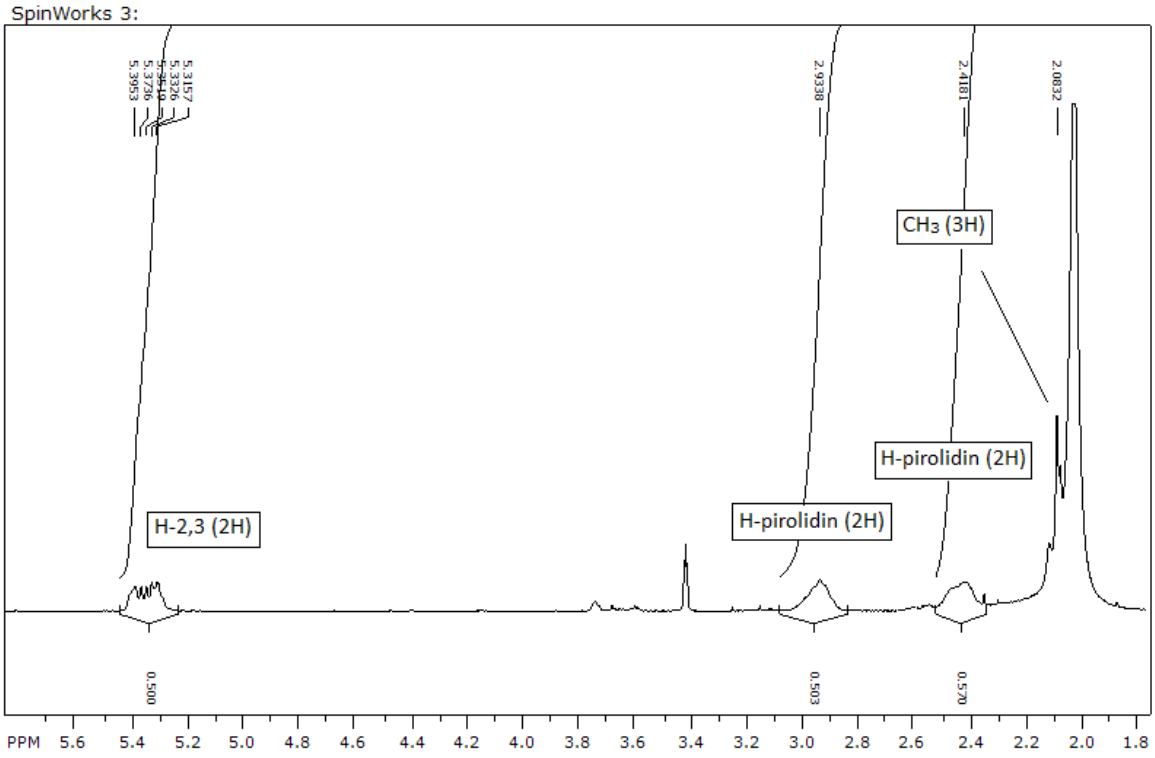
Monocikloadukt **3** pripravljen je 1,3-dipolarnom cikloadicijom azometinskog ilida generiranog is sarkozina i paraformaldehida na 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirin **(1)**. Reakcijska smjesa se zagrijavala uz refluks 15 sati pod dušikovom atmosferom. Monocikloaduktu **3** je nakon pročišćavanja potvrđena struktura i okarakteriziran je ^{1}H i ^{13}C NMR spektrima te apsorpcijskim i fluorescencijskim spektrom.

Struktura monocikloadukta **3** potvrđena je NMR spektroskopijom. Na spektru su prisutni svi signali protona piridilnog prstena (Slika 10) koji su pomaknuti prema višim poljima (eng. upfield) u odnosu na porfirin **1** [24]. Za razliku od porfirina **1** koji ima 8 ekvivalentnih protona na β pozicijama, monocikloadukt **3** ima tri seta ne-ekvivalentnih protona na β pozicijama. 2 protona na β pozicijama spojenih s pirolidinskim prstenom (H-2,3) javljaju se kao multiplet u području 5.24-5.44 ppm, dok 8 protona na β pozicijama u porfirinu **1** javljaju kao široki singlet na 8.87 ppm što čini pomak dva protona prema višim poljima veći od 3 ppm. Signali protona pirolidinskog prstena uspoređeni su sa signalima protona *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina i TPP-a [26]. Signali H-2,3 su prisutni u spektru *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina na 5.26 ppm i TPP-a kao multiplet u području 5.34-5.37 ppm. Ostalih 6 protona na β pozicijama javljaju se kao dva multipleta te također imaju pomak prema višim poljima. 4 β-H koja su bliže pirolidinskom prstenu imaju veći pomak prema višim poljima od ostala 2 β-H koja su najudaljenija od pirolidinskog prstena. U spektri *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina i TPP-a se također razlikuju signali 4 bliža i 2 najudaljenija β-H od pirolidinskog prstena. Unutarnji N-H protoni pirolnih jedinica se javljaju kao singlet na -1.74 ppm isto kao kod TPP-a i slično *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirinu koji imaju signal na -1.82, no u spektru monocikloadukta **3** imaju slab signal te nisu u potpunosti vidljivi u integraciji. Ovi N-H protoni imaju pomak od približno 1 ppm prema nižim poljima (eng. downfield) u odnosu na porfirin **1**. Četiri protona

pirolidina u spektru se javljaju kao dva multipleta na 2.33-2.52 ppm i 2.83-3.08 ppm slično kao kod *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina i TPP-a zbog različitog prostornog usmjerenja. Signal protona CH_3 skupine na pirolidinskom prstenu prisutan je na 2.08 ppm kao singlet (Slika 11), a određen je usporedbom istih protona na TPP-u prisutnih na 2.06 ppm. Zbog signala protona metilne skupine koji je djelomično pod signalom vode, integriranje nije bilo moguće. Protoni iste skupine u spektru *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina prisutni su kao singlet na 2.21 ppm.



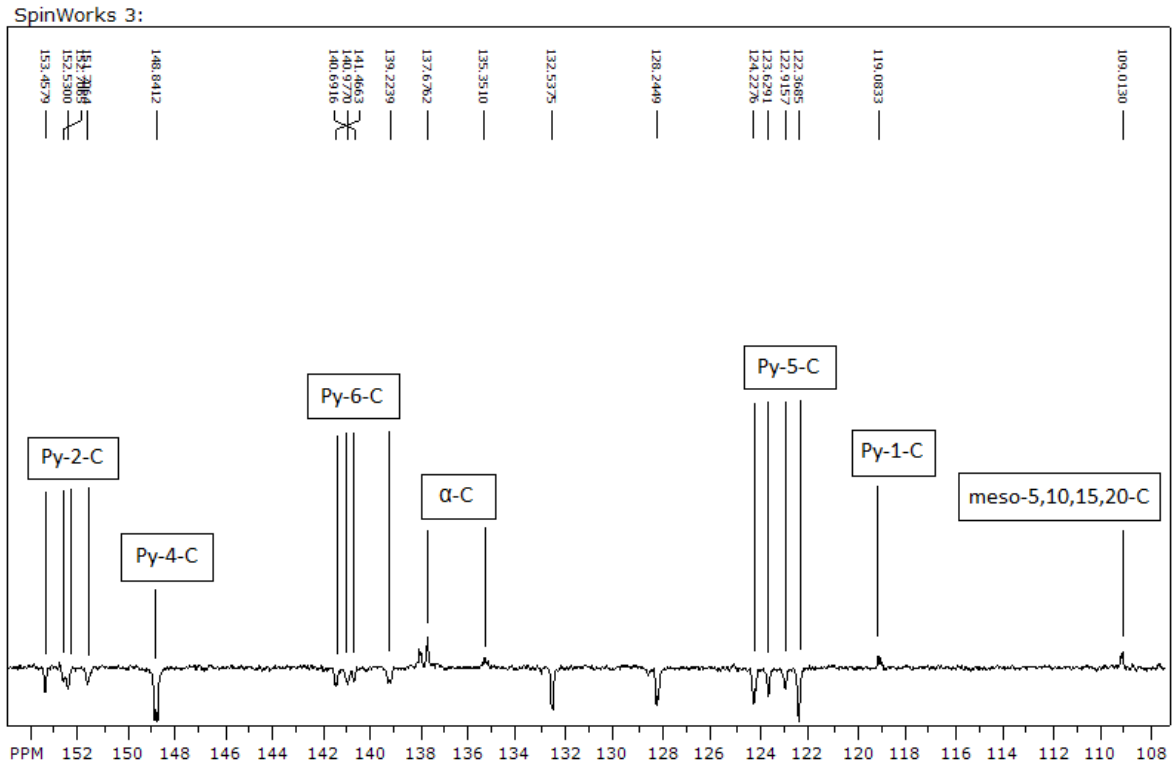
Slika 10. Aromatski dio ^{1}H NMR spektra monocikloadukta **3**



Slika 11. Dio ^{1}H NMR spektra s protonima koji pripadaju pirolidinskom prstenu monocikloadukta **3**

U ^{13}C spektru porfirina **1** prisutno je sedam signala koji odgovaraju ugljicima ovog simetričnog porfirina [27]. Nakon cikloadicije, gdje je nastao monocikloadukt **3**, broj signala u ^{13}C NMR spektru se znatno povećao zbog gubitka simetrije u strukturi. Ugljici piridilnog prstena na pozicijama 5, 6 i 2 imaju po četiri signala u spektru (Slika 12) zbog različite udaljenosti od novonastalog pirolidinskog prstena. Tri signala u spektru odgovaraju ugljicima pirolidinskog prstena. Ugljici na β-pozicijama koji su spojeni s pirolidinskim prstenom (C-2,3) imaju signal na 52.7 ppm, a ugljici unutar pirolidinskog prstena (CH_2) imaju signale na 64.0 i 64.3 ppm. Signali ugljika pirolidinskog prstena u spektru *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirin i TPP-a imaju vrlo slične kemijske pomake [26]. Ugljik CH_3 skupine na pirolidinskom prstenu ima signal u spektru na 41.1 ppm. Uobičajeno je da u ^{13}C NMR spektrima simetričnih *meso*-tetraarilporfirina signali ugljika na β-pozicijama nisu prisutni ili su jako prošireni što se događa zbog tautomerije u porfirinima [28]. Na 128.2 i 132.5 ppm su prisutni jaki signali

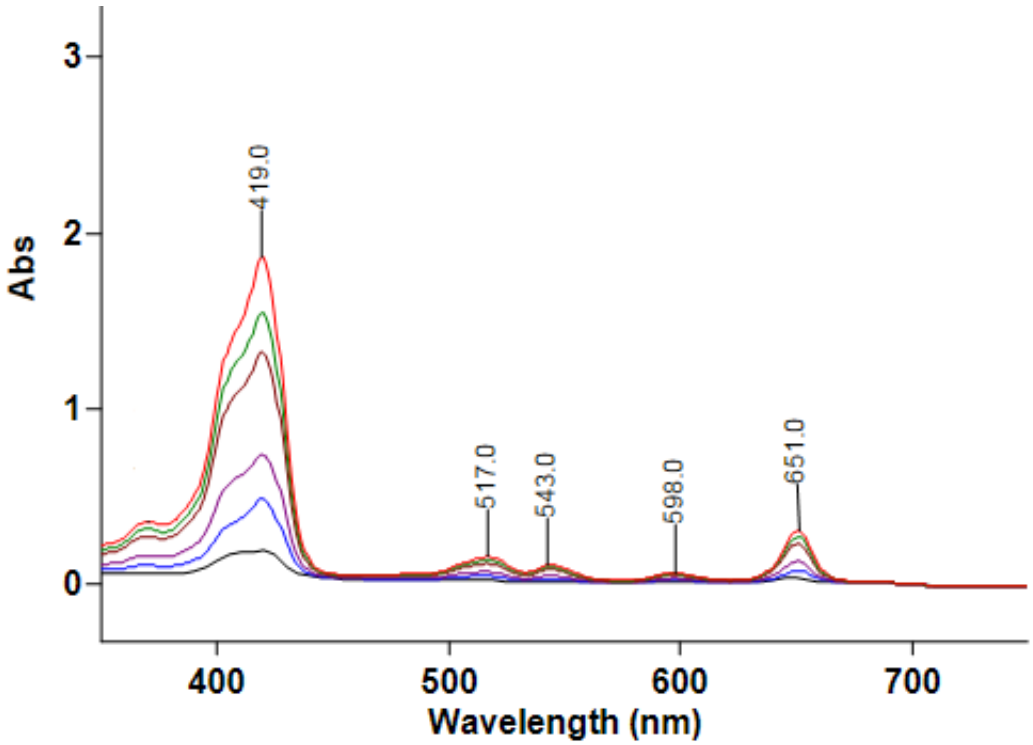
koji bi mogli odgovarati signalima ugljika na β-pozicijama jer struktura monocikloadukta **3** više nije simetrična. Prisutnost pirolidinskog prstena u strukturi monocikloadukta **3** bi mogla imati utjecaj na transfer unutarnjih N-H protona i smanjenu tautomeriju tako da bi signali navedenih ugljika mogli biti vidljivi u spektru, ali zabilježena je tautomerija i u cikloaduktima porfirina koji su slobodne baze [29]. Za konačnu potvrdu odgovaraju li ovi signali β-ugljicima potrebne su dodatne NMR analize (npr. HMQC, skraćeno od eng. Heteronuclear Multiple Quantum Coherence).



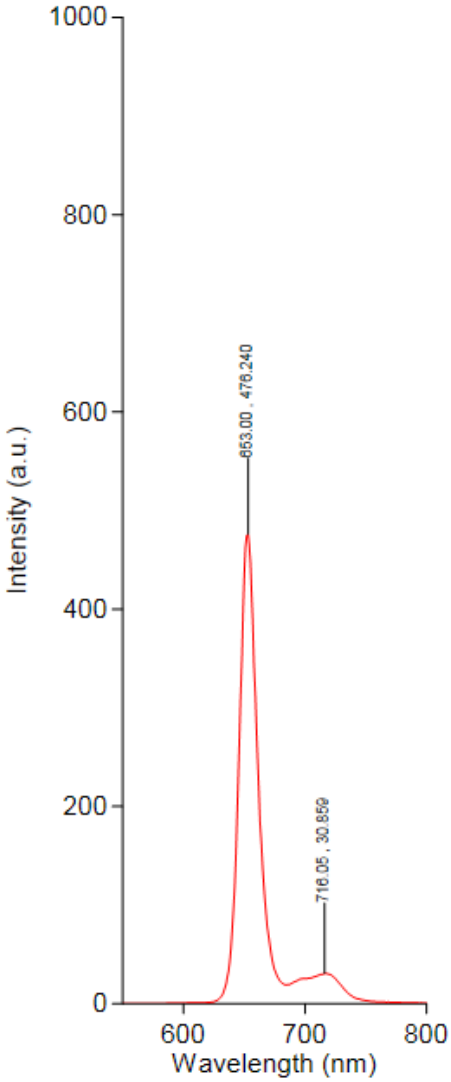
Slika 12. Dio ^{13}C NMR spektra monocikloadukta **3**

UV-vis spektar monocikoadukta **3** (Slika 13) snimljen u diklormetanu potvrđuje da je došlo do cikloadicije, odnosno da je došlo do promjene u strukturi početnog simetričnog porfirina. Porfirin **3** kao i simetrični porfirin **1** ima karakterističan apsorpcijski spektar porfirina, Soretovu vrpcu i četiri Q vrpce. Soretova vrpca pokazuje maksimu pri 419 nm. Razlika u odnosu na početni porfirin **1** se uočava u pomaku Q vrpci prema većim valnim

duljinama. Još veća razlika se uočava u apsorbanci kod Q vrpce s najvećom valnom duljinom. Vrpca I ima pik na 651 nm i ima veću apsorbancu od ostalih Q vrpci što je obrnuto u apsorpcijskom spektru početnog porfirina. Monocikloadukt *meso*-tetrakis(pentafluorofenil)porfirina ima sličan apsorpcijski spektar karakterističan za klorine na 652 nm [26]. Početni simetrični porfirin **1**, u fluorescencijskom spektru, pri ekscitaciji na 417 nm ima dva emisijska pika. Pik većeg intenziteta je na 649 nm, dok je pik slabijeg intenziteta na 715 nm te odgovara podacima u literaturi [24]. Za razliku od simetričnog početnog porfirina **1**, monocikloadukt **3** u fluorescencijskom spektru pri ekscitaciji na 419 nm ima jedan emisijski pik znatno većeg intenziteta na 653 nm od drugog koji je na 716 nm (Slika 14).



Slika 13. Apsorpcijski spektar monockloadukta **3** u diklormetanu pri razrjeđenjima nepoznatih koncentracija



Slika 14. Fluorescencijski spektar monocikloadukta **3** nepoznate koncentracije u diklormetanu pri ekscitaciji na 419 nm

5. Zaključak

U ovom radu provedene su reakcije 1,3-dipolarne cikloadicije na porfirinima. Adler-Longo metodom su sintetizirani 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirin i 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirin. Reakcijom 1,3-dipolarne cikloadicije na 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirin dobiven je monocikloadukt **3**. Reakcija je provedena konvencionalnim putem, a azometinski ilid je generiran iz paraformaldehida i sarkozina. Struktura novosintetiziranog monocikloadukta je potvrđena NMR spektroskopijom. Iz ^{1}H NMR spektra je vidljivo da su kemijski pomaci protona piridilnog prstena pomaknuti prema višim vrijednostima. Također, razlikuju se tri signala protona na β-pozicijama koji su rezultat asimetrične strukture zbog uvođenja pirolidinskog prstena. Monocikloadukt je okarakteriziran apsorpcijskim i fluorescencijskim spektrima. Dobiveni monocikloadukt ima apsorpcijski spektar karakterističan za klorine, Q vrpce su pomaknute prema većim valnim duljinama, a vrpca I ima veću apsorbancu. Zbog promjene u strukturi početnog porfirina, odnosno gubitka simetrije, u fluorescencijskom spektru su prisutna dva pika značajno različitih intenziteta. Pik većeg intenziteta je na 653 nm, dok je pik slabijeg intenziteta na 716 nm.

Produkti dobiveni u reakcijama 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirina i azometinskih ilida generiranih iz sarkozina i parformaldehida te iz sarkozina i benzaldehida uz trietilamin provedenih konvencionalnim putem, nisu izolirani kao čiste frakcije. Također, produkti dobiveni sintezom uz mikrovalno ozračivanje iz istog porfirina i istih azometinskih ilida su sadržavali nečistoće. U reakcijama 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirina i oba prethodno opisana azometinska ilida provedenih konvencionalnim putem i uz mikrovalno ozračivanje dobiveni su produkti koji kao i u prethodnim reakcijama nisu izolirani kao čiste frakcije, čak niti nakon ponovljenih pročišćavanja. Stoga nije bilo moguće odrediti spektroskopska svojstva dobivenih produkata.

5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirin slabo reagira s azometinskim ilidom generiranim iz sarkozina i paraformaldehida u reakciji 1,3-dipolarne cikloadicije što se vidi iz malog iskorištenja reakcije kojom je dobiven monocikloadukt **3**. Reakcijama 5,10,15,20-tetrakis(3-piridil)porfirina i 5-(4-acetamidofenil)-10,15,20-tris(3-piridil)porfirina s azometinskim ilidima generiranih iz sarkozina i paraformaldehida te sarkozina i benzaldehida u toluenu i DMF-u nastali su produkti koji se nisu uspjeli dovoljno pročistiti. Mase izoliranih produkata iako ne dovoljno pročišćenih su male u odnosu na mase reaktanata s kojima se krenulo u reakciju, uz to niti u jednoj reakciji početni porfirini nisu u potpunosti izreagirali te je većina porfirina s kojima se krenulo u reakciju ostala nepromijenjena što upućuje na njihovu slabu reaktivnost u reakciji 1,3-dipolarne cikloadicije s prethodno navedenim azometinskim ilidima. Zbog nedovoljno pročišćenih produkata i nemogućnosti određivanja iskorištenja reakcija nije moguće odrediti razliku u reaktivnosti asimetričnog porfirina u odnosu na simetrični porfirin.

6. Literatura

[1] L. R. Milgrom, »What porphyrins are and what they do,« u *The colours of life: an introduction to the chemisty of porphyrins and related compounds*, Oxford University Press, 1997, pp. 1-22.

[2] J. S. Lindsey, I. C. Schreiman, H. C. Hsu, P. C. Kearney i A. M. Marguerettaz, »Rothemund and Adler-Longo Reactions Revisited: Synthesis of Tetraphenylporphyrins under Equilibrium Conditions,« *Journal of Organic Chemistry,* pp. 827-836, Srpanj 1987..

[3] L. R. Milgrom, »How do they do it?—Making oxygen,« u *The colours of life: an introduction to the chemisty of porphyrins and related compounds*, Oxford University Press, 1997, pp. 65-111.

[4] L. K. Blusch, »General Introduction,« u *The Siamese-Twin Porphyrin and Its Copper and Nickel Complexes: A Non-Innocent Twist*, Springer International Publishing, 2013., pp. 1-21.

[5] R. Giovannetti, »The Use of Spectrophotometry UV-Vis for the Study of Porphyrins,« u *Macro to Nano Spectroscopy*, InTech, 2012., pp. 87-108.

[6] R. I. Y. Quiroz-Segoviano, I. N. Serratos, F. Rojas-González, S. R. Tello-Solís, R. Sosa-Fonseca, O. Medina-Juárez, C. Menchaca-Campos i M. A. García-Sánchez, »On Tuning the Fluorescence Emission of Porphyrin Free Bases Bonded to the Pore Walls of Organo-Modified Silica,« *Molecules,* pp. 2261-2285, 2014.

[7] L. B. Josefsen i R. W. Boyle, »Photodynamic Therapy and the Development of Metal-Based Photosensitisers,« *Metal-Based Drugs,* pp. 1-23, 2008.

[8] I. Coldham i R. Hufton, »Intramolecular Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides,« *Chemical Reviews,* pp. 2765-2810, 2005.

[9] R. Huisgen, »The Concerted Nature of 1,3-Dipolar Cycloadditions and the Question of Diradical Intermediates',« *Journal of Organic Chemistry,* pp. 403-419, 1976..

[10] R. Huisgen, »1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future,« *Angewandte Chemie International Edition in English,* pp. 565-598, 1963..

[11] M. Shankar Singh, S. Chowdhury i S. Koley, »Progress in 1,3-dipolar cycloadditions in the recent decade: an update to strategic development towards the arsenal of organic synthesis,« *Tetrahedron,* pp. 1603-1644, 2016.

[12] R. Huisgen, »Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolr Cycloadditions,« *Angewandte Chemie International Edition in English,* pp. 633-645, 1963.

[13] J. A. S. Cavaleiro, M. G. P. M. S. Neves i A. C. Tomé, »Cycloaddition reactions of porphyrins,« *Arkivoc,* pp. 107-130, 2003.

[14] X. Li, Z. Zhuang, Y. Li, H. Liu, S. Wang i D. Zhu, »Synthesis of isoxazoline-fused chlorins and bacteriochlorins by 1,3-dipolar cycloaddition reaction of porphyrin with nitrile oxide,« *Tetrahedron Letters,* pp. 1555-1559, 2005.

[15] A. M. G. Silva, P. S. S. Lacerda, A. C. Tomé, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, E. A. Makarova i E. A. Lukyantes, »Porphyrins in 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions. Synthesis of New Porphyrin−Chlorin and Porphyrin−Tetraazachlorin Dyads,« *Journal of Organic Chemistry,* pp. 8352-8356, 2006..

[16] M. Pineiro i T. M. V. D. Pinho e Melo, »Microwave-Assisted 1,3-Dipolar Cycloaddition: an Eco-Friendly Approach to Five-Membered Heterocycles,« *European Journal of Organic Chemistry,* pp. 5287-5307, 2009..

[17] M. J. Collins, »Introduction to Microwave Chemistry,« u *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, 2002, pp. 11-27.

[18] D. Gangrade, S. D. Lad i A. L. Mehta, »Overview on microwave synthesis – Important tool for green Chemistry,« *International Journal of Research in Pharmacy and Science,* pp. 37-42, 2015.

[19] B. L. Hayes, »Solvents,« u *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, 2002., pp. 29-74.

[20] B. L. Hayes, »Chemical Reactions in the Presence or Absence of Solvent,« u *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, 2002., pp. 77-93.

[21] G. Bashiardes, I. Safir, A. S. Mohamed, F. Barbot i J. Laduranty, »Microwave-Assisted [3 + 2] Cycloadditions of Azomethine Ylides,« *Organic Letters,* pp. 4915-4918, 2003.

[22] M. Pineiro, »Microwave-Assisted Synthesis and Reactivity of Porphyrins,« *Current Organic Synthesis,* pp. 89-109, 2014..

[23] A. L. A. M. P. Petit i M. Momenteaub, »Microwave Irradiation in Dry Media: A New and Easy Method for Synthesis of Tetrapyrrolic Compounds,« *Synthetic Communications,* pp. 1137-1142, 1992..

[24] N. Malatesti, A. Harej, S. Kraljević Pavelić, M. Lončarić, H. Zorc, K. Wittine, U. Andjelković i D. Josic, »Synthesis, characterisation and in vitro investigation of photodynamic activity of 5-(4-octadecanamidophenyl)-10,15,20-tris(N -methylpyridinium-3-yl)porphyrin trichloride on HeLa cells using low light fluence rate,« *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy,* pp. 115-126, 2016.

[25] H. Lin, X. Chen, Y. Wu, S. Tong, S. Hu, J. Yu i Y. Yan, »Preparation of Single Substituted Phenyl Porphyrins Form Meso-Tetraphenyl Porphyrin-Synthetic Example from Symmetric Porphyrin into Asymmetric Porphyrins,« *Open Journal of Inorganic Chemistry,* pp. 21-27, 2018.

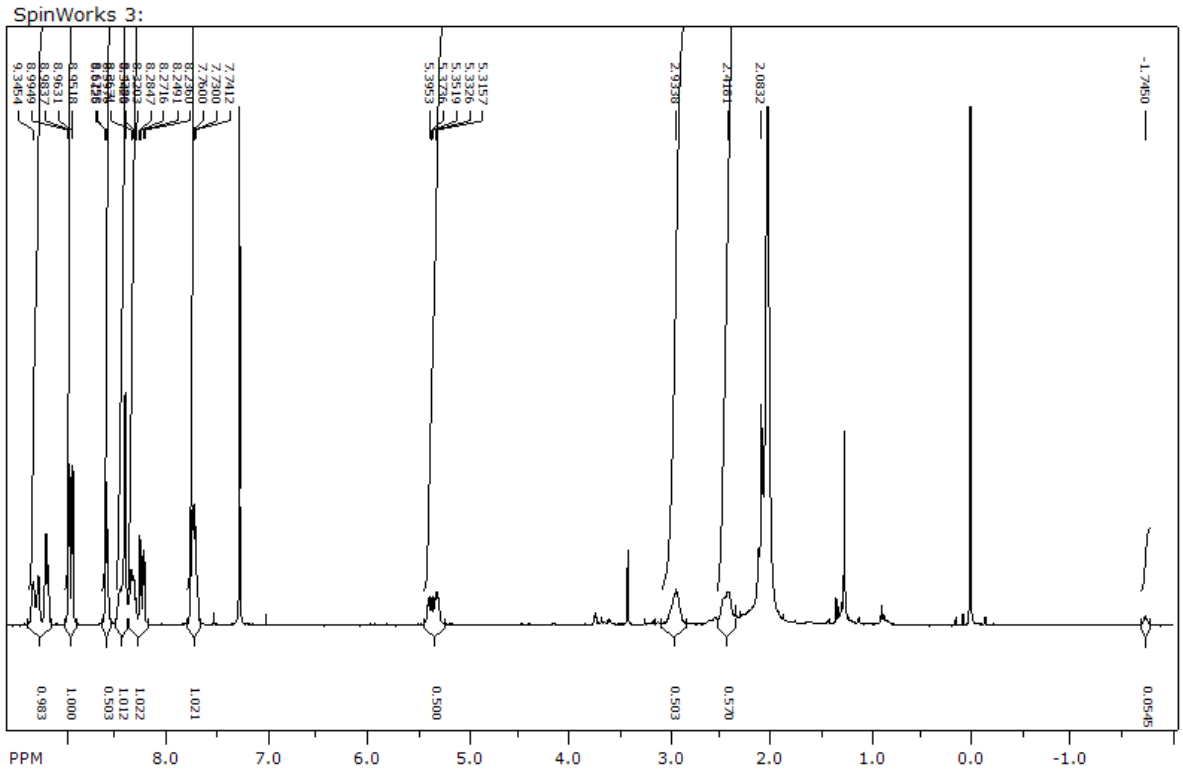
[26] A. M. G. Silva, A. C. Tome´, M. G. P. M. S. Neves, A. M. S. Silva i J. A. S. Cavaleiro, »1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Porphyrins with Azomethine Ylides,« *The Journal of Organic Chemistry,* pp. 2306-2314, 2004..

[27] A. Pozzoli, »New water-soluble porphyrins for oxigen sensing in protein-based meterials,« 2018. [Mrežno]. Available: http://researchonline.ljmu.ac.uk/8868/1/2018PozzoliPhD.pdf. [Pokušaj pristupa listopad 2018].

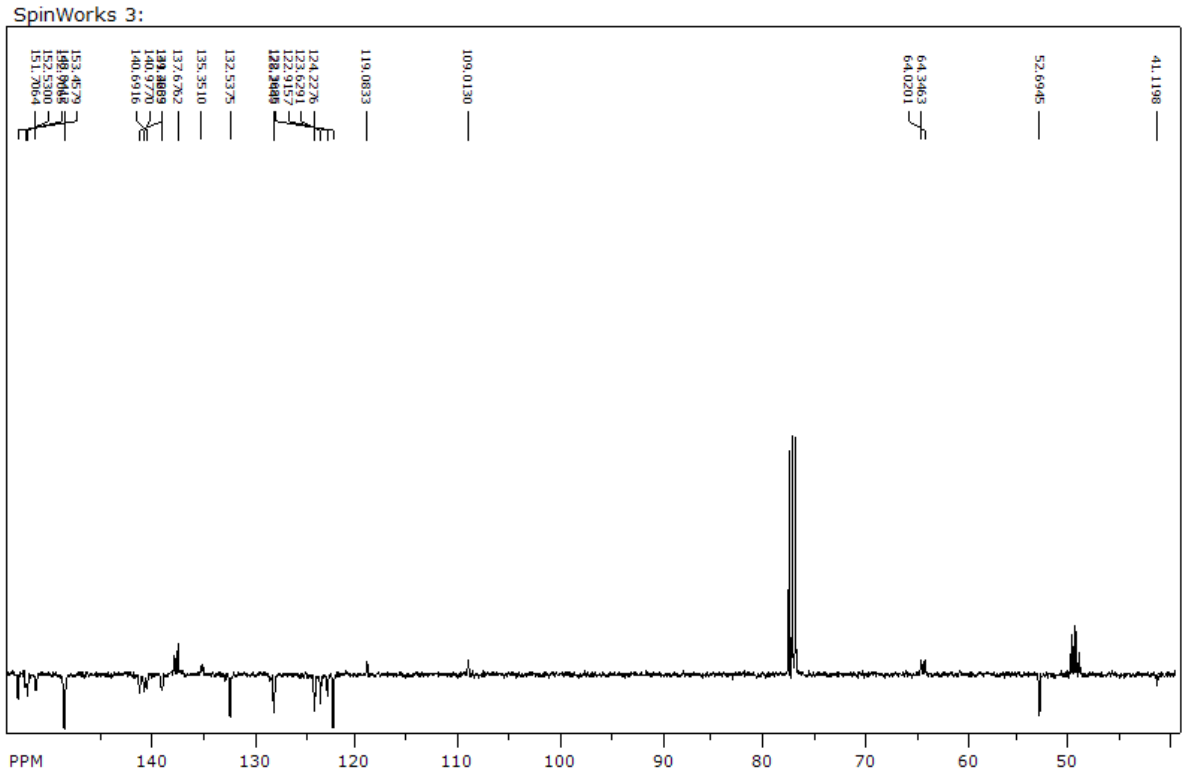
[28] P. Şen, C. Hirel, C. Andraud, C. Aronica, Y. Bretonnière, A. Mohammed, H. Ågren, B. Minaev, V. Minaeva, G. Baryshnikov, H.-H. Lee, J. Duboisset i M. Lindgren, »Fluorescence and FTIR Spectra Analysis of Trans-A2B2-Substituted Di- and Tetra-Phenyl Porphyrins,« *Materials,* pp. 4446-4475, 2010.

[29] E. A. Ermilov, B. Büge, S. Jasinski, N. Jux i B. Röder, »Spectroscopic study of NH-tautomerism in novel cycloketo-tetraphenylporphyrins,« *The Journal of Chemical Physics,* p. 134509, 2009.

7. Prilozi



Prilog 1. ^{1}H NMR spektar monocikloadukta **3**



Prilog 2. ^{13}C NMR spektar monocikloadukta **3**

8. Životopis

OSOBNE INFORMACIJE

Magdalena Vincetić

+385917281640

magdalena.vincetic1@gmail.com

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

2016.–danas — **Sveučilišni diplomski studij "Medicinska kemija"**
Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju, Rijeka (Hrvatska)

07/2016. — **Stručna praksa**
Jadran Galenski laboratorij d.d.
-proizvodnja polučvrstih farmaceutskih oblika.

2013.–2016. — **Sveučilišni preddiplomski studij "Biotehnologija i istraživanje lijekova"**
Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju, Rijeka (Hrvatska)

2009.–2013. — **Opća gimnazija**
Gimnazija Nova Gradiška, Nova Gradiška (Hrvatska)

OSOBNE VJEŠTINE

Materinski jezik: hrvatski

Strani jezici

	RAZUMIJEVANJE		GOVOR		PISANJE
	Slušanje	Čitanje	Govorna interakcija	Govorna produkcija	
engleski	C2	C2	C1	C2	C1
njemački	B1	B1	B1	A2	B1

Stupnjevi: A1 i A2: Početnik - B1 i B2: Samostalni korisnik - C1 i C2: Iskusni korisnik
Zajednički europski referentni okvir za jezike

Komunikacijske vještine: Dobre komunikacijske vještine i timski rad stečeni tijekom studentskih seminara.

Digitalne vještine

SAMOPROCJENA				
Obrada informacija	Komunikacija	Stvaranje sadržaja	Sigurnost	Rješavanje problema
Samostalni korisnik	Samostalni korisnik	Samostalni korisnik	Samostalni korisnik	Samostalni korisnik

Digitalne vještine - Tablica za samoprocjenu

-korisnik programa Microsoft Office paketa (Word, PowerPoint, Excel, Outlook).
-rad u programima PyMOL, Chimera, VMD, Avogadro

Volonter na Danu otvorenih vrata (Odjel za biotehnologiju, Sveučilište u Rijeci, 2014.-2016.)