

# Sinteza novih derivata benzaldehida Pd-kataliziranim reakcijama

---

Ribičić, Karla

Undergraduate thesis / Završni rad

2018

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:464285>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-21**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE**  
**SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ**

**Karla Ribičić**

# **ZAVRŠNI RAD**

**Zagreb, rujan 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I  
TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ**

Karla Ribičić

**SINTEZA NOVIH DERIVATA BENZALDEHIDA Pd-  
KATALIZIRANIM REAKCIJAMA**

**ZAVRŠNI RAD**

Voditelj rada: izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević

**Članovi ispitnog povjerenstva:**

1. izv. prof. dr. sc. Tatjana Gazivoda Kraljević
2. dr. sc. Lidija Furač, viši predavač
3. dr. sc. Nataša Perin, poslijedoktorandica

**Zagreb, rujan 2018.**

## **ZAHVALE**

*Zahvaljujem se mentorici izv. prof. dr.sc. Tatjani Gazivoda Kraljević na predloženoj temi, korisnim savjetima i stručnom vodstvu prilikom izrade rada.*

*Zahvaljujem se mag. appl. chem, Ivani Sokol na strpljenju, velikoj ljubaznosti i brizi tokom izođenja eksperimentalnog djela i pisanju rada.*

*Hvala svim članovima Zavoda za Organsku kemiju na ugodnoj radnoj atmosferi i kolegijalnosti.*

*Na kraju bih se zahvalila svojoj obitelji i prijateljima, posebice najboljem prijatelju Filipu Čerepinku.*

# SAŽETAK

U ovom radu opisana je sinteza i strukturna karakterizacija alkiniranih derivata benzaldehida i salicilaldehida. Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-klorbenzaldehida s heptinom i 4-tolilacetenom uz  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  kao katalizator sintetizirani su 5-alkinirani derivati benzaldehida **1** i **2**. 2-hidroksi-5-(4-fenilbutinil)benzaldehyd (**3**) je pripremljen Sonogashira-inom reakcijom 5-bromsalicilaldehida i 4-fenilbutina kataliziranom  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ . Sonogashira-inom reakcijom 5-brom-2-hidroksibenzaldehyda i 4-metoksifenilacetilena uz  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$  kao katalizator je sintetiziran 5-(4-metoksifenil)etinil)salicilaldehid (**5**) dok spojevi **4**, **6** i **7** pri istim reakcijskim uvjetima nisu dobiveni. Strukture novosintetiziranih spojeva potvrđene su spektroskopijom  $^1\text{H-NMR}$ .

Ključne riječi: benzaldehid, salicilaldehid, paladijem katalizirane reakcije, Sonogashira-ina reakcija

## SUMMARY

This paper describes synthesis and structural characterization of alkynated benzaldehyde. Sonogashira cross-coupling reaction of 4-chlorobenzaldehyde with heptyne or 4-tolylacetylene catalysed by  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  gave 5-alkynated benzaldehyde derivatives **1** i **2**. 2-hydroxy-5-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzaldehyde (**3**) was prepared by Sonogashira reaction of 5-bromosalicylaldehyde and 4-phenylbutyne catalysed by  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ . Sonogashira reaction of 5-bromo-2-hydroxybenzaldehyde and 4-methoxyphenylacetylene in the presence of  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$  as catalyst, 5-(4-methoxyphenyl)ethynyl)salicylaldehyde (**5**) was prepared, while in the same reaction conditions compounds **4**, **6** and **7** were not obtained. Structures of novel compounds were determined by  $^1\text{H-NMR}$  spectroscopy.

Key words: benzaldehyde, salicylaldehyde, palladium catalysed reactions, Sonogashira reaction

## SADRŽAJ:

1. UVOD.....	7
2. OPĆI DIO	
2.1. Benzaldehid i njegovi derivati.....	10
2.1.1. Kemija benzaldehida.....	12
2.1.2. Dobivanje benzaldehida.....	15
2.1.3. Alkinirani derivati benzaldehida.....	17
2.1.4. Biološka aktivnost derivata benzaldehida.....	17
2.2. Salicilaldehidi i njegovi derivati.....	19
2.2.1. Kemija salicilaldehida.....	21
2.2.2. Dobivanje salicilaldehida.....	22
2.2.3. Alkinirani derivati salicilaldehida.....	24
2.2.4. Biološka aktivnost derivata salicilaldehida.....	25
2.3. Paladijem katalizirane reakcije.....	26
2.3.1. Sonogashira-ina reakcija.....	29
3. EKSPERIMENTALNI DIO	
3.1. Opće napomene.....	33
3.2. Sinteze spojeva.....	34
4. REZULTATI I RASPRAVA	
4.1. Sinteze spojeva i strukturna karakterizacija spojeva <sup>1</sup> H-NMR spektroskopijom..	37
5. ZAKLJUČCI.....	42
6. LITERATURA.....	44
7. ŽIVOTOPIS.....	46

## **1. UVOD**



Medicinska kemija bavi se dizajniranjem, optimiranjem i razvojem kemijskih spojeva koji bi se mogli koristiti kao lijekovi. Bavi se sintezom biološki aktivnih molekula i istraživanjem njihovih interakcija s biološkim metaama kako bi se razumjela učinkovitost lijeka, njegov metabolizam i nuspojave.<sup>1</sup> Medicinska kemija povezuje kemiju, posebice sintetsku organsku kemiju i farmakologiju, te razna biološka područja, koja uključuju dizajn, kemijsku sintezu i razvoj farmaceutskih sredstava (lijekova). Spojevi koji se koriste u medicinskim primjenama su najčešće mali organski spojevi koji se nazivaju „hitovima“, a mogu proizaći iz ponovnog ispitivanja bioloških učinaka postojećih lijekova ili prirodnih produkata. Neki anorganski i organometalni spojevi također se koriste kao lijekovi.

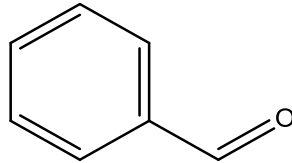
Dizajn lijekova je inovativni proces pronalaženja novih lijekova temeljenih na poznavanju biološke mete. Lijek je najčešće organska mala molekula koja aktivira ili inhibira funkciju biomolekule kao što je protein, koji rezultira terapijskim učinkom na organizam.<sup>2</sup>

Poznavanje interakcije lijeka i mete na koju djeluje od izuzetne je važnosti. Tako primjerice lijek može djelovati na multifunkcionalni enzim. Jedan od takvih proteina je tirozinaza koja sadrži bakar i može katalizirati dvije različite reakcije sinteze melanina, hidroksilaciju monofenola u *o*-difenol i konverziju *o*-difenola u odgovarajući *o*-kinon. Derivati benzaldehida i salicilaldehida su potencijalni inhibitori tirozinaze.<sup>3</sup> Inhibicija tirozinaze mogla bi spriječiti prekomjernu sintezu melanina koja dovodi do karcinoma kože, te može spriječiti nastajanje neuromelanina u ljudskom mozgu koji mogu biti razlog neurotoksičnosti dopamina. Tirozinaza također može doprinijeti neurodegeneraciji povezanoj s Parkinsonovom bolešću.<sup>4</sup> Nedavno je istraživanje pokazalo da su različiti dermatološki poremećaji, kao što su staračke pjege, uzrokovane nakupljanjem prekomjerne razine epidermalne pigmentacije. Tirozinaza je široko rasprostranjena u mikroorganizmima, biljkama i životinjama, a zbog svoje nekontrolirane aktivnosti također izaziva melaniziranje kod životinja i biljaka. Stoga je kontrola aktivnosti tirozinaze značajna u sprječavanju sinteze melanina u voću i povrću te u nakupljanju prekomjerne razine epidermalne pigmentacije kod životinja i ljudi.<sup>5</sup>

## **2. OPĆI DIO**

## 2.1. BENZALDEHID I NJEGOVI DERIVATI

Benzaldehid ( $C_6H_5CHO$ , slika 1) najjednostavniji je i industrijski jedan od najčešće korištenih aromatskih aldehida. Benzaldehid se u prirodi nalazi u obliku glikozida u bademu, marelici, trešnjinoj i breskvinoj sjemenci. Karakteristični benzaldehidni miris ulja gorkih badema nastaje zbog tragova slobodnog benzaldehida koji nastaje hidrolizom glikozid-amigdalina, koji je vrlo reaktivan zbog prisustva aldehidnog vodika, karbonilne skupine i benzenskog prstena u strukturi benzaldehida.



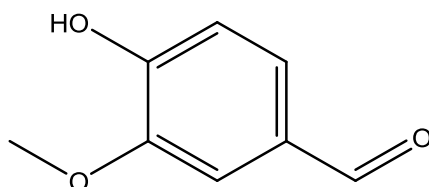
Slika 1. Benzaldehid

Prekomjerno izlaganje benzaldehidnim parama iritira gornje dišne puteve i uzrokuje depresiju središnjeg živčanog sustava uz moguće zatajenje respiratornog sustava. Zbog niske razine samozapaljivosti ( $192^{\circ}C$ ) benzaldehid se može spontano zapaliti kada se natopi u krpe, odjeću ili adsorbiran na aktivni ugljen. Benzaldehid je zbog polarne aldehidne skupine dobro topljiv u vodi.<sup>6,7</sup>

Najvažnija uporaba benzaldehida je u organskoj sintezi, gdje se koristi za pripravu različitih derivata benzaldehida. Koristi se kao repelant protiv plijesni u berbi meda<sup>8</sup>, u kozmetici kao denaturant i u proizvodnji parfema uz najveća koncentraciju 0,5%. Benzaldehid se općenito smatra sigurnim (GRAS) aditivom hrane u Sjedinjenim Državama i prihvaćen je kao aromatična tvar u Europskoj uniji. Budući da se benzaldehid u koži brzo metabolizira do benzojeve kiseline, koja izaziva nuspojave poput iritacije i senzibilizacije kože. Benzaldehid se apsorbira kroz kožu i pluća, distribuira na sve dobro prokrvljene organe, ali se ne akumulira niti u jednom tkivu. Nakon metaboliziranja u benzojevu kiselinu kondenzacijom s glicinom ili glukuronskom kiselinom nastaju konjugati koji se izlučuju u urinu. Akutna toksičnost je slabo zamijećena, a klinička izvješća o alergijama na benzaldehid su rijetka. Eksperimenti provedeni na miševima pokazali su da ni benzaldehid, benzojeva kiselina ni natrijev benzoat ne utječu na reproduktivni ili razvojni sustav. Studija je također pokazala da je prisutnost benzaldehida u krvi od 0,12 ng/ml utječe na smanjenje motoričke aktivnosti u miševa od 44%. Benzaldehid nije uzrokovao mutacije u bakterijskim testovima, ali su zamijećene kromosomske abnormalnosti u stanicama kineskog hrčka i povećane mutacije u

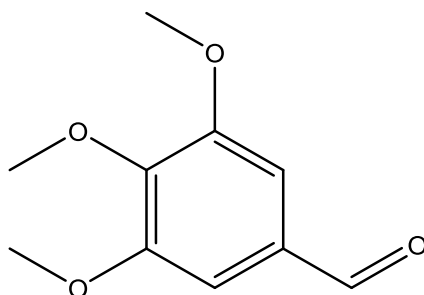
mišjim limfomima. Ispitivanja toksikoloških učinaka benzaldehida pokazala su da nema karcinogenosti kod štakora, ali postoje neki dokazi kancerogenosti kod miševa, dok su neke studije pokazale da benzaldehid može imati antitumorsko djelovanje.<sup>9</sup>

Vanilin (4-hidroksi-3-metoksibenzaldehid, slika 2) je aromatska molekula intenzivnog mirisa, biogenetički važan jer sudjeluje u sintezi fenilpropanoida i drugih fiziološki značajnih molekula poput salicilata. Izvor vanilina je grah ili plod tropskih orhideja vanilije.<sup>10</sup>



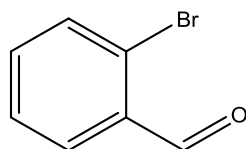
Slika 2. Vanilin

3,4,5-trimetoksibenzaldehid (slika 3) je važna polazna molekula u sintezi farmaceutika, kao što je antibakterijski lijek trimetoprim, a dobiva se bromiranjem vanilina u metanolu. Reakcijom s natrijevim metoksidom u DMF-u u prisutnosti bakrovog klorida, nakon zakiseljavanja, nastaje siringenaldehyd koji se potom metilira s dimetil-sulfatom u prisutnosti  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .<sup>11</sup>



Slika 3. 3,4,5-trimetoksibenzaldehid

2-brom-cikloheksenankarbaldehyd i 2-brombenzaldehyd (slika 4) imaju biološku i medicinsku primjenu te primjenu u industriji materijala. Zadnjih 10 godina istraživanja na kemiji brombenzaldehyda usredotočena su na paladijem katalizirane reakcije poput Heckove, Sonogashirine, Suzukijeve i Ullmanove reakcije.<sup>12</sup>

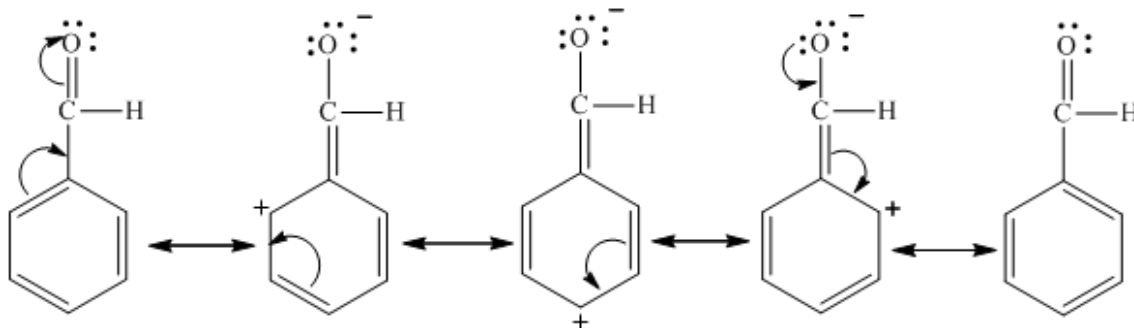


Slika 4. 2-brombenzaldehyd

### 2.1.1. KEMIJA BENZALDEHIDA

Benzaldehid je jednostavan, industrijski važan aromatski aldehid. Dobiva se iz toluena kloriranjem te potom hidrolizom ili oksidacijom zrakom u tekućoj fazi. Oksidacijom toluena zrakom većina je svjetske proizvodnje, iz kojeg se potom daljnjom oksidacijom dobiva benzojeva kiselina. Benzaldehid se koristi kao sintetska aroma, ili kao sirovina u sintezi industrijski važnih derivata kao što su benzilni alkohol, benzoin i benzil amina. Hidrogeniranje benzaldehida do benzilnog alkohola je najraširenija izravna upotreba benzaldehida. Osim toga, benzaldehid je i glavna sirovina u industriji mirisa pri sintezi cinamaldehyda i supstituiranih cinamaldehyda (metil, butil, amil i heksil cinamaldehyd).<sup>6</sup>

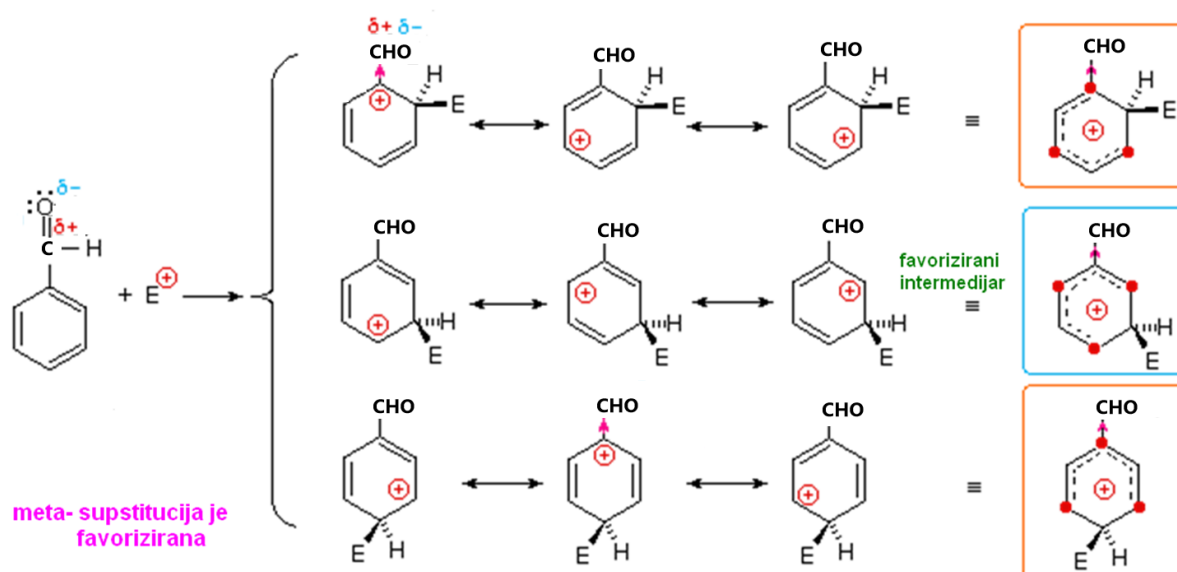
Benzaldehid je aromatska planarna molekula u kojoj su  $\pi$  elektroni delokalizirani među ugljicima u prstenu te aldehidnoj skupini. Dužine veza ugljik-ugljik u benzaldehidu su kraće od tipične duljine jednostrukih veza, ali dulje nego uobičajene duljine dvostruke veze. Benzaldehid je molekula koja se sastoji od šest  $sp^2$  hibridiziranih ugljikovih atoma, na njih pet vezan je po jedan atom vodika, a na šestom je aldehidna skupina. Sve ugljik-ugljik veze su iste duljine i svi kutovi među njima iznose  $120^\circ$ . Svaki  $sp^2$  atom ugljika ima nehibridiziranu p orbitalu okomitu na ravninu prstena i u prstenu je delokaliziranih šest  $\pi$  elektrona, te stoga dolazi ima pet rezonantnih struktura (slika 5) koje benzaldehidu daju stabilnost.



Slika 5. Rezonantne strukture benzaldehida

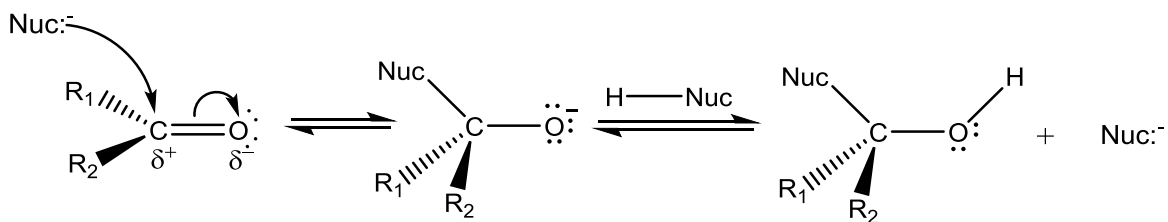
Benzaldehid ne podliježe reakcijama adicije na dvostruku vezu jer bi se pritom izgubila stabilnost uvjetovana rezonancijom. Budući da je aromatski spoj, benzaldehid

podliježe reakcijama elektrofilne aromatske supstitucije (shema 1), ali je slabije reaktivan od benzena budući da je prisutna aldehidna skupina koja deaktivira prvenstveno *orto* i *para* položaj, te su *meta* položaji najreaktivniji. Deaktivacija prstena zbog prisustva karbonilne skupine proizlazi iz rezonantnih struktura. Pozitivno nabijeni ugljik induktivno povlači gustoću elektrona iz aromatskog prstena. Ovaj aromatski prsten je manje bogat elektronima od benzena, pa je deaktiviran prema reakcijama s elektrofilima. U *orto* i *para* supstituciji, ugljikovi atomi nose pozitivni naboj. Kako su elektrofilni također djelomično ili u potpunosti pozitivno nabijeni, tako se odbijaju od pozitivnog naboja na *orto* i *para* ugljicima te dolazi do destabilizacije strukture.



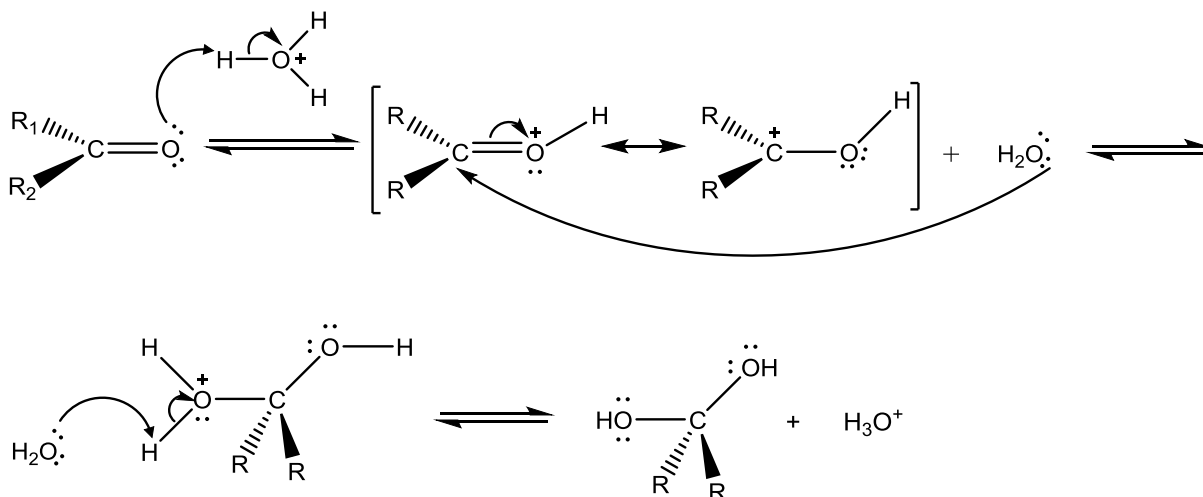
Shema 1. Elektrofilna aromatska supstitucija benzaldehida

Za razliku od elektrofilne aromatske supstitucije, jedna od reakcija alifatskih aldehida je nukleofilna adicija, dakle adicija nukleofila i protona na ugljikov atom povezan kisikom dvostrukom vezom (shema 2). Reaktivnost karbonilne skupine proizlazi iz elektronegativnosti atoma kisika i dobivene polarizacije dvostruke veze ugljik-kisik. Elektrofilni karbonilni ugljikov atom je  $sp^2$  hibridiziran i planaran, pri čemu je omogućen napad na karbonilnu skupinu s obje strane dvostruke veze. Kada neki nukleofil napada elektrofilni ugljikov atom karbonilne skupine, atom ugljika mijenja hibridizaciju iz  $sp^2$  u  $sp^3$ . Elektroni  $\pi$  veze odlaze na atom kisika i nastaje alkosidni anion, a potom se protoniranjem dobiva produkt nukleofilne adicije. To je bazom katalizirana nukleofilna supstitucija. Kao jaki nukleofili mogu poslužiti Grignardovi reagensi koji daju alkohol, hidridni ion iz natrijeva bor hidrida ili cijanidni ioni koji daju cijanohidrin pri čemu dolazi do redukcije karbonilnog ugljika.



Shema 2. Nukleofilna adicija jakog nukleofila na C=O

Slabi nukleofili, kao što su voda i alkoholi, reagiraju s aktiviranim karbonilnim skupinama u kiselokataliziranim uvjetima (shema 3). Karbonilna skupina je slaba baza i može se protonirati u kiseljoj otopini. Karbonilna skupina koja je protonirana (ili povezana s nekim drugim elektrofilom) je snažno elektrofilna, podložna napadu slabog nukleofila. To je kiselokatalizirana nukleofilna adicija.

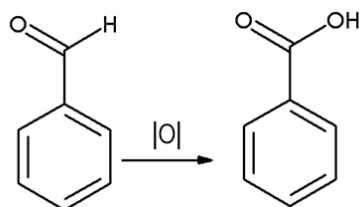


Shema 3. Nukleofilna adicija slabog nukleofila na C=O

U većini slučajeva, aldehidi su reaktivniji od ketona prema nukleofilnim adicijama. Oni reagiraju brže od ketona, a položaj ravnoteže pomaknut je prema produktima više nego kod ketona. Veća reaktivnost aldehida je rezultat elektronskog i steričkog učinka, jer aldehidna skupina ima samo jednu alkilnu skupinu koja donira elektrone, što ju čini elektrofilnijom, pri čemu je karbonilna skupina izloženija nukleofilnom napadu.

Karbonilne skupine podliježu adiciji različitih reagenasa sličnih karbanionu, uključujući Grignardove i organolitijeve spojeve te acetilidne ione. Georg Wittig je 1954. god. otkrio adiciju fosfora, tj. stabiliziranog karbaniona na keton ili aldehyd. Produkt nije alkohol jer intermedijar podliježe eliminaciji do alkena. Zapravo, Wittigova reakcija pretvara karbonilnu skupinu ketona ili aldehida u novu dvostruku vezu gdje prije nije postojala nikakva veza.<sup>7</sup>

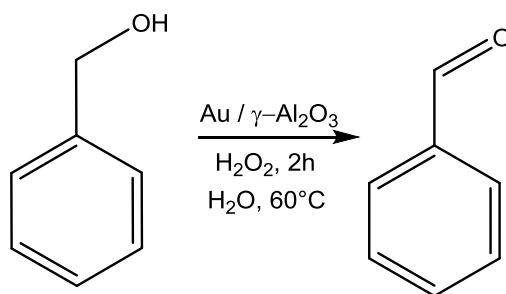
Benzaldehid se može oksidirati do benzojeve kiseline (shema 4), a budući da je vrelište benzojeve kiseline puno veće od benzaldehida, može se pročistiti destilacijom. Benzilni alkohol može se dobiti iz benzaldehida hidrogeniranjem. Reakcijom benzaldehida s bezvodnim natrijevim acetatom i acetanhidridom nastaje cimetna kiselina (shema 4).



Shema 4. Oksidacija benzaldehida

### 2.1.2. DOBIVANJE BENZALDEHIDA

Jedna od metoda za dobivanje benzaldehida je oksidacija benzilnog alkohola u vodi. Voda je za okoliš pogodno zeleno otapalo a koristi se kao medij za zamjenu otrovnih organskih otapala (shema 5). U reakciji se kao oksidans koristi vodikov peroksid uz prisustvo katalizatora nano-Au/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Nanočestice zlata na  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> pripravlja su metodom taloženja i precipitacije.<sup>13</sup>



Shema 5. Dobivanje benzaldehida iz benzilnog alkohola

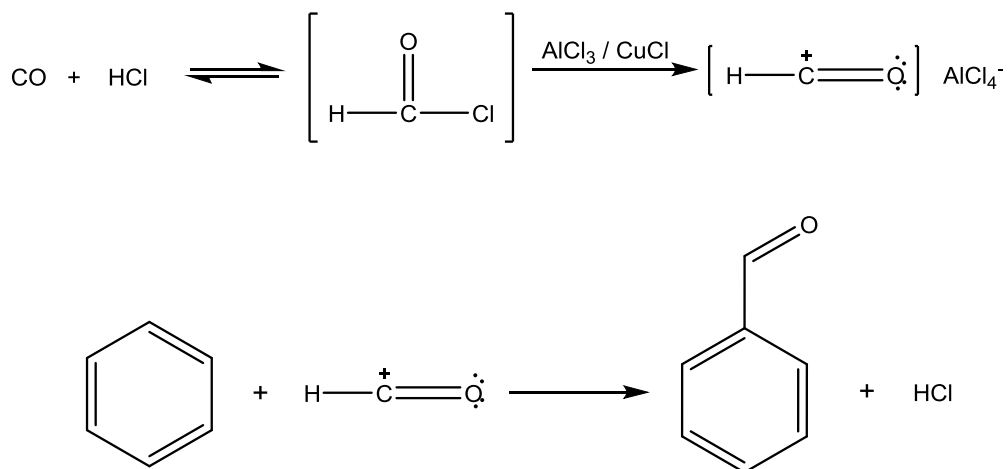
Benzaldehid nastaje i oksidacijom toluena u tekućoj fazi s molekulskim kisikom uz heterogene katalizatore, bakrove binarne metalne okside, od kojih je najučinkovitiji željezov bakreni binarni oksid (Fe/Cu=0,3). U prisutnosti piridina djelomično je spriječena prekomjerna oksidacija benzaldehida u benzojevu kiselinu. Nakon 2h reakcije nastaje benzaldehid u 86% iskorištenju, dok nakon 4 h nastaje benzojeva kiselina u 72% iskorištenju i bez prisutnosti piridina (shema 6).<sup>14</sup>





Shema 6. Dobivanje benzaldehida iz toluena

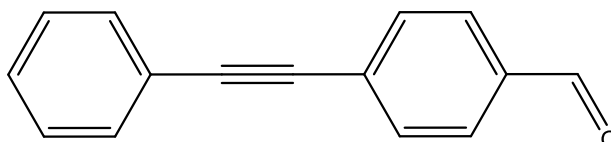
Jedna od metoda sinteze benzaldehida je i Gatterman-Kochova reakcija formiliranja (shema 7). Formilna skupina se ne može uvesti na benzen Friedel-Craftsovim aciliranjem na uobičajeni način, zbog nestabilnosti formil-klorida. Formiliranje se stoga može provesti pod visokim tlakom u smjesi ugljikovog monoksida i HCl uz katalizator koji se sastoji od smjese bakrovog klorida (CuCl) i aluminijevog klorida. U ovoj smjesi nastaje formilni kation koji u reakciji s benzenom daje benzaldehid. Ova se reakcija uvelike koristi za industrijsku sintezu arilnih aldehida.<sup>7</sup>



Shema 7. Gatterman-Kochova sinteza benzaldehida

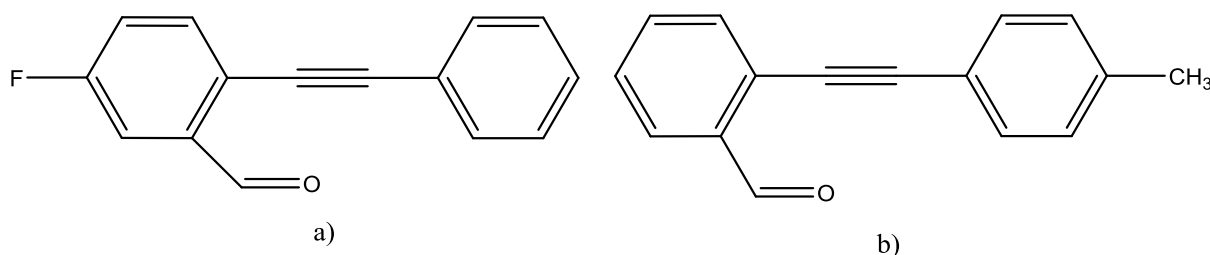
## 2.2. ALKINIRANI DERIVATI BENZALDEHIDA

Alkinirani derivati benzaldehida mogu se pripraviti paladijem kataliziranim reakcijama unakrsnog povezivanja. Tako se primjerice 4-(feniletinil)benzaldehyd (slika 6) sintetizira Sonogashirinom reakcijom benzaldehidnog halida i fenilacetilena. Kao katalizatori mogu se koristiti  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  s tiosemikarbazonom,  $\text{PPh}_3$  i kloridom, te  $\text{Na}_2[\text{PdCl}_4]$  kompleks s bis-tiosemikarbazonom.<sup>15</sup>



Slika 6. 4-(feniletinil)benzaldehyd

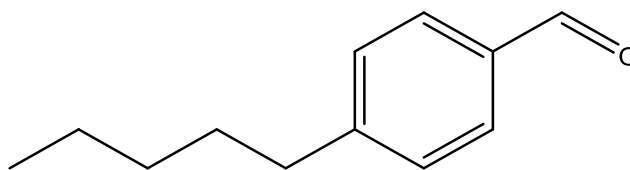
Sonogashirinom reakcijom se iz *o*-brombenzaldehyda mogu prirediti *O*-alkinirani aromatski aldehidi (slika 7) dobiveni u iskorištenju od 42-79%, što ukazuje na toleranciju aldehidne skupine u uvjetima unakrsnog spajanja.<sup>16</sup>



Slika 7. a) 2-(feniletinil)-5-fluorbenzaldehyd i b) 2-(*p*-toliletinil)benzaldehyd

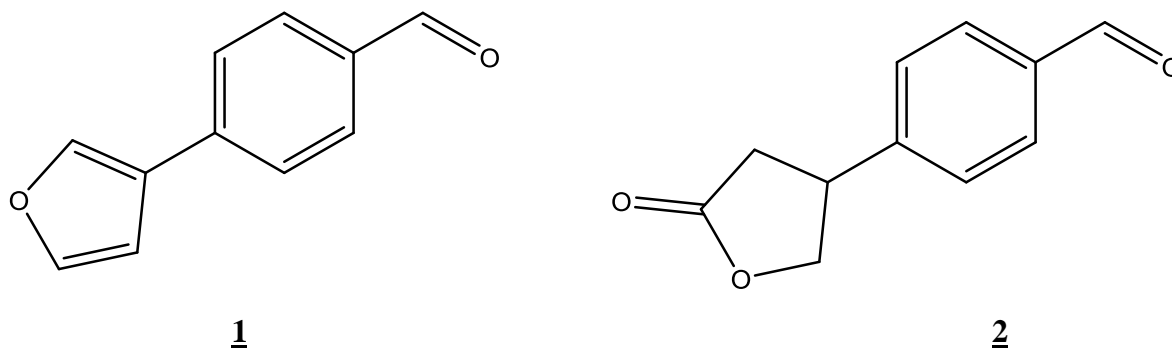
## 2.3. BIOLOŠKA AKTIVNOST DERIVATA BENZALDEHIDA

Istraživanjima je pokazano da su derivati benzaldehida porijeklom iz prirode inhibitori tirozinaze poput 4-pentilbenzaldehyda (slika 8) koji je pokazao inhibitorno djelovanje na aktivnost difenolaze. Tako primjerice 4-supstituirani benzaldehidi mogu djelovati kao uski hidrofobni poklopci na katalitičkom centru tirozinaze.<sup>4</sup>



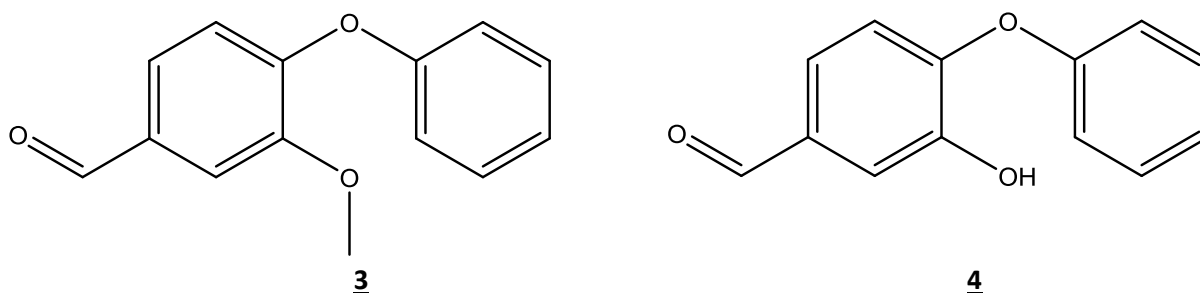
Slika 8. Struktura 4-pentilbenzaldehyda

Iz kulture matrice celuloze *Basidiomycete Sarcodontia crosea* izolirana su dva benzaldehidna derivata (slika 9), 4-(furan-3-il)benzaldehyd (**1**) i 4-(5-oksotetrahidrofuran-3-il)benzaldehyd (**2**) koji pridonose mirisu gljivica. Antifungalna ispitivanja spojeva **1** i **2** pokazala su slabe učinke prema nekoliko fitopatogenih gljivica, dok su se još neučinkovitijima pokazali protiv bakterija u mikrodiluzijskim testovima.<sup>17</sup>



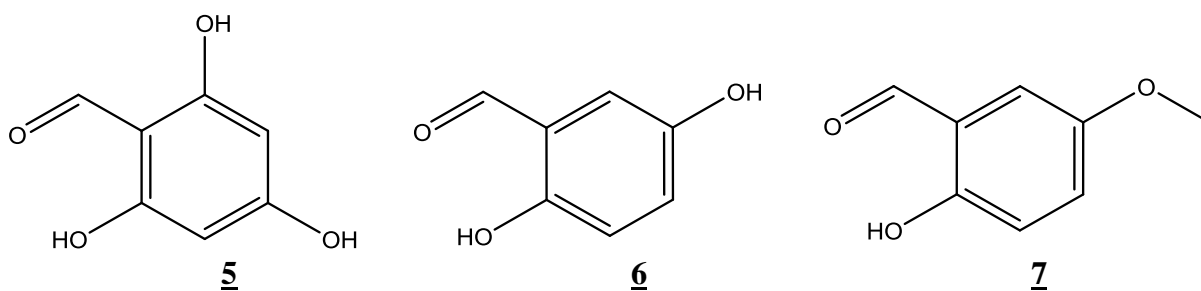
Slika 9. Strukture 4-(furan-3-il)benzaldehyda i 4-(5-oksotetrahidrofuran-3-il)benzaldehyda

Antibiakterijsku aktivnost protiv bakterije *Mycobacterium tuberculosis* koja je glavni uzročnik tuberkuloze pokazali su 3-metoksi-4-fenoksibenzaldehid (**3**) i 3-hidroksi-4-fenoksibenzaldehid (**4**) (slika 10).<sup>18</sup>



Slika 10. Strukture 3-metoksi-4-fenoksibenzaldehida i 3-hidroksi-4-fenoksibenzaldehida

Ispitivanja antibakterijskog djelovanja derivata benzaldehida, benzojeve kiseline i metilnog estera benzojeve kiseline protiv bakterija *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* i *Salmonella enterica* pokazala su da su najaktivnija tri derivata benzaldehida (2,4,6-trihidroksibenzaldehid (**5**), 2,5-dihidroksibenzaldehid (**6**) i 2-hidroksi-5-metoksibenzaldehid (**7**), slika 11) i kandidati su za istraživanja bioloških aktivnosti u hrani ili za dezinfekciju. Također je dokazano da su spojevi s benzaldehidnom skupinom aktivniji od onih s karboksilnom, a najaktivnijima su se pokazali spojevi s tri hidroksilne skupine, a namanje reaktivni oni s jednom hidroksilnom skupinom. Derivati benzaldehida s hidroksilnim skupinama pokazali su se djelotvorniji od onih s metoksi skupinom, bez obzira na položaj supstitucije na benzenskom prstenu.<sup>19</sup>



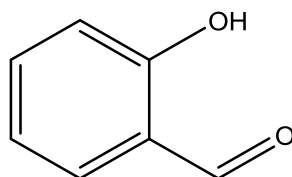
Slika 11. Strukture 2,4,6-trihidroksibenzaldehida, 2,5-dihidroksibenzaldehida i 2-hidroksi-5-metoksibenzaldehida

## 2.4. SALICILALDEHID I NJEGOVI DERIVATI

Salicilaldehid ili 2-hidroksibenzaldehid (slika 12) jedan je od glavnih komponenti koje daju cvjetni miris biljci Angelici. Dvije biljke koje sadrže najviše salicilaldehida su *Angelica archangelica* i *Aangelica silvestris* uz znatne količine  $\alpha$ -pinena.<sup>20</sup>

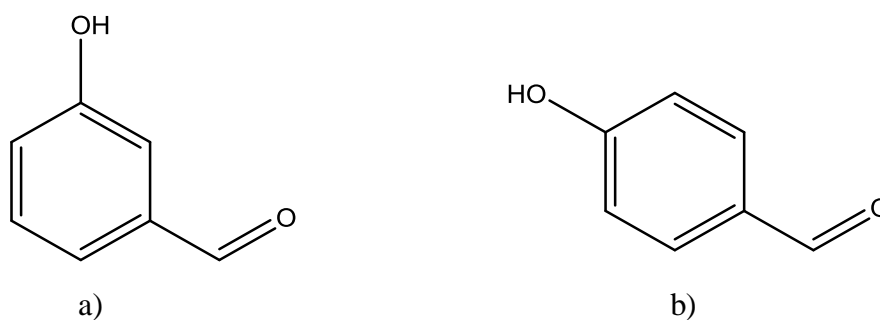
Salicilaldehid je bezbojna do blijedožuta tekućina koja ima miris po gorkim bademima. Slabo je topljiv u vodi te ne reagira sa zrakom niti s vodom.<sup>21</sup> Može se otapati u etanolu i eteru, a jako je dobro topljiv u benzenu i acetonu.<sup>22</sup>

Derivati salicilaldehida su izvrsni prekursori za pripremu važnih klasa organskih spojeva kao što su kumarini, benzofurani, i industrijski korisni ekstrakti.<sup>23</sup> Također, imaju brojne primjene kao intermedijari u kemijskoj industriji. Najveća upotreba salicilaldehida je u proizvodnji kumarina i ekstrakciji bakra. Također je i polazni spoj u sintezi antipiretika aspirina. Primjenjuje se kao derivat salicilaldoksima koji sadrži razgranate alkilne lance za ekstrakciju pri odvajanju bakra u hidrometalurškoj proizvodnji bakra i drugih metala.<sup>24</sup>



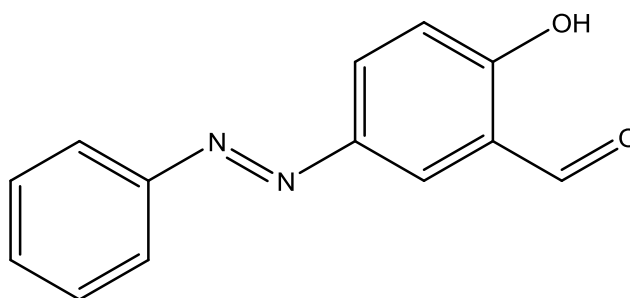
Slika 12. Struktura salicilaldehida

Osim 2-hidroksibenzaldehida, postoje još dva izomera hidroksibenzaldehida, 3-hidroksibenzaldehid i 4-hidroksibenzaldehid.



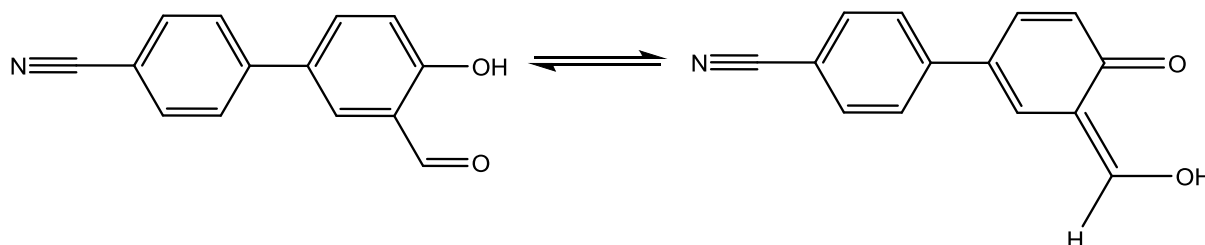
Slika 13. Strukture a) 3-hidroksibenzaldehida i b) 4-hidroksibenzaldehida

5-fenilazosalicilaldehidni derivati (slika 14) koriste se kao intermedijeri u sintezi azo-kromenskih spojeva koji su važni u industriji pigmenata i bojila. Azo bojila su važna zbog njihovih fizikalno-kemijskih značajki poput stabilnosti, optičkih svojstava i njihove široke primjene u kemosenzorima, tekućim kristalima i nanocjevčicama.<sup>25</sup>



Slika 14. Struktura 5-fenilazosalicilaldehida

5-(4-cijanofenil)-2-hidroksibenzaldehid (CN-SA) je derivat salicilaldehida koji u *p*-položaju u odnosu na fenolnu skupinu posjeduje elektron-akceptorski supstituent, te može selektivno prepoznati otapalo koje ga okružuje, sudjelovati u procesu agregacije i stvarati vodikove veze (pod utjecajem promjene pH i dodatka aniona). Podliježe keto-enolnoj tautomeriji te se može upotrijebiti i kao jednostavna sonda za fluorescenciju (slika 15).<sup>26</sup>

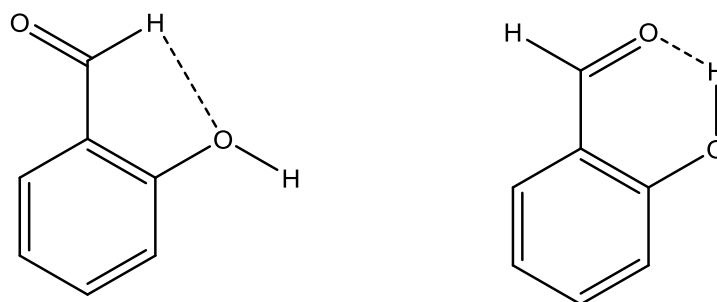


Slika 15. Keto-enolna tautomerija 2-hidroksi-5-(4cijanofenil)-benzaldehyd

### 2.4.1. KEMIJA SALICILALDEHIDA

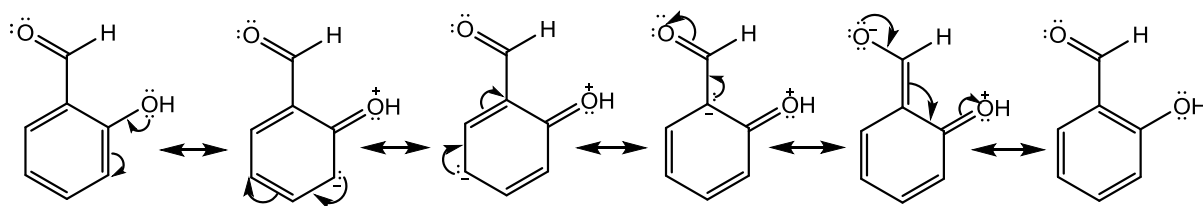
Salicilaldehid sadrži aldehidnu i karboksilnu skupinu vezane u *ortho*-položaju na benzenskom prstenu. Može podleći reakcijama samokondenzacije ili polimerizacije koje su egzotermne i često katalizirane kiselinom. Aldehidi se lako oksidiraju, a produkti su karboksilne kiseline. Zapaljivi i/ili toksični plinovi dobivaju se reakcijom aldehida s azo, diazo spojevima, ditiokarbamatima, nitridima i jakim redukcijskim agensima. Aldehidi mogu reagirati sa zrakom čiji su produkti najprije peroksi kiseline, a na kraju karboksilne kiseline. Ove reakcije autooksidacije su aktivirane pomoću svjetlosti ili katalizirane solima prijelaznih metala i autokatalitičke su. Dodatak stabilizatora, najčešće antioksidansa, usporava autooksidaciju. Reaktivne skupine salicilaldehida su aldehidna i fenolna skupina.<sup>27</sup>

Funkcionalne skupine salicilaldehida međusobno tvore vodikove veze (slika 16). Mogući je položaj skupina tako da kisik iz aldehidne skupine bude u interakciji s fenolnim vodikom ili da vodik iz aldehidne skupine bude u interakciji s fenolnim kisikom.<sup>21</sup>



Slika 16. Vodikove veze unutar molekule salicilaldehida

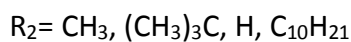
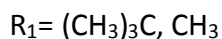
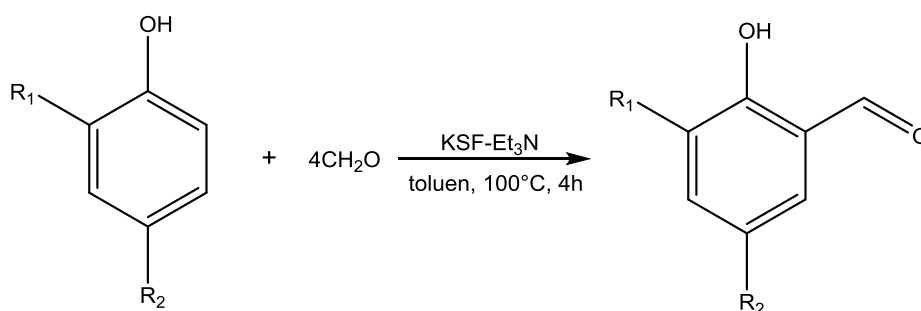
Bazičnost salicilaldehida može se objasniti prisustvom hidroksilne skupine na aromatskom prstenu te karbonilnog supstituenta koji odvlači elektronsku gustoću s benzena, čime se vodik fenolne skupine može lako odcjepiti. Zbog toga salicilaldehid može djelovati kao slaba kiselina, koja ima sličnu  $pK_a$  vrijednost kao karboksilna kiselina. Konjugirana baza salicilaldehida dodatno se stabilizira rezonantnim strukturama (slika 17). Negativni naboj u konjugiranom sustavu može se raspodijeliti preko dva kisika i tri aromatska ugljika. Salicilaldehid može djelovati i kao slaba baza zbog negativnog naboja na aldehidnoj skupini. Negativno nabijeni kisik privlači pozitivno nabijeni proton i time smanjuje kiselost otopine.<sup>28</sup>



Slika 17. Rezonantne strukture salicilaldehida

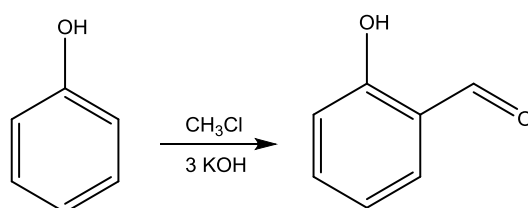
## 2.4.2. DOBIVANJE SALICILALDEHIDA

Salicilaldehyd se pripravlja Oppenauerovom oksidacijom 2-hidroksibenzilnog alkohola iz početnog fenola u ukupnoj konverziji od 50% (shema 8). Prvo se fenol prevede u alkoholni intermedijar, 2-hidroksibenzilni alkohol, a potom se uz stehiometrijsku količinu trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) s obzirom na fenol dobiva salicilaldehyd. Pri ovakvim reakcijskim uvjetima smanjena je kiselost katalizatora čime se sprječavaju reakcije acetaliranja i kondenzacije, te nastaje alkoholni intermedijer 2-hidroksibenzilni alkohol (15%) uz nastajanje salicilaldehida (32%) i metanola. Optimiranjem Oppenauerove oksidacije (2-hidroksibenzilni alkohol  $\rightarrow$  salicilaldehyd) s ekvimolekularnom količinom 2-hidroksibenzilnog alkohola i formaldehida u prisutnosti KSF- $\text{Et}_3\text{N}$  te zagrijavanjem smjese na  $100^\circ\text{C}$  tijekom 5 h salicilaldehyd je dobiven u iskorištenju od 75%. Temeljni uvjet za oksidacijski korak je da  $\text{CH}_2\text{OH}$  skupina koja nosi vodik bude u *ortho*-položaju prema fenolnoj OH skupini. Oppenauerovom oksidacijom 4-hidroksibenzilnog alkohola nastaje smjesa katranskog sastava. Kemijski sastav glinenog katalizatora s  $\text{Et}_3\text{N}$  također utječe na njegovu aktivnost koja utječe na reakcije alkiliranja te na cjelokupnu reakciju.<sup>29</sup>



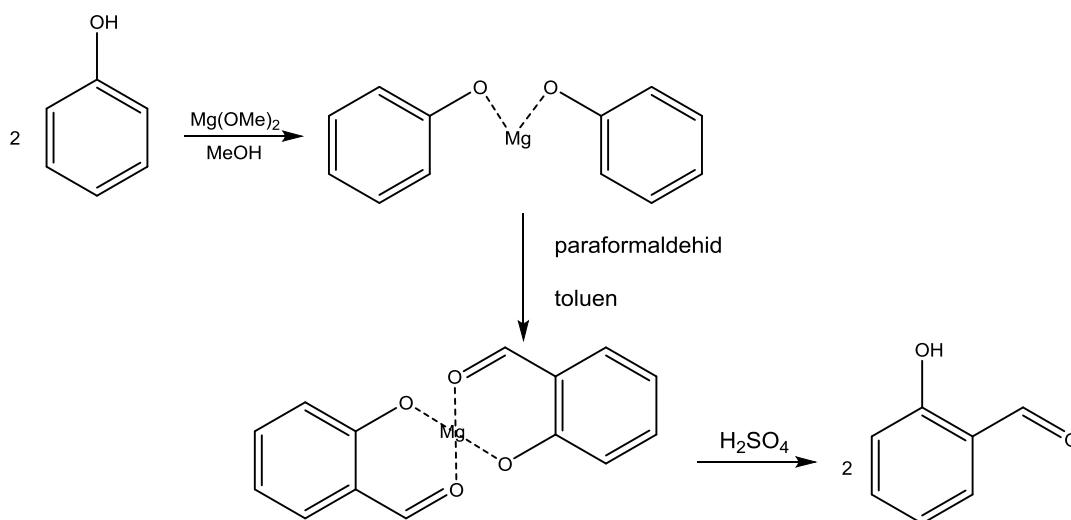
Shema 8. Oppenauer-ova sinteza salicilaldehida

Salicilaldehid se može pripraviti Reimer-Tiemann-ovom reakcijom iz fenola i kloroforma zagrijavanjem s natrijevim ili kalijevim hidroksidom (shema 9).<sup>30</sup> Reakcijom fenola i natrijevog hidroksida otopljenog u vodi i kloroformu na 60-70°C tijekom 1,45 h nastaje 2-hidroksibenzaldehid. Neizreagirani kloroform uklanja se destilacijom s vodenom parom, te se potom reakcijska smjesa zakiseli s razrijeđenom HCl i daljnjom destilacijom s vodenom parom se dobije 2-hidroksibenzaldehid u iskorištenju 35%.<sup>31</sup>



Shema 9. Sinteza benzaldehida Reimer-Tiemannovom reakcijom

2-hidroksibenzaldehid dobiva se još i Levinovom metodom (shema 10). *Ortho*-formiliranje se provodi s paraformaldehidom i magnezijevim bis(fenoksidima) koji se pripremaju iz fenola i magnezijevog metoksida u metanolu kao suotapalu. Za selektivno mono-formiliranje koristi se Levinova metoda, koja uključuje *ortho*-formiliranje uz prisustvo magnezija. Prvo se magnezijev metoksid pripremi reakcijom praha magnezija u metanolu na temperaturi refluksa. Dodatkom magnezijevog metoksida u fenol ili alkilne fenole u metanolu nastaje magnezijev bis(fenoksid) koji zatim reagira s paraformaldehidom u toluenu i u konačnici obradom kiselinom kojom se uklanja magnezij i druge nečistoće nastaje salicilaldehid. Kiseli postupak dobivanja salicilaldehidne magnezijeve soli provodi se kako bi se magnezijevni ioni uklonili u obliku magnezijevog sulfata u vodenom sloju, koji se potom ekstrahira toluenom ili eterom.<sup>24</sup>

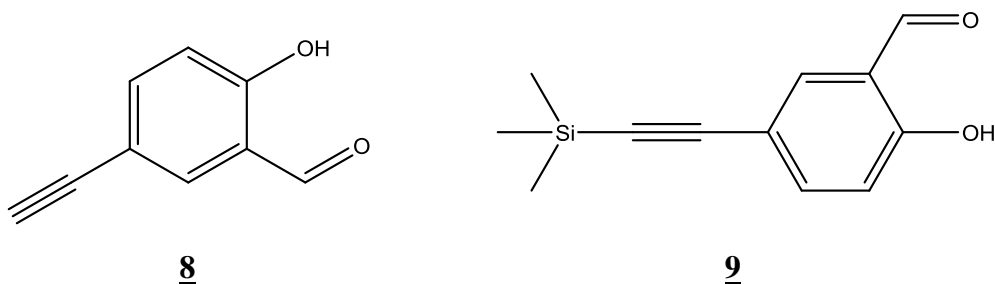


Shema 10. Sinteza salicilaldehida Levinovom metodom



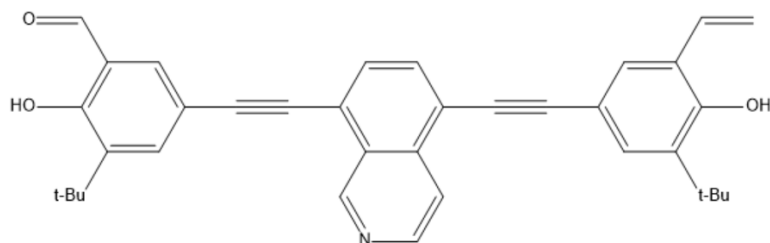
## 2.5. ALKINIRANI DERIVATI SALICILALDEHIDA

Reakcijom 5-etiniltrimetilsililsalicilaldehida u diklormetanu i otopine kalijevog hidroksida u metanolu pri sobnoj temperaturi miješanjem preko noći nastaje 5-etinilsalicilbenzaldehyd (**8**). Sonogashira-inom reakcijom 5-bromsalicilaldehida, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PPh<sub>3</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N i trimetilsililacetilena na temperaturi refluksa tijekom 8 h u atmosferi argona dobiven je 5-(2-(trimetilsilil)etinil)salicilaldehid (**9**).<sup>32</sup>



Slika 18. Strukture 5-etinilsalicilbenzaldehyda i 5-(2-(trimetilsilil)etinil)salicilaldehida

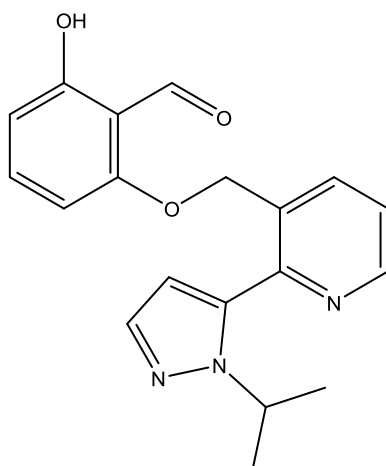
Sonogashira-inom reakcijom 5,8-bis(etinil)izokinolina, 3-*tert*-butil-2-hidroksi-5-jodbenzaldehyda, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> i CuI uz Et<sub>3</sub>N zagrijavanjem na 45°C tijekom 4 sata u atmosferi dušika priredjen je 5,5'-(isokinolin-5,8-diilbis(etin-2,1-diil))bis(3-(*tert*-butil)-2-hidroksibenzaldehyd) (**10**).<sup>33</sup>



Slika 19. Struktura derivata salicilaldehida **10**

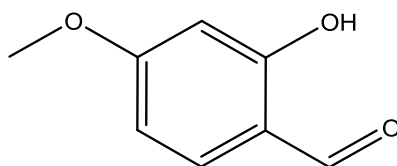
## 2.6. BIOLOŠKA AKTIVNOST SALICILALDEHIDA

Lijek koji se koristi za liječenje srpaste anemije crvenih krvnih stanica, Voxelotor, u svojoj strukturi sadrži salicilaldehidni prsten. 2-hidroksi-6-((2-(1-izopropil-1*H*-pirazol-5-yl)piridin-3-il)metoksi)benzaldehyd (slika 20) je lijek koji djeluje na povećanje sposobnosti abnormalnog hemoglobina da zadrži kisik, a što je više kisika vezano za hemoglobinom manja je vjerojatnost nagomilavanja i sljepljivanja hemoglobina te će se smanjiti broj srpastih crvenih krvnih zrnaca i simptomi (mučnina) kod pacijenta će se smanjiti.<sup>34,35</sup>



Slika 20. Struktura Voxelotora

4-Metoksisalicilaldehid (slika 21) nalazi se ljekovitim biljkama istočne Afrike, korijenu *Mondia whitei* (Hook) Skeels (Asclepiaceae), korijenu *Rhus vulgaris* Meikle (Anacardiaceae) i kori *Sclerocarya caffra* Sond (Anacardiaceae). 4-Metoksisalicilaldehid inhibira oksidaciju L-3,4-dihidroksifenilalanin(L-DOPA)-tirozinaze u gljivama.<sup>36</sup> 4-supstituirani derivati benzaldehida pokazali su inhibitorno djelovanje tirozinaze stvaranjem Schiffove baze između aldehidne skupine i primarne amino skupine enzima. Prisutstvo elektron-donorske skupine na položaju 4 važno je zbog induktivnog efekta, dok se prisustvo aldehidne skupine i terminalne metoksi skupine u C4 pokazalo ključnim za inhibitornu aktivnost tirozinaze. Nadalje, pronađeno je da kisikov atom s visokom gustoćom naboja u bočnom lancu igra važnu ulogu u inhibitornom učinku 4-metoksisalicilaldehida.<sup>37</sup>

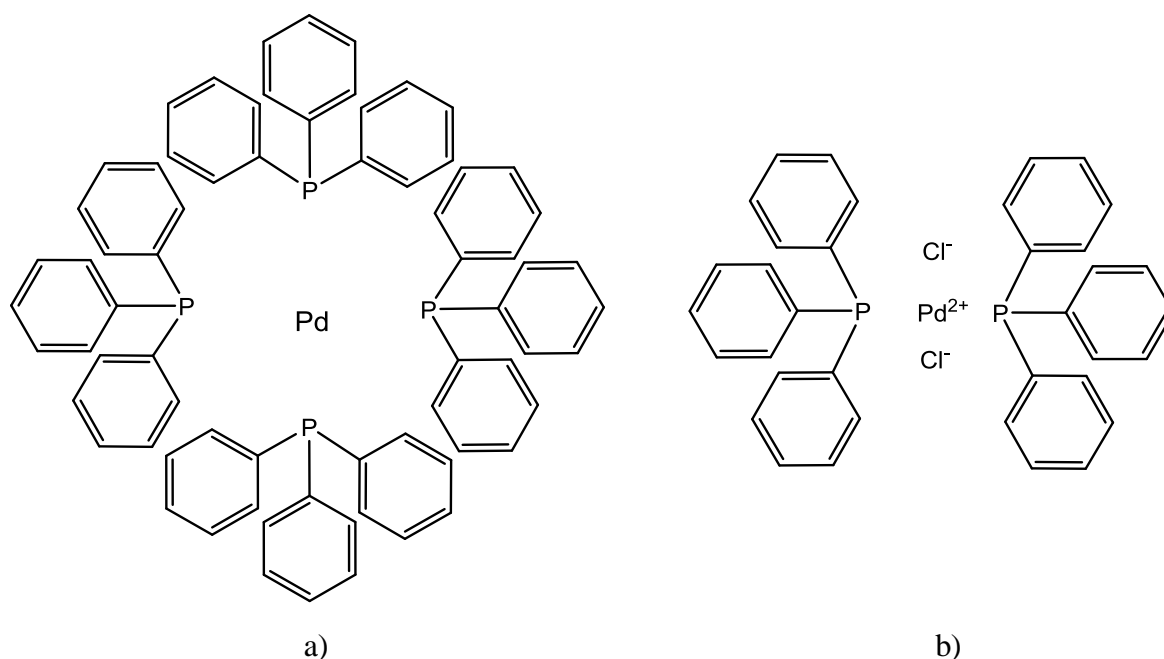


Slika 21. Struktura 4-metoksisalicilaldehida

### 2.5.1. PALADIJEM KATALIZIRANE REAKCIJE

Paladijem katalizirane reakcije povezivanja važne su u sintezi farmaceutskih međuprodukata, a u manjoj mjeri i za proizvodnju agrokemikalija, u prehrambenoj i kozmetičkoj industriji, te industriji polimera. Jedna od paladijem kataliziranih reakcija je Mizoroki-Heck-ova reakcija za sintezu ariliranih alkena, primjerice povezivanje alilnih alkohola s arenima. Suzukijeva reakcija se uglavnom koristi za pripravu biarilnih spojeva iz arilnih halida i derivata arilbornih kiselina. Primjerice Suzuki-jevom reakcijom *ortho*-tolilbenzonitrila dobiva se biarilni spoj koji se koristi kao međuprodukt u sintezi farmaceutika za snižavanje krvnog tlaka (Sartan). Kumada-Corry-jeva reakcija povezivanja aril- ili alkenil Grignardovog spoja s arilnim ili alkenilnim halidima u kojoj se paladij često zamjenjuje mnogo jeftinijim katalizatorima poput nikla ili željeza. Negishi-jevom reakcijom povezuju se arilni halidi s arilnim ili alkenilnim halidima. Ove reakcije su brze i vrlo selektivne, no nedostatak je nastajanje cinkovog otpada u stehiometrijskom omjeru. Sonogashira-inom reakcijom povezuju se terminalni alkini s arilnim ili alkenilnim halidima. Acetilen se obično ne koristi zbog njegove nestabilnosti, a umjesto njega se koristi trimetilsililacetilen ili acetilen-acetonski adukti.<sup>38</sup>

Kao izvor paladija obično se koriste paladijevi kompleksi s fosfatnim ligandima (slika 22) poput bis(trifenilfosfin)paladijevog(II) diklorida ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ) uz aminske baze. Pri tome reduktivnom eliminacijom nastaje katalitički aktivan, koordinirano nezasićeni kompleks Pd-acetilidnog kompleksa dobiven iz  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  i terminalnog acetilena. U mnogim reakcijama također se koristi paladijev acetat ( $\text{Pd}(\text{Oac})_2$ ) i terminalni acetilen. Tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) iz kojeg nastaje aktivna katalitička vrsta Pd(0) ( $\text{PPh}_3)_2$ ), koja je međutim vrlo često prisutna samo u tragovima, što ima za posljedicu nisku katalitičku aktivnost aktivnih organskih halida u blažim reakcijskim uvjetima. Dodavanjem dodatne količine (dviju molarnih količina)  $\text{PPh}_3$  povezivanje manje reaktivnih arilnih bromida na višoj temperaturi sprječava se raspadanje aktivnih vrsta uz oslobađanje metala.<sup>39</sup>



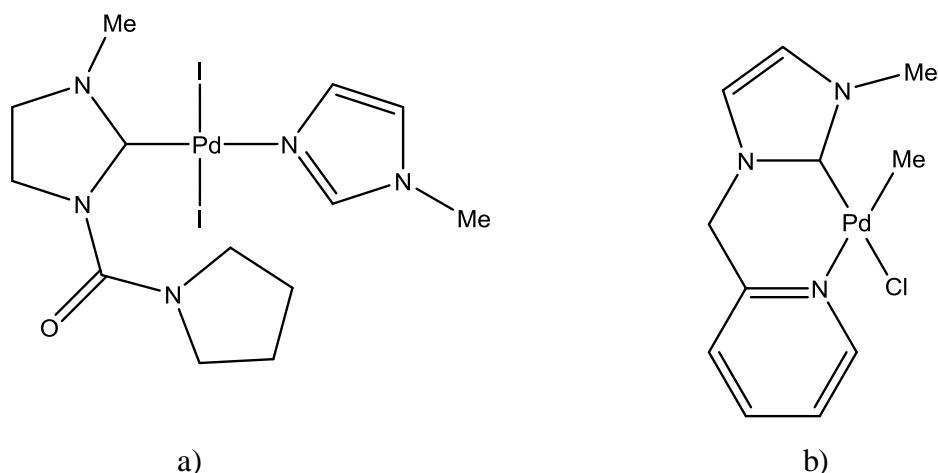
Slika 22. a) Tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) i b) bis(trifenilfosfin)paladijev(II) diklorid

Osim monodentatnih katalizatora, često se koriste i bidentatni katalizatori poput  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2$  ili  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ . Dok je  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  topljiviji i stabilniji od  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , oba katalizatora zahtijevaju do 5% suviška kako bi se dobilo dobro iskorištenje. Stoga je razvijanje učinkovitijih paladijevih katalizatora važan aspekt u reakcijama kataliziranim paladijem. Na primjer, pokazano je da miješanje  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{t-Bu})_3$  može katalizirati reakciju terminalnog alkina i *p*-toluensulfonil-klorida pri dobivanju odgovarajućeg produkta u dobrom iskorištenju u prisutnosti kalijeva karbonata.<sup>40</sup>  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  u prisustvu liganada fosfina, L, također je koristan izvor Pd(0), gdje se dba lako uklanja pri dobivanju aktivne vrste  $\text{PdL}_2$  u gotovo stehiometrijskim količinama. Za razliku od  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  nije osjetljiv na kisik, pa nisu potrebni posebni uvjeti pri skladištenju i korištenju.<sup>39</sup>

Osim fosfata, ligandi mogu biti i dušikovi spojevi koji su učinkoviti u Sonogashirinim reakcijama unakrsnog povezivanja bez bakrovog kokatalizatora. Kompleks paladija s bis-imidazolom kao katalizator može olakšati povezivanje terminalnih alkina i arilnih jodida s u prisutnosti piperidina. Slično se i paladijev katalizator bis-oksazolina koristi za unakrsno povezivanje fenilacetilena i jodbenzena u prisutnosti CuI. Dipirimidil-paladijev katalizator koristi se za unakrsno povezivanje aril-dijodida ili aril-dibromida s fenilacetilenom u dobrom iskorištenju.

Treća vrsta paladijevih katalizatora su *N*-heterociklički karbeni (NHC, slika 23) koji mogu efikasno zamijeniti fosforove ligande u paladijevim kompleksima a zbog svoje sličnosti

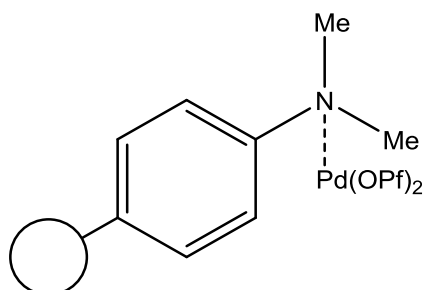
$\sigma$ -donorskim ligandima mogu katalizirati: a) Sonogashira-ine reakcije aril-bromida u prisustvu  $\text{PPh}_3$  i  $\text{CuI}$ , te NHC derivat paladijckla b) Sonogashira-ine reakcije bez prisustva bakra uz relativno nisku količinu katalizatora (0,1 mol%).<sup>40</sup>



Slika 23. NHC katalizatori

Izbor liganda može olakšati dva koraka katalitičkog ciklusa. Korištenje jakih  $\sigma$ -donirajućih liganada, kao što su trialkilfosfina, povećava gustoću elektrona oko metala, ubrzavajući oksidativnu adiciju katalizatora u supstrat. Izbor liganda također određuje mehanizam kojim dolazi oksidativne adicije. NHC katalizatori imaju visoku katalitičku aktivnost, i stabilni su u usporedbi s fosfinskim ligandima. Iako su osjetljivi na zrak, mogu se generirati *in situ* radi jednostavnijeg korištenja.<sup>41</sup>

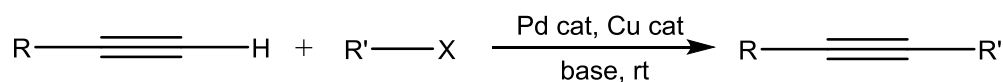
Sonogashirinu reakciju povezivanja u vodi vrlo učinkovito katalizira amberlist A-21 (jeftin polimerni materijal) tretiran s paladijevim perfluoroktansulfonatom  $[\text{Pd}(\text{OPf})_2]$  (slika 24). Paladijev katalizator se lako razdvaja i može se ponovno upotrijebiti nekoliko puta bez značajnog gubitka katalitičke aktivnosti. Tom reakcijom dobiveno je nekoliko alkiniranih benzaldehidnih derivata.<sup>42</sup>



Slika 24. Kompleks paladija s Amberlistom A-21

## 2.6.2. SONOGASHIRA-INA REAKCIJA

Sonogashira-ina reakcija je reakcija unakrsnog povezivanja koja se koristi u organskoj sintezi za dobivanje novih ugljik-ugljik veza. Nastajanje ugljik-ugljik veze između terminalnog alkina te aril ili vinil-halida katalizirano je paladijevim kompleksima (shema 11). Sonogashira-ina reakcija je široko primjenjiva, posebice u sintezi kompleksnih molekula. Može se provesti u blagim reakcijskim uvjetima, na sobnoj temperaturi, u vodenom mediju i s blagom bazom. Ovom reakcijom terminalnih acetilena s  $sp^2$ -C-halidima nastaju konjugirani acetilenski spojevi, koji se primjenjuju u različitim područjima - od prirodnih proizvoda i farmaceutika do molekularnih organskih nanomaterijala.



R': aril ili vinil

X: I, Br, Cl ili OTf

Shema 11. Sonogashira-ina reakcija

Reakcija se temelji na otkriću CuI-kataliziranog transmetaliranja uz amin i sastoji se od paladijevog i bakrovog ciklusa (shema 12). Točan mehanizam za ovu reakciju nije poznat iako slijedi oksidativno-redukcijski proces eliminiranja koji je zajednički Pd-kataliziranim reakcijama stvaranja C-C veze. Reakcija uključuje Pd(0) vrste, neutralni  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$  ili anionski  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{X}$  koji nastaje iz Pd (0) aktivnog katalizatora i daje Pd(II) intermedijar oksidativnom adicijom  $sp^2$ -C-halida. Reakcija s terminalnim acetilenom, preko prijelaznog bakrovog acetilida dovodi do alkinilpaladij(II) derivata iz kojih nastaju produkti i regeneriraju se aktivne Pd vrste.<sup>39</sup> Paladijev ciklus temelji se na redoks reakcijama u kojima sudjeluju dva elektrona. C-H reakcije katalizirane paladijem obično se odvijaju preko reduktivnog ciklusa Pd(0)/Pd(II) ili Pd(II)/Pd(IV). Pd(IV) intermedijari se koriste u Pd-kataliziranim aromatskim C-H oksidativnim reakcijama, a ciklički katalizatori Pd(II)/Pd(IV) postali su općenito prihvaćeni za Pd-katalizirane oksidativne reakcije.<sup>43</sup>

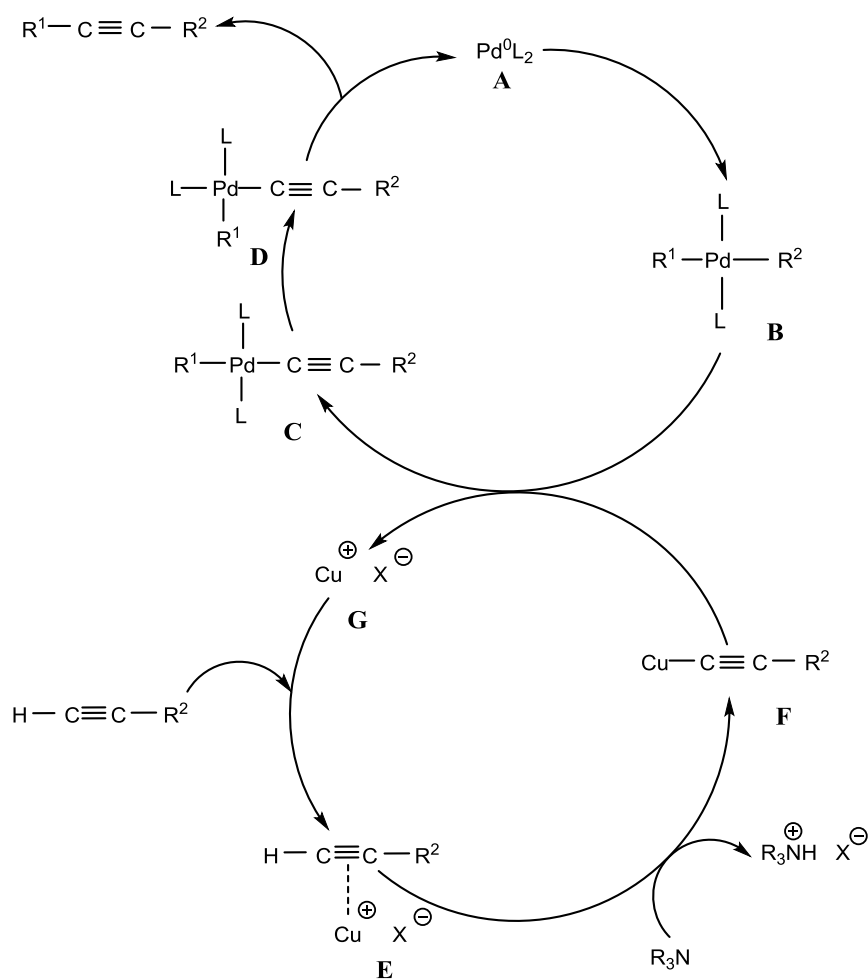
Prema pretpostavljenom mehanizmu (shema 12) najprije se oksidativnom adicijom neaktivni kompleks 14-elektronskog  $\text{Pd}(0)\text{L}_2$  prevodi u aktivni mononuklearni Pd(II) kompleks.<sup>39</sup> Taj kompleks sudjeluje u reakciji transmetaliranja te se dobiva alkinirani

paladijev kompleks. Dolazi do *cis-trans* izomerizacije alkiniranog paladijevog kompleksa. Ciklus završava reduktivnom eliminacijom<sup>43</sup> poznatom kao  $\sigma$ -kompleksiranje-dehidropaladiranje pri čemu se paladij(II) reducira do paladija(0) stvaranjem kompleksa sa spojevima koji kao donori elektrona u reakciji imaju ulogu liganda ili otapala. U ko-kataliziranom bakrovom ciklusu, baza koja se obično koristi je amin. Kako je amin slabo bazičan, mora se stvoriti  $\pi$ -alkin-bakrov kompleks kako bi se povećala kiselost alkina i omogućiti deprotoniranje terminalnog vodika. Nakon deprotoniranja u bakrom kataliziranom ciklusu nastaje bakrov acetilid iz kojeg nastaje paladijev acetilid.<sup>39</sup>

Regioselektivnost Sonogashira-ine reakcije ispitivana je na disupstituiranim arilnim ili vinilnim halogenidima. Kod spojeva s dva različita halogenida, poput 2-brom-4-jodkinolina, acetilen se veže na mjesto reaktivnijeg jodidnog supstituenta. Spojevi koji imaju iste halidne supstituente pokazuju alkiniranje na elektrofilnijem mjestu. Reakcijom ne nastaju novi stereocentri te se stereokemijske informacije prisutne u početnim spojevima zadržavaju i u konačnom produktu.

Prvi stupanj katalitičkog ciklusa je oksidativna adicija aril- ili vinil-halida na kompleks fosfin-paladij. Reaktivnost supstrata prema oksidativnoj adiciji: vinil-jodid > vinil-triflat > vinil-bromid > vinil-klorid > aril-jodid > aril-triflat > aril-bromid > aril-klorid. Unatoč dobroj reaktivnosti vinil-jodida, ovi su reagensi skupi i nestabilni u usporedbi s drugim halogenidnim i triflatnim spojevima. Sonogashira i suradnici izvorno su koristili kao terminalni alkin acetilen, no kasnija su istraživanja pokazala da oni mogu biti i arilni, hetarilni, alkenilni, alkilni i trialkilsililni.

Promjene u katalitičkoj aktivnosti i stabilnosti paladijevih katalizatora mogu se postići modifikacijom liganda katalizatora. Tako se primjerice sterički veliki ligandi koriste za dobivanje odgovarajućih kompleksa paladija iz slabo koordiniranih paladijevih kompleksa, poput Pd(OAc)<sub>2</sub> i Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Kombinacija glomaznih i elektronima bogatih liganada povoljna je za katalizu učinkovitijih Sonogashira-inih reakcija, pa je jedan takav dovoljno reaktivan paladijev katalizator dobiven iz Pd(OAc)<sub>2</sub> i bis-(*tert*-butil)aminometilfosfina i može učinkovito katalizirati Sonogashira-inu reakciju aril-klorida bez bakra.



Shema 12. Mehanizam Sonogashira-ine reakcije

Sonogashira-ine reakcije unakrsnog spajanja imaju i neke nedostatke, poput ekološki neprihvatljivih bakrovih soli koje se koriste u ko-kataliziranoj reakciji. Pri totalnim sintezama nekih prirodnih produkata, poput benzilizokinolina, indolnih alkaloida i benzofuropirana također se koristi Sonogashira reakcija.<sup>40</sup> Danas su sve češće istraživane i Sonogashira-ine reakcije bez baze i bakra, zbog čega su razvijeni alternativni elektrofilni, poput tetraarilfosfonijevih halogenida. Poznato je da su triarilantimon- dikarboksilati djelotvorni u formiranju ugljik-ugljik veze katalizirane prijelaznim metalima, te je otkriveno da su triarilantimon-diacetati dobri donori arila u Pd-kataliziranoj reakciji s arilbornim kiselinama pri blagim uvjetima bez bilo kakve baze. Provedena su i istraživanja o unakrsnom povezivanju raznih terminalnih alkina kataliziranih s Pd i bez baze s triarilantimonom diacetatom kako bi se dobili odgovarajući arilirani alkini. Dvije od tri arilne skupine na antimonu mogu sudjelovati u stvaranju produkta kada se reakcija izvodi pod aerobnim uvjetima ili atmosferi dioksina.<sup>44</sup>



### **3. EKSPERIMENTALNI DIO**

### 3.1. OPĆE NAPOMENE

Sva korištena otapala sušena su i pročišćavana prema preporučenom postupku sušenja agensima i/ili destiliranjem preko molekulskih sita veličine 3Å.

Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC), koja je provedena na pločama 60F-254 presvučenim slojem silikagela Merck u odgovarajućem sustavu otapala. Za detekciju izoliranih komponenata korištena je UV-svjetlost valne duljine 254 nm.

Kromatografija na koloni provedena je na silikagelu *Fluka* (0,063-0,2 nm), a staklene kolone su punjene pod utjecajem gravitacije te je kao eluens korištena smjesa diklormetan : metanol u odgovarajućem omjeru.

Spektri  $^1\text{H-NMR}$  su snimljeni na spektrometru Bruker Avance 300 MHz. Svi su uzorci otopljeni u  $\text{DMSO-d}_6$  i mjereni pri 298 K u NMR cjevčici promjera 5 mm. Kemijski pomaci ( $\delta$ ) u  $^1\text{H-NMR}$  spektrima izraženi su u jedinicama ppm u odnosu na tetrametilsilan (TMS,  $\delta=0,0$  ppm), a konstante sprege ( $J$ ) u hercima (Hz). Pojedinačne rezonancije asignirane su na temelju njihovih kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta signala i konstanti sprege H-H.

## 3.2. SINTEZE SPOJEVA

### 3.2.1. 4-(hept-1-in-1-il)benzaldehyd (1)

Reakcijska smjesa prethodno osušenog 4-klorbenzaldehyda (100 mg), bakrovog jodida (26,9 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (82,2 mg), Et<sub>3</sub>N (0,19 ml) i heptina (0,145 ml) u dimetilformamidu (DMF, 10 ml) miješana je u struji argona 1 sat nakon čega je miješana preko noći na sobnoj temperaturi. Tijek reakcije praćen je tankoslojnom kromatografijom (TLC). Reakcijska smjesa je uparena do suha i pročišćena kromatografijom na koloni pri čemu je izoliran spoj **1** kao smeđa krutina (14,2 mg; 13,20%; T.t. = 258-261°C).

### 3.2.2. 4-(p-toliletinil)benzaldehyd (2)

Reakcijska smjesa 4-klorbenzaldehyda (100 mg), bakrovog jodida (26,9 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (82,2 mg), Et<sub>3</sub>N (0,20 ml) i 4-etiniltoluena (0,139 ml) u dimetilformamidu (DMF, 10 ml) miješana je u struji argona 1 sat nakon čega je miješana dva dana na sobnoj temperaturi, a tijekom reakcije praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC). Reakcijska smjesa je uparena do suha i pročišćena kratkom kolonskom kromatografijom (n-heksan:etil-acetat=7:1) pri čemu je dobiven spoj **2** (19,7 mg; 12,57%; T.t.=140-143°C).

### 3.2.3. 5-(4-fenilbut-1-in-1-il)-2-hidroksibenzaldehyd (3)

Reakcijska smjesa 5-bromsalicilaldehyda (100 mg), bakrovog jodida (18,8 mg), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (34,9 mg) i Et<sub>3</sub>N (0,14 ml) u tetrahidrofuranu (THF, 10 ml) propuhana je strujom argona pola sata nakon čega je dodan 4-fenilbutin (0,1 ml). Reakcijska smjesa je miješana u struji argona još 1 sat nakon čega je miješana preko noći na sobnoj temperaturi. Tankoslojnom kromatografijom (TLC) praćen je tijekom reakcije. Reakcijska smjesa uparena je do suha pri sniženom tlaku, a sirovi produkt potom pročišćen kolonskom kromatografijom pri čemu je dobiven spoj **3** kao smeđa krutina (18,6 mg; 14,94%; T.t.=163-169°C).

### 3.2.4. 2-hidroksi-5-(okt-1-in-1-il)benzaldehyd (4)

Reakcijska smjesa 5-bromsalicilaldehyda (100 mg), bakrovog jodida (18,8 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57,4 mg), Et<sub>3</sub>N (0,14 ml) i oktina (0,113 ml) u DMF-u (10 ml) miješana je u struji argona 1 sat nakon čega je miješana 3 dana na sobnoj temperaturi, a tijekom reakcije praćen tankoslojnom kromatografijom (TLC), no željeni produkt **4** nije dobiven.

### 3.2.5. 2-hidroksi-5-((4-metoksifenil)etinil)benzaldehyd (5)

Reakcijska smjesa 5-brombenzaldehyda (100 mg), 4-metoksifenilacetilena (0,097 ml), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57,5 mg), CuI (18,8 mg) i Et<sub>3</sub>N (0,14 ml) u DMF-u (10 ml) propuhana je argonom tijekom 2 h, a zatim je miješana preko noći na sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Reakcijska smjesa uparena je do suha pri sniženom tlaku, potom proćišćena kolonskom kromatografijom (diklormetan:metanol=50:1) pri ćemu je izoliran uljasti spoj **5** (11,3 mg; 9,01%).

### 3.2.6. 5-(hept-1-in-1-il)-2-hidroksibenzaldehyd (6)

Reakcijska smjesa 5-brombenzaldehyda (100 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (57,5 mg), CuI (18,8 mg) i Et<sub>3</sub>N (0,14 ml) u DMF-u (10 ml) propuhana je argonom tijekom 2 h, a zatim je dodan heptin (0,1 ml). Reakcijska smjesa je miješana preko noći na sobnoj temperaturi. Napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Reakcijska smjesa uparena je do suha pri sniženom tlaku, potom proćišćena kolonskom kromatografijom (n-heksan:etil-acetat 10:2) pri ćemu spoj **6** nije izoliran.

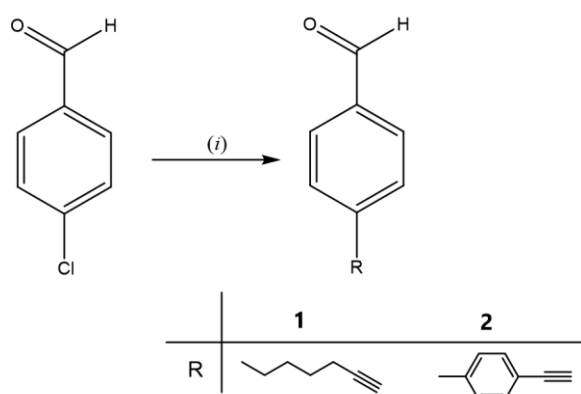
### 3.2.7. 5-(ciklopropiletinil)-2-hidroksibenzaldehyd (7)

Reakcijska smjesa 5-bromsalicilaldehyda (100 mg), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (62,5 mg) i CuI (20,4 mg) u DMF-u (10 ml) propuhana je argonom tijekom 1 h, a zatim je dodan i Et<sub>3</sub>N (0,15 ml) i etinilciklopropan (0,071 ml). Reakcijska smjesa je miješana dva dana na sobnoj temperaturi i napredovanje reakcije praćeno je TLC-om. Otapalo je upareno pod sniženim tlakom a sirovi produkt proćišćen kratkom kromatografijom na koloni uz eluens diklormetanm pri ćemu nije izoliran spoj **7**.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

#### 4.1. SINTEZE SPOJEVA I STRUKTURNA KARAKTERIZACIJA SPOJEVA <sup>1</sup>H-NMR SPEKTROSKOPIJOM

Paladijem kataliziranom Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-klorbenzaldehida s heptinom i 4-etiniltoluenom, uz katalitičku količinu tetrakis(trifenilfosin) paladija ((PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>Pd), CuI i trietiletilamina u DMF-u, u inertoj atmosferi argona, uveden je supstituent s etinskom prenosnicom u položaj C-4 benzenskog prstena pri čemu su sintetizirani spojevi **1** i **2** (shema 1).

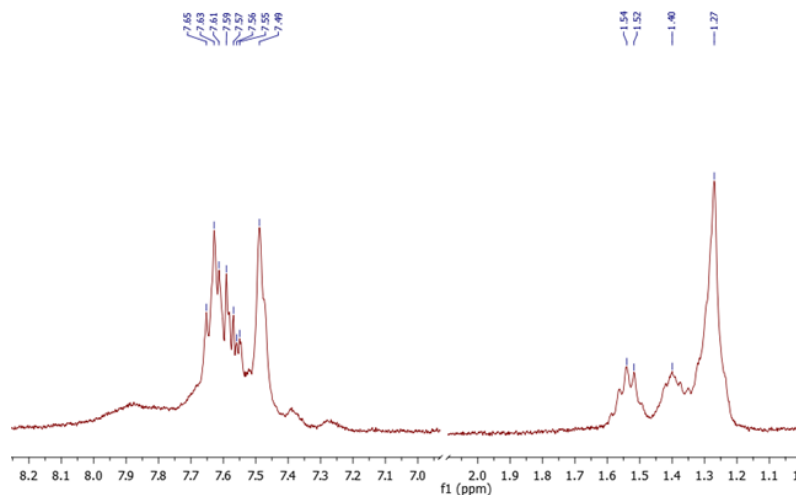


Shema 1. Reakcijski uvjeti: (i) 4-klorbenzalhid/terminalni alkin/Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/CuI/Et<sub>3</sub>N/DMF/Ar/24 h/sobna temperatura

Asigniranje <sup>1</sup>H-NMR spektara provedeno je na osnovu kemijskih pomaka, intenziteta signala, multipliciteta rezonancija te H-H konstanti sprega.

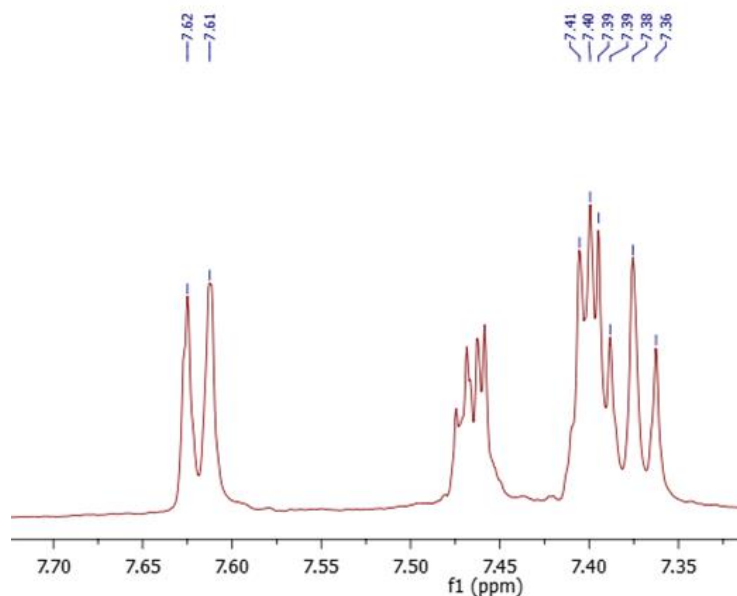
Spektri <sup>1</sup>H NMR spojeva **1** i **2** pokazuju pored signala za protone benzaldehida i signale za protone supstituenata uvedene u *p*-položaj Sonogashira-inom reakcijom.

U <sup>1</sup>H-NMR spektru spoja **1** (slika 1) prisutni su sljedeći signali: singlet intenziteta 1H na 9,83 ppm za alhidni proton, u aromatskom dijelu spektra multiplet intenziteta 4H na 7,65–7,49 ppm za protone benzaldehidnog prstena, te u alifatskom dijelu spektra 2H na 2,60 ppm za H-1", pentet intenziteta 2H na 1,56 ppm za H-2" i multiplet intenziteta 4H na 1,26 ppm za H-3",4".



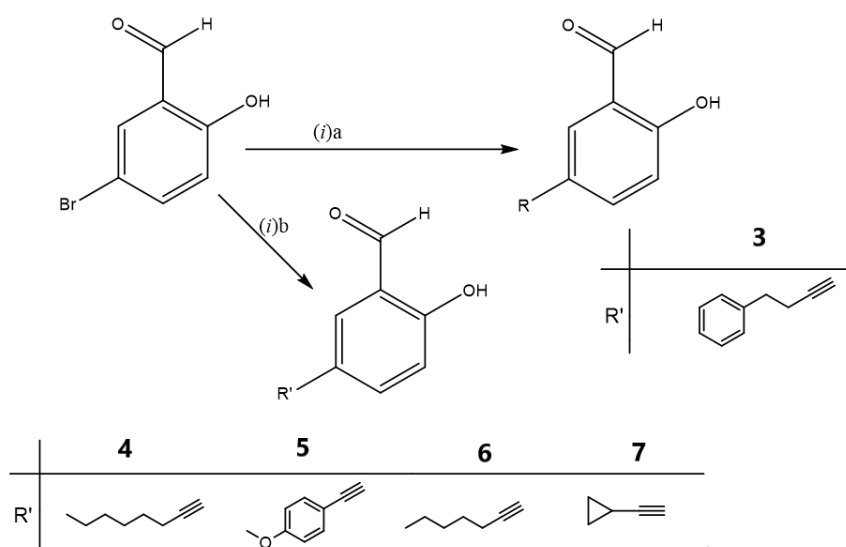
Slika 1.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **1**

U  $^1\text{H-NMR}$  spektru spoja **2** (slika 2) u aromatskom dijelu spektra osim signala za protone benzaldehida prisutni su i dodatni signali.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **2** (slika 2) pokazuje singlet za aldehydni proton na 8,64 ppm i u aromatskom dijelu spektra signale za protone benzenskog prsten benzaldehida: dublete intenziteta 2H na 7,62 ppm i 7,36 ppm, te dodatne signale za uvedeni fenilni supstituent: multiplete intenziteta 2H na 7,46 ppm i 7,40 ppm, te singlet intenziteta 3H za metilne protone u para položaju fenilnog supstituenta.



Slika 2.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **2**

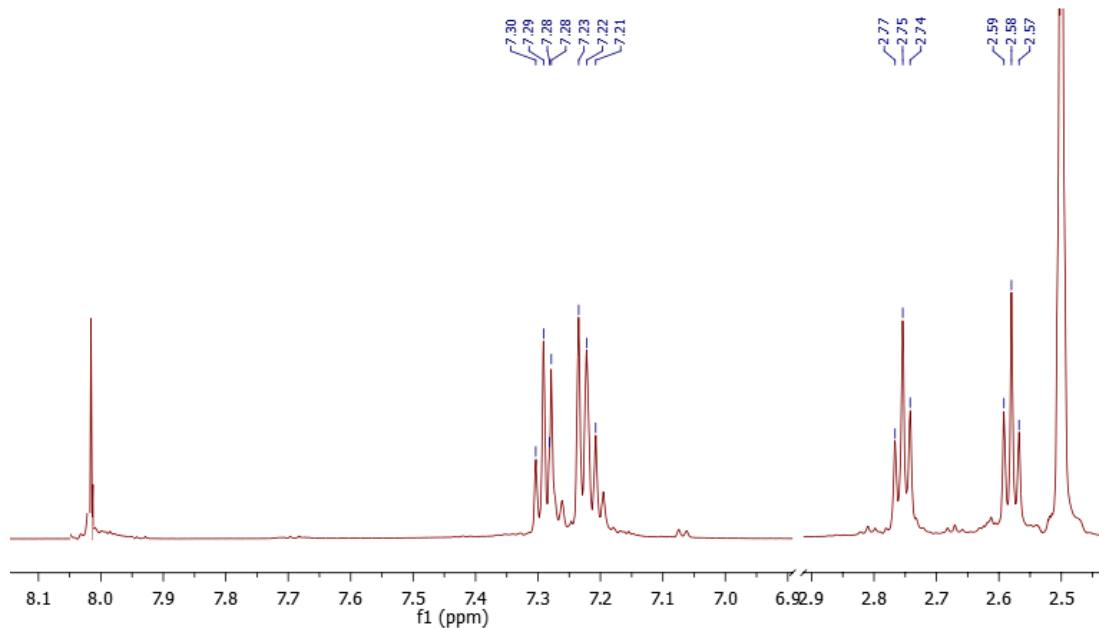
Paladijem kataliziranom Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 5-bromsalicilaldehida s fenilbutinom, uz katalitičku količinu bistrifenilfosfinpaladijevog(II) klorida ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ), CuI i trietilamina u THF-u, u inertnoj atmosferi argona, uveden je supstituent s etinskom prenosnicom u položaj C-5 benzenskog prstena pri čemu je sintetiziran spoj **3** u vrlo malom iskorištenju. Sonogashira-inom reakcijom 5-bromsalicilaldehida s metoksifenilacetenom uz tetrakistrifenilfosfin paladij ( $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ ) kao katalizator u DMF-u priređen je spoj **5**. Spojevi **4**, **6** i **7** s alkinskim supstuentima u položaju 5(oktin, heptin, ciklopropilaceten) pri istim reakcijskim uvjetima uz tetrakistrifenilfosfin paladij ( $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ ) kao katalizator nisu uspješno sintetizirani (shema 2).



Shema 2. Reakcijski uvjeti: (i)a 5-bromsalicilaldehid/terminalni alkin/  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  /CuI /  $\text{Et}_3\text{N}$ / THF/ Ar/ 24 h/ sobna temperatura; (i)b 5-bromsalicilaldehid/terminalni alkin/ $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ /CuI/ $\text{Et}_3\text{N}$ /DMF/Ar/24 h/sobna temperatura

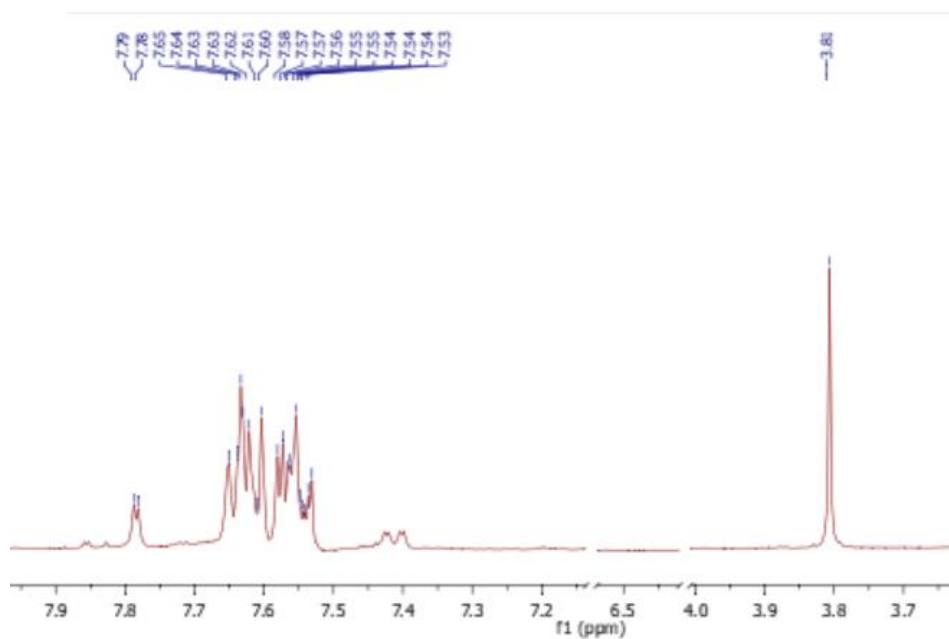
$^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **3** (slika 3) pokazuje u aromatskom i alifatskom dijelu spektra dodatne signale za uvedeni 4-fenilbutinski supstituent.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **3** sadrži sljedeće signale: singlet za aldehidni proton na 8,01 ppm, multiplet intenziteta 4H za protone benzaldehidnog prstena na 7,29-7,26 ppm i dodatni multiplet intenziteta 5H na 7,25–7,18 ppm za H-3"-5", te u alifatskom dijelu spektra triplete intenziteta 2H na 2,75 ppm i 2,58 ppm za H-1" i H-2".





Slika 3.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **3**

$^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **5** (slika 4) sadrži u usporedbi sa spektrom početnog 5-bromsalicilaldehida dodatne signale u aromatskom dijelu spektra i singlet na 3,8 ppm za protone metoksi skupine:  $\delta$  7,78 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,62 (ddd,  $J = 20,0; 9,3; 7,2$  Hz, 2H), 7,58 – 7,51 (m, 5H), 3,81 (s, 3H), 1,24 (s, 1H).



Slika 4.  $^1\text{H-NMR}$  spektar spoja **5**

## **5. ZAKLJUČCI**

- Sonogashira-inom reakcijom unakrsnog povezivanja 4-klorbenzaldehida s heptinom i 4-tolilacetenom uz  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  katalizator sintetizirani su 5-alkinirani derivati benzaldehida **1** i **2**.
- 2-hidroksi-5-(4-fenilbutinil)benzalhid (**3**) je pripravljen u malom iskorištenju Sonogashira-inom reakcijom 5-bromsalicilaldehida i 4-fenilbutina kataliziranom  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .
- Sonogashira-inom reakcijom 5-brom-2-hidroksibenzaldehida i 4-metoksifenilacetilena uz  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$  kao katalizator je sintetiziran 5-(4-metoksifenil)etinil)salicilaldehid (**5**) dok spojevi **4**, **6** i **7** pri istim reakcijskim uvjetima nisu dobiveni.
- Strukturna karakterizacija novosintetiziranih spojeva provedena je spektroskopijom  $^1\text{H-NMR}$ .

## **6. LITERATURA**

1. <https://www.nature.com/subjects/medicinal-chemistry> (pristup 23. srpnja 2018.)
2. Ekinci, D., Medicinal Chemistry and Drug Design, InTech., Rijeka, 2012.,
3. Rafiee, M., Javaheri, M., Molecular Biology Research Communications, **4** (2015) 151
4. Nihei, K., Kubo, I., Plant physiology and biochemistry, **112** (2017) 278
5. Yi, W., Cao, R., Peng, W., Wen, H, Yan, Q., Zhou, B, Ma, L., Song, H., European Journal of Medicinal Chemistry, **45** (2010) 639
6. Opgrande, J. L., Brown, E., Hesser, M., Andrews, J., Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley & Sons., New Jersey, 2003., str 590
7. Wade, L., G., Organic Chemistry, Pearson Hall., Boston, 2012., str.769
8. Sanford, M.,T., Bonney, R. E., Storey's Guide to Keeping Honey Bees, Storey Publishing.,2010., str
9. Andersen, A., International Journal of Toxicology, **25** (2006) 29
10. Walton, N. J., Mayer, M. J., Narbad, A, Phytochemistry, **63** (2003) 505
11. Manchand, P. S., Belica, P. S., Wong, H. S., Synthetic Communications, **20** (1990) 2659
12. Ghosh, M., Ray, J. K. Tetrahedron, **73** (2017) 2731
13. Quang Long, N., Quan, N. A., Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis, **114** (2015) 147
14. Wang, F., Xu, J., Li, X., Gao, J., Zhou, L., Ohnishi, R., Advanced Synthesis & Catalysis, **347** (2005) 1987
15. Paul, P., Datta, M. S., Halder, S., Acharyya, R., Basuli, F., Butcher, R. J., Peng, G. H., Lee, X.,Castineiras, A., Drew, M. G. B., Bhattacharya, S., Journal of Molecular Catalisys A: Chemical, **344**. (2017) 62
16. Okamoto, N., Sakurai, K., Ishikura, M., Takeda, K., Yanada, R., Tetrahedron Letters, **50** (2009) 4167
17. Kokubun, T., Rozwadowski, Z., Duddeck, H., Journal Natural Products, **70** (2007) 1539
18. Takahashi, T., Hamada, Y., Takeuchi, I., Uchiyama, H., Journal of the Pharmaceutical Society of Japan, **89**. (1969) 1260
19. Friedman, M., Henka, P. R., Mandrell, R. E., Journal of Food Protection, **65** (2002) 1811
20. Tollsten, L., Knudsen, J. T., Bergström, L. G., Biochemical Systematics and Ecology, **22** (1994) 161
21. <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/9040> (pristup 27. srpnja 2018.)
22. <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+721> (pristup 27. srpnja 2018.)

23. Bigi, F., Conforti, M. L., Maggi, R., Sartori, G., *Tetrahedron*, **56** (2000) 2561
24. Pouramini, Z., Moradi, A., *Arabian Journal of Chemistry*, **5** (2012) 99
25. Kamazani, S. F., Soltani, S. S., *Oriental Journal of Chemistry*, **32** (2016) 2543
26. Xueying, L., Yanming, C., Na, C., Wanyu, Z., Zhiming, W., *Chemical Journal of Chinese Universities*, **38** (2017) 448
27. Jezierska-Mazzarello, A., Szatyłowicz, H., Krygowski, T. M., *Molecular Journal of Modeling*, **18** (2011) 127
28. [https://chem.libretexts.org/Textbook\\_Maps/Organic\\_Chemistry/Book%3A\\_Organic\\_Chemistry\\_with\\_a\\_Biological\\_Emphasis\\_\(Soderberg\)/Chapter\\_07%3A\\_Organic\\_compounds\\_as\\_acids\\_and\\_bases/7.4%3A\\_Acid-base\\_properties\\_of\\_phenols](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Organic_Chemistry/Book%3A_Organic_Chemistry_with_a_Biological_Emphasis_(Soderberg)/Chapter_07%3A_Organic_compounds_as_acids_and_bases/7.4%3A_Acid-base_properties_of_phenols) (pristup 25. srpnja 2018)
29. Brühne, F., Wright, E., Benzaldehyde“, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2007.,
30. Vibhute, Y. B., Mokle, S.S., Dawane, B. S., Mudassar, S. A., *Mendeleev Communications*, **17** (2007) 51
31. Arafa, W. A. A., Shaker, R. M., *Archive for Organic Chemistry*, **2016** (2016) 187
32. Song, F., Ma, X., Hou, J., Huang, X., Cheng, Y., Zhu, C., *Polymer*, **51** (2011) 994
33. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2016/12/WC500217981.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2016/12/WC500217981.pdf) (pristup 28. lipnja 2018)
34. <https://www.raredr.com/news/phase-3-trial-evaluating-voxelotor-sickle-cell-disease-boasts-positive-topline-data> (pristup 28. lipnja 2018)
35. Kubo, I., Kinst-Hori, I., *Planta Medica*, **1** (1999) 19
36. Yi, W., Cao, R., Peng, W., Wen, H., Yan, Q., Zhou, B., Ma, L., Song, H., *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2** (2010) 639
37. De Vries, J. G., *Organometallics as Catalysts in the Fine Chemical Industry*, **42** (2012) 1
38. Sonogashira, K., *Journal of Organometallic Chemistry*, **653** (2002) 1
39. [https://chem.libretexts.org/Textbook\\_Maps/Inorganic\\_Chemistry/Supplemental\\_Modules\\_\(Inorganic\\_Chemistry\)/Catalysis/Catalyst\\_Examples/Sonogashira\\_Coupling](https://chem.libretexts.org/Textbook_Maps/Inorganic_Chemistry/Supplemental_Modules_(Inorganic_Chemistry)/Catalysis/Catalyst_Examples/Sonogashira_Coupling) (pristup 27. kolovoza 2018.)
40. Tolman, C. A., *Chemical Reviews*, **77** (1977) 313
41. Ye, Z. W., Yi, W. B., *Journal of Fluorine Chemistry*, **129** (2008) 1124
42. Powers, D. C., Xiao, D. Y., Geibel, M. A. L., Ritter, T., *Journal of American Chemical Society*, **41** (2011) 14530

43. Wang, X., Qin, W., Kakusawa, N., Yasuike, S., Kurita, J., *Tetrahedron Letters*, **50** (2009) 6293

# ŽIVOTOPIS

████████████████████ Pohadala sam Osnovnu školu Vrbani, a nakon završenog osnovnoškolskog obrazovanja upisala sam Prirodoslovnu školu Vladimira Preloga, prirodoslovni gimnazijski smjer, također u Zagrebu. Maturirala sam 2015. godine i iste upisala Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije u Zagrebu, preddiplomski studij Primijenjena kemija.