Fotokemijske transformacije različitih biološki aktivnih derivata resveratrola u šaržnom i protočnom reaktoru

Perinić, Hana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:149:729418

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 DIPLOMSKI STUDIJ

Hana Perinić

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, rujan 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
POVJERENSTVO ZA DIPLOMSKE ISPITE

Kandidatkinja Hana Perinić

Predala je izrađen diplomski rad dana: 25. rujna 2024.

Povjerenstvo u sastavu:

Prof. dr. sc. Irena Škorić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Doc. dr. sc. Dragana Vuk, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Dr. sc. Ivan Karlo Cingesar, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije
Doc. dr. sc. Anita Šalić, Sveučilište u Zagrebu Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (zamjena)

povoljno je ocijenilo diplomski rad i odobrilo obranu diplomskog rada pred povjerenstvom u istom sastavu.

Diplomski ispit održat će se dana: 30. rujna 2024.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ
STUDIJ: KEMIJSKO INŽENJERSTVO

Hana Perinić

FOTOKEMIJSKE TRANSFORMACIJE RAZLIČITIH BIOLOŠKI AKTIVNIH DERIVATA RESVERATROLA U ŠARŽNOM I PROTOČNOM REAKTORU

DIPLOMSKI RAD

Voditeljica rada: prof. dr. sc. Irena Škorić

Članovi povjerenstva: prof. dr. sc. Irena Škorić
doc. dr. sc. Dragana Vuk
dr. sc. Ivan Karlo Cingesar

Zagreb, rujan 2024.

SADRŽAJ

Uvod 1

1. TEORIJSKI DIO 2

1.1. PROTOČNA KEMIJA 2

1.1.1. PRINCIPI PROTOČNE KEMIJE 2

1.1.1.1. ISPORUKA FLUIDA I REAGENSA 3

1.1.1.2. MIJEŠANJE 4

1.1.1.3. REAKTOR 5

1.1.1.4. GAŠENJE REAKCIJE 7

1.1.1.5. REGULACIJA TLAKA 7

1.1.1.6. SKUPLJANJE 8

1.1.1.7. DODATNE ZONE 8

1.2. KONTINUIRANA PROTOČNA FOTOKEMIJA 9

1.2.1. POBOLJŠANO OBASJAVANJE REAKCIJSKE SMJESE 9

1.2.2. POUZDANO UVEĆANJE KEMIJSKE REAKCIJE (*SCALE-UP*) 10

1.2.3. POBOLJŠANA SELEKTIVNOST I PONOVLJIVOST REAKCIJE 11

1.2.4. BRZO MIJEŠANJE 12

1.2.5. BRZA IZMJENA TOPLINE 12

1.2.6. VIŠEFAZNA KEMIJA 13

1.2.7. REAKCIJSKE SEKVENCE U VIŠE KORAKA 14

1.2.8. IMOBILIZIRANI KATALIZATORI 15

1.2.9. POVEĆANA SIGURNOST PROCESA 16

1.3. FOTOKATALIZA I FOTOKATALIZATORI 17

1.3.1. PORFIRINI KAO FOTOKATALIZATORI 17

1.4. REZVERATROL 19

1.4.1. SVOJSTVA REZVERATROLA 19

1.4.2. WITTIGOVA REAKCIJA 21

2. EKSPERIMENTALNI DIO 23

2.1. MATERIJALI 23

2.1.1. Kemikalije 23

2.2. PRIPREMA POČETNIH SPOJEVA WITTIGOVOM REAKCIJOM 23

2.3. FOTOKEMIJSKE REAKCIJE DERIVATA REZVERATROLA **1-5** U PROTOČNOM REAKTORU 25

3. REZULTATI I RASPRAVA 31

3.1. FOTOKEMIJSKE TRANSFORMACIJE DERIVATA REZVERATROLA 1-5 U ŠARŽNOM REAKTORU 31

3.2. FOTOKEMIJSKE TRANSFORMACIJE DERIVATA REZVERATROLA 1-5 U PROTOČNOM REAKTORU 43
3.3. RAČUNALNA STUDIJA 49
4. ZAKLJUČAK 52
5. LITERATURA 54
6. PRILOZI 59
7. ŽIVOTOPIS 63

SAŽETAK

Rezveratrol je stilbenoidni polifenol s različitim antioksidativnim, antitumorskim, neuroprotektivnim i kardioprotektivnim svojstvima, a zbog niske bioraspoloživosti, razvijaju se njegovi biološki aktivni derivati koji pokazuju značajan antioksidativni potencijal i inhibicijsku aktivnost za enzime kolinesteraze, što je dokazano nižim IC_{50} vrijednostima u odnosu na standardni inhibitor galantamin. U ovom su radu Wittigovom reakcijom sintetizirani heteroaromatski derivati rezveratrola koji su poslužili kao početni spojevi **1**-**5** za daljnje fotokemijske transformacije u šaržnom i protočnom reaktoru. Fotokemijske transformacije provedene su izravnim osvjetljavanjem početnih spojeva na različitim valnim duljinama ili uz prisutstvo porfirinskog fotokatalizatora s četiri različite LED lampe. Osim valne duljine i fotokatalizatora, u protočnom se reaktoru još mijenjalo vrijeme zadržavanja i temperatura. Iz rezultata je najviše vidljivo dobivanje cikličkih produkata i *trans-cis* izomerizacija, a računalnim istraživanjem fotoreaktivnosti početnog spoja **1** utvrđeni su glavni putevi njihova dobivanja. Uspoređujući produktivnost i selektivnost reakcije te iskorištenja fotoprodukata, zaključilo se kako je protočni reaktor svakako bolji izbor u odnosu na šaržni reaktor.

Ključne riječi: rezveratrol, heteroaromatski derivati, šaržni reaktor, protočni reaktor, fotokemija, fotokatalizatori

ABSTRACT

Photochemical transformations of diverse biologically active resveratrol analogs in batch and flow reactors

Resveratrol is a stilbenoid polyphenol with various antioxidant, antitumor, neuroprotective and cardioprotective properties, and due to low bioavailability, its biologically active derivatives are being developed. These analogs show significant antioxidant potential and inhibitory activity for the cholinesterase enzyme, which is proven by lower IC_{50} values compared to standard inhibitor galantamine. In this work, heteroaromatic derivatives of resveratrol were synthesized by the Wittig reaction, which served as starting compounds **1**-**5** for further photochemical transformations in batch and flow reactors. Photochemical transformations were carried out by direct illumination of the initial compounds at different wavelengths or in the presence of a porphyrin photocatalyst with four different LED lamps. In addition to the wavelength and the photocatalyst, the residence time and temperature also varied in the flow reactor. The results mainly show cyclization products as well as *trans*-*cis* isomerization, and computational study of the photoreactivity of the starting compound **1** determined the main paths of their obtaining. Comparing the productivity and selectivity of the reaction and yields of photoproducts, it was concluded that the flow reactor is a better choice compared to the batch reactor.

Keywords: resveratrol, heteroaromatic derivatives, batch reactor, flow reactor, photochemistry, photocatalysts

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, profesorici Ireni Škorić, na mentorstvu, odabiru teme, pomoći i svim odgovorenim pitanjima tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem asistentici Mileni Mlakić na velikoj pomoći u laboratoriju i ugodnoj radnoj atmosferi.

Zahvaljujem Vitomiru Vušaku na svim savjetima tijekom izrade eksperimentalnog dijela u Plivi.

Zahvaljujem svojoj obitelji, prijateljima i dečku na svakoj podršci i osloncu.

Uvod

Protočna je kemija svoj nagli skok doživjela u zadnjih 20-ak godina i stekla popularnost od akademskih laboratorijskih istraživanja pa sve do industrijske razine. Svoju je primjenu našla u organskoj sintezi, hazardnim i egzotermnim reakcijama te fotokemijskim transformacijama, a zbog brojnih prednosti u odnosu na šaržne procese privukla je pozornost i farmaceutske industrije koja je jedna od vodećih industrija modernog svijeta. Nažalost, takav svijet sa sobom nosi i bolesti modernog doba; karcinomi, kardiovaskularna i neurološka oboljenja, dijabetes te autoimune bolesti samo su neke od mogućih prijetnji ljudskom zdravlju danas. Velik je broj istraživanja zato posvećen upravo prevenciji, ali i liječenju navedenih bolesti kako bi se čovjeku omogućila što bolja kvaliteta života. Međutim, nije samo protočna kemija ta koja je postala popularna u zadnja dva desetljeća; rezveratrol*, stilbenoidni polifenol, s godinama se našao u središtu pozornosti sve većeg broja istraživačkih radova koji su opisivali njegova antioksidativna, antitumorska, kardioprotektivna i neuroprotektivna svojstva. Unatoč izrazitoj biološkoj aktivnosti rezveratrola, problem se javlja u njegovoj niskoj bioraspoloživosti. Stoga je novi naglasak stavljen na modifikaciju njegove strukture i sintezu derivata koji bi uz poboljšanu biološku raspoloživost i dalje bili biološki aktivni.

U ovom su radu provedene fotokemijske reakcije heteroaromatskih derivata rezveratrola pri različitim valnim duljinama i uz prisustvo različitih porfirinskih katalizatora u šaržnom i protočnom reaktoru te je napravljena njihova usporedba.

*može se koristiti *resveratrol* ili *rezveratrol*; u ostatku rada pisat će *rezveratrol*

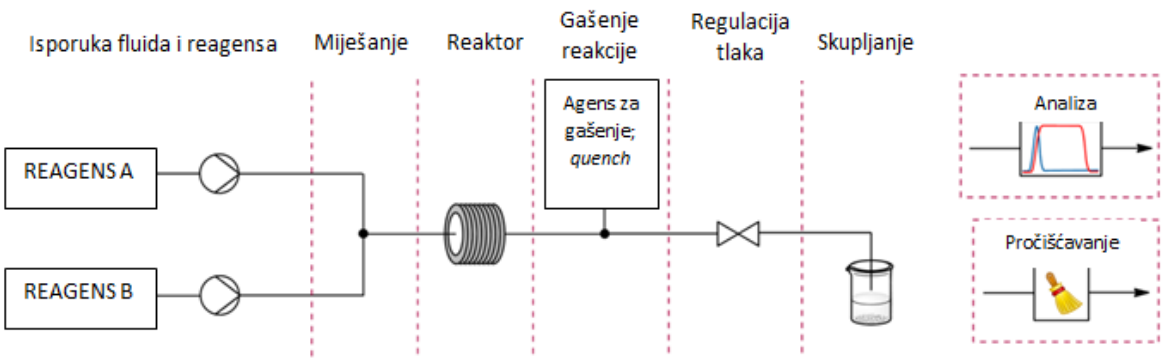
1. TEORIJSKI DIO

1.1. PROTOČNA KEMIJA

Protočna je kemija disciplina u sintetskoj organskoj kemiji koja koristi kontinuirani tok različitih reagensa koji se uvode pomoću pumpi i miješaju u kontinuiranom reaktoru. U usporedbi s konvencionalnom šaržnom obradom koja se uglavnom provodi u tikvicama s okruglim dnom, nudi nekoliko prednosti kao što su poboljšani prijenos mase i topline, veća sigurnost i učinkovitost reakcije, smanjeni otpad te lakša skalabilnost i ponovljivost. Rezultat je toga precizna kontrola uvjeta reakcije i analiza njezine kinetike u stvarnom vremenu.[1]

1.1.1. PRINCIPI PROTOČNE KEMIJE

Protočna je kemija modularna tehnika čiji se složeni sustav može podijeliti na osam osnovnih zona. To su isporuka fluida i reagensa, miješanje, reaktor, gašenje reakcije, regulacija tlaka, skupljanje reakcijske smjese, analiza i pročišćavanje. Shematski su zone prikazane na slici 1.



Slika 1. Shematski prikaz zona protočnog sustava inspiriran referencom.[2]

Veze između osnovnih zona sastoje se od cijevi te matica i ferula koje služe za sigurno pričvršćivanje cijevi na željene jedinice. Komponente za spajanje modula lako su dostupne jer se koriste i za HPLC uređaje, ali pri odabiru dimenzija i materijala cijevi moraju se uzeti u obzir fizički i kemijski parametri. Za tlakove ispod 30 bara obično se koriste inertni

perfluorirani polimeri kao što su PTFE, PFA, PEEK i FEP, a pri visokim tlakovima to su obično nehrđajući čelik ili posebne legure.

1.1.1.1. ISPORUKA FLUIDA I REAGENSA

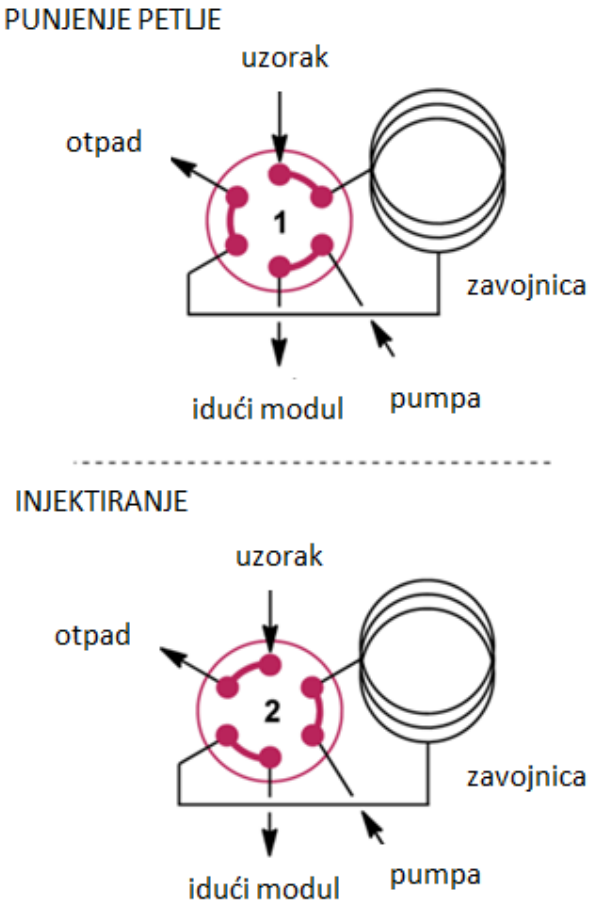
Sistem za isporuku fluida i reagensa služi kako bi se odgovarajuće tvari mogle precizno unijeti u sustav što zatim utječe na vrijeme zadržavanja i stehiometriju u slučaju dvije ili više struja reaktanata. Kontrola se postiže korištenjem hidrodinamičkog pumpanja, odnosno stvaranjem razlike tlakova između ulaza i izlaza fluida iz reaktora, a moguće je isporučiti različite homogene i heterogene otopine te plinove. U slučaju unosa otopina, obično se koriste tri vrste pumpi.[2]

HPLC pumpe (s jednim i dva klipa) obično se koriste za niske i visoke tlakove pri protocima višim od 0,1 mL min^{-1}. Fizički su robusne, točne i sposobne natlačiti zatvoreni sustav, ali nisu pogodne za hlapljiva otapala kao što su Et_2O, DCM ili $CHCl_3$. Također su sklone prljanju ili začepljenju zbog taloženja hidrolitičkih materijala u slučaju izlaganja svojih mokrih dijelova okolnoj atmosferi.[2,3]

Za slabije se protoke obično koriste jednostavne jednostruke pumpe sa špricama koje doziraju unaprijed definiranu količinu fluida, a to ograničava vrijeme i opseg rada. Naprednije verzije sastoje se od dvije neovisne šprice; dok jedna pumpa otopinu u protočni sustav, druga se istovremeno njome puni. Na taj se način ostvaruje u potpunosti kontinuirani proces jer se pri završetku isporuke otopine i punjenja njihove uloge zamjenjuju. Nedostaci pumpi sa špricama su ti, što ne mogu raditi pri povišenim tlakovima niti kroz duži vremenski period, zahtijevaju ručnu intervenciju i također su sklone onečišćenju i začepljenju zbog izravnog kontakta s otopinom[2,3].

Kako bi se izbjegli problemi začepljenja i zbog mogućnosti pumpanja suspenzija, primjenjuju se peristaltičke pumpe. One funkcioniraju tako da središnji rotor pritišće fleksibilnu cijev unutar fiksiranog kućišta povisujući tako tlak koji gura otopinu prema naprijed. Kako se cijev relaksira pomicanjem rotora unaprijed, tlak opada i povlači otopinu dalje u sustav. Međutim, jednostavno rotacijsko gibanje rotora ne daje ravnomjernu brzinu strujanja zbog ciklusa kompresije i opuštanja cijevi, a fluktuacije će biti izraženije pri višim tlakovima[2,3].

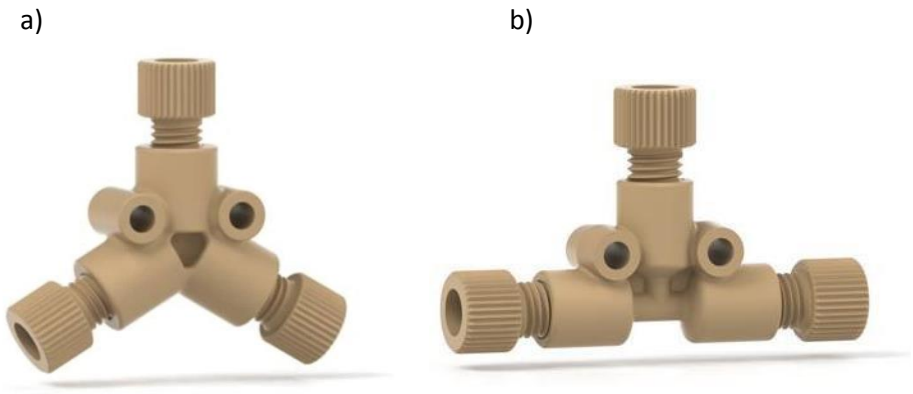
U slučaju malih količina reagensa ili reagensa osjetljivog na vlagu ili kisik, umjesto pumpi koristit će se petlja za ubrizgavanje uzorka (*sample loop*). Uzorak se uštrca u zavojnicu promjenjive veličine i u sustav ga se injektira okretajem jednog od šest ventila. Princip rada prikazan je na slici 2.



Slika 2. Princip rada petlje za ubrizgavanje uzorka; slika inspirirana referencom.[2]

1.1.1.2. MIJEŠANJE

Kako bi uopće došlo do željene reakcije, reagensi moraju biti dobro izmiješani.[4] Miješanje se u kontinuiranim procesima dijeli se na aktivno i pasivno. Aktivno miješanje uključuje vanjske izvore energije (ultrazvuk, periodične varijacije protoka, elektrokinetičke nestabilnosti, itd,) koji zatim utječu na miješanje u reaktoru. Pasivno miješanje uključuje energiju same pumpe ili hidrostatskog potencijala, a često se postiže ugradnjom i spajanjem različitih mikrostruktura kao što su primjerice Y ili T konektori[5] koji spajaju dvije različite struje u jednu.

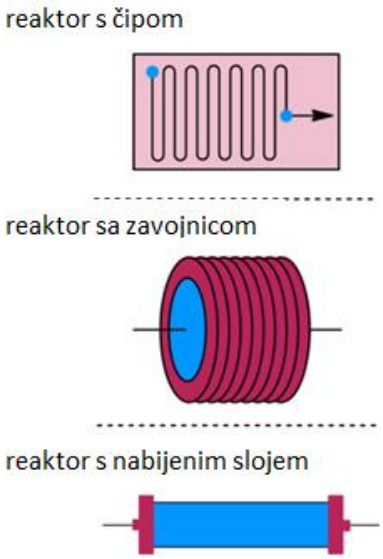


Slika 3. Mikrostrukture za pasivno miješanje: a) Y konektor i b) T konektor.

Ako se radi o vrlo sporoj reakciji gdje je vrijeme reakcije značajno duže od vremena miješanja, smatra se da je okruženje u kojoj se ona provodi homogeno i poboljšanje izvedbe miješanja neće povećati konverziju. S druge strane, brze i vrlo brze reakcije poprilično su osjetljive na promjene u učinkovitosti miješanja koja je određena režimom protoka ostvarenim u mikrostrukturi pri određenoj brzini. Može se reći da se ovdje reakcija zbiva u heterogenom koncentracijskom polju gdje proces miješanja utječe na konverziju i selektivnost reakcije.[4]

1.1.1.3. REAKTOR

Reaktor je srž svakog protočnog sustava u kojem dolazi do kemijske reakcije.[2] Tradicionalno se u organskoj sintezi koriste šaržni reaktori (okrugle tikvice, miješani spremnici, itd.) koji imaju svojih prednosti, ali i mane kada je riječ o prenošenju reakcija s laboratorijske na pilotnu i industrijsku skalu. To često iziskuje velika ulaganja i rekonstrukciju samog procesa, a posebno je problematično u slučaju vrlo egzotermnih reakcija. Kao alternativa, razvila se protočna kemija i sukladno njoj protočni reaktori.[6] Postoje tri glavna tipa: reaktori s čipom, reaktori sa zavojnicama i reaktori s nabijenim slojem, a prikazani su na slici 4.



Slika 4. Tri glavna tipa protočnih reaktora, inspirirano referencom.[2]

Vrstu protočnog reaktora i njegov materijal odredit će priroda same reakcije (egzo- ili endotermna, fotokatalitička, elektrokemijska, itd.), a temperatura procesa može se postići jednostavno uranjanjem reaktora u ledenu/grijuću kupelj ili korištenjem jedinica za kriogeno hlađenje, mikrovalnim zračenjem i induktivnim grijanjem. Najbolji prijenos topline postiže se u reaktorima s čipom, ali zbog njihove se visoke cijene kao alternativa najčešće koriste reaktori sa zavojnicom. Reaktor s nabijenim slojem koristit će se u slučaju potrebe za heterogenim katalizatorom ili reagensom u procesu.[2] Inertni fluoropolimeri kao PTFE PFA i FEP te nehrđajući čelik najčešći su materijali korišteni pri izradi reaktora sa zavojnicom. PTFE je kemijski izdržljiv i može se koristiti pri temperaturama do 250 °C i tlakovima do 100 bar, a FEP je uz izdržljivost pri visokim tlakovima i optički transparentan. Za vrlo visoke tlakove i temperature koristi se nehrđajući čelik.[7] Kada je riječ o veličini reakora, najčešće se govori o mikroreaktorima i milireaktorima.

Mikroreakori su planarni uređaji promjera cijevi od nekoliko stotina mikrona (< 1mm) i volumena u rasponu od nekoliko nanolitara do nekoliko mikrolitara. Najčešće se koriste na maloj laboratorijskoj skali i u selekcijskim procesima. Mogu se izdvojiti tri glavne prednosti mikroreaktora nad šaržnima. To su:

a) Brzo miješanje zbog kratkih difuzijskih puteva unutar reaktora pri čemu se mogu dobiti vrlo čisti produkti bez neželjenih nusprodukata;

b) Učinkovit prijenos topline s koeficijentima prijenosa topline od 60000 $Wm^{-2}K^{-1}$ u odnosu na 100 $Wm^{-2}K^{-1}$ kod šaržnih reaktora što omogućuje sintezu visokoenergijskih materijala na siguran način;
c) Malen volumen reaktora zbog kojeg je moguće ispitati veliki broj reakcija koristeći malu količinu reagensa.[6]

Milireaktori imaju promjer cijevi do nekoliko milimetara i volumen najčešće od jednog do 20 mL.[6] Povećanjem promjera mijenjaju se hidrodinamička i prijenosna svojstva; manji omjer površine i volumena rezultira manjim kapacitetom prijenosa topline i mase, ali uz poboljšanje miješanja u sustavu moguće je kompenzirati taj nedostatak.[8] Milireaktori se često koriste prilikom povećanja proizvodnje (*scale-up*) gdje će zbog veće brzine protoka unutar reaktora biti smanjen broj potrebnih jedinica.[9]

1.1.1.4. GAŠENJE REAKCIJE

Mnoge se reakcije mogu nastaviti nakon izlaska iz reaktora tijekom skupljanja reakcijske smjese što dovodi do nepouzdanih rezultata. Zato je bitna točna kontrola vremena reakcije koja zahtijeva odgovarajuće gašenje reakcije (*quench*) koje je najčešće toplinsko ili kemijsko. Termalna se reakcija može ugasiti naglim hlađenjem reakcijske smjese, dok je u slučaju kemijskog gašenja potrebno u sustav unijeti agens za gašenje.[2] To je posebice korisno u slučaju reakcijskih sekvenci gdje se na taj način može kontrolirati nastajanje nestabilnih intermedijera.[10] Kada je riječ o fotokemijskim reakcijama za čiju je provedbu nužna svjetlost, gašenje reakcije postiže se isključivanjem izvora zračenja.

1.1.1.5. REGULACIJA TLAKA

Regulatori protutlaka (*back pressure regulators, BPR*) posebni su ventili spojeni u sustav kako bi radili pri konstantnom uzvodnom tlaku tog sustava. Korištenje BPR-a pri povišenim tlakovima omogućuje provođenje procesa iznad vrelišta otapala, povećava količinu otopljenog plina u kapljevini kod izvođenja dvofaznih transformacija, zadržava plin u otopini koji nastaje prilikom trajanja reakcije te omogućuje dobru kontrolu pri upotrebi hlapivih ili plinovitih reagensa i intermedijera. Njegova integracija u sustav također pomaže pri radu pumpi, posebice HPLC pumpi.[2,11] U protočnim se procesima najčešće koriste dva tipa

regulatora. Unaprijed postavljeni (*preset*) regulatori rade na unaprijed definiranoj vrijednosti tlaka kod kojih otopina pritišće klip s oprugom sve dok se ne postigne ta vrijednost. Tada dolazi do otvaranja i propuštanja otopine koja će protjecati sve dok je tlak sustava održavan na definiranoj vrijednosti. Svestraniji i skuplji tip regulatora može prilagoditi tlak u sustavu na željeni korištenjem referentnog tlaka na dijafragmi putem mehaničkih sila ili tlaka plina. Oba modela pokrivaju raspon tlaka do 70 bara i mogu se koristiti za jednofazne ili dvofazne reakcije.

1.1.1.6. SKUPLJANJE

Posljednji je korak skupljanje reakcijske smjese koje se obično provodi u tikvici, ali moguća je automatizacija i instalacija kolektora frakcija.

1.1.1.7. DODATNE ZONE

a) Analiza

Analiza reakcijske smjese provodi se na tri različita načina tijekom protočne sinteze. *Offline* analiza najčešća je na laboratorijskoj skali; uzorak se skupi ručno i analizira jednom od metoda kao što su GC, HPLC, NMR, itd. Ako je fokus na optimizaciji reakcijskih parametara, kinetici i mehanizmu transformacije, trajnoj kontroli kvalitete kontinuiranog procesa ili proizvodnji i daljnoj obradi reaktivnih i toksičnih intermedijera, koristit će se *online* i *inline* analiza. *Online* analiza podrazumijeva periodično analiziranje uzorka putem automatskog uzorkovanja i prijenosa do analitičkog instrumenta (HPLC, GC i različite spektroskopske metode). Ako je analitička metoda nedestruktivna i može se izvesti u stvarnom vremenu trajanja reakcije, govori se o *inline* analizi gdje se analitička jedinica integrira u protočni proces. To su FTIR, Raman, UV/Vis i NMR.

b) Pročišćavanje

Većina koraka pročišćavanja izvodi se konvencionalnim metodama nakon prikupljanja reakcijske smjese iz protočnog sustava. U slučaju potrebe kontinuirane separacije faza u samom procesu, mogu se koristiti *inline* postavljeni membranski separatori.[2]

1.2. KONTINUIRANA PROTOČNA FOTOKEMIJA

Fotokemija je ključna za život na Zemlji jer postojanje većine organizama ovisi o fotokemijskim procesima. Neke od svakodnevnih i dobro poznatih foto-biokemijskih reakcija su fotosinteza, oštećenje DNA i vizualni procesi u mrežnici.[12] Posljednja tri desetljeća provodi se inenzivno istraživanje fotokemijskih reakcija i njihova primjena u sintezi, katalizi, analitičkim tehnikama, informacijskoj tehnologiji, terapiji, itd.[13]Uz brojne primjene fotokemije i njezin napredak, na površinu su isplivala i pitanja vezana uz njenu složenost i probleme prilikom skalabilnosti ili trajanja reakcije. Veliku pozornost privukli su mikroreakori s kontinuiranim protokom koji nude moguće rješenje; neke od njihovih prednosti ravnomjerno su ozračivanje reakcijske smjese, poboljšani prijenos mase i topline, automatizacija procesa i bolje miješanje. Razrada prednosti mikroreaktora u odnosu na šaržne reaktore u fotokemiji predstavljena je u idućih devet podpoglavlja.[14]

1.2.1. POBOLJŠANO OBASJAVANJE REAKCIJSKE SMJESE

Fotokemijske su reakcije moguće (u pravilu) zbog apsorpcije fotona. Kako bi se postigla visoka iskorištenja i selektivnost, vrlo je bitna homogena raspodjela svjetlosne energije unuar fotoreaktora. Ista se može objasniti Bouger-Lambert-Beerovim zakonom:

$$A = log_{10}\frac{I_0}{I} = \varepsilon cl \qquad (1)$$

gdje je A apsorbancija, I_0 početna svjetlosna jakost, I svjetlosna jakost propuštena kroz sredstvo debljine l i koncentracije c, a ε je molarni apsorpcijski koeficijent. Intenzitet svjetla koje se širi kroz sredstvo opada eksponencijalno s udaljenošću. Dva su bitna parametra kojima se opisuju fotokemijske reakcije: kvantni prinos (φ) i kvantna efikasnost (ξ). Formula je kvantnog prinosa sljedeća:

$$\phi = \frac{broj\ nastalih\ molekula\ produkta}{broj\ apsorbiranih\ fotona\ u\ reaktivnom\ mediju} \qquad (2)$$

Kvantna efikasnost definira se na sljedeći način:

$$\xi = \frac{brzina\ reakcije}{protok\ fotona} \qquad (3)$$

Kako je već spomenuto, intenzitet svjetla opada eksponencijalno šireći se kroz medij što može predstavljati problem pri fotokemijskim reakcijama u šaržnim reaktorima. Kako bi se postigla

uniformna raspodjela svjetlosti s maksimalnom efikasnošću fotokemijske reakcije, mogu se koristiti mikroreaktori. Kvantni prinos u mikroreaktorima puno je veći nego u šaržnim reaktorima zbog homogenije raspodjele zračenja i većih udjela izmjene topline i mase zahvaljujući velikom omjeru površine i volumena. Kvantna efikasnost u šaržnim reaktorima obično iznosi 0,0086 - 0,0042, a u mikroreaktorima ta vrijednost može biti znatno poboljšana upotrebom LED zračenja ili refraktora.[15] Noël i suradnici objavili su vrijednosti do 0,66 za fotomikroreaktor s LED zračenjem.[16]

1.2.2. POUZDANO UVEĆANJE KEMIJSKE REAKCIJE (*SCALE-UP*)

Kada je riječ o fotokemijskim reakcijama na industrijskoj skali, pravi je izazov povećati produktivnost reakcije zbog već spomenutog Bouger-Lambert-Beerova zakona i stoga klasično dimenzioniranje ne predstavlja zadovoljavajuće rješenje. Kako bi se izbjegla neuniformna energijska raspodjela zbog oslabljenog prijenosa fotona, promjer reaktora trebao bi biti što manji. Idealni reaktor za uvećavanje fotokemijskih reakcija u tom je slučaju mikroreaktor.[17] Dva su načina skaliranja reakcije korištenjem mikroreaktora:

1) povećanje vremena zadržavanja i povećanje protoka;
2) spajanje više mikroreaktora u paralelu;

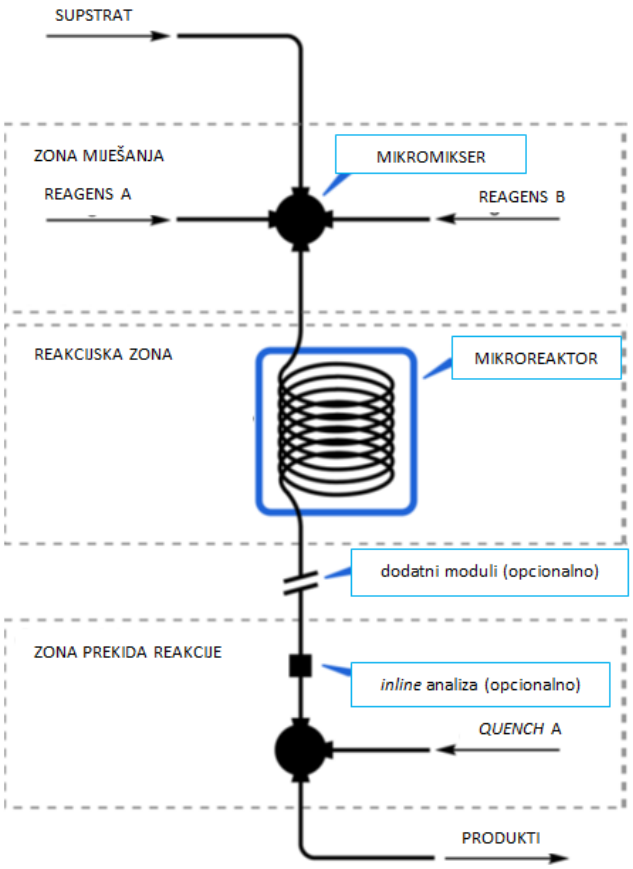
Prvi je način najčešći na laboratorijskoj skali gdje se reakcijski uvjeti najprije ispituju korištenjem malih količina polaznog materijala. Veće količine produkta ostvaruju se povećanjem protoka uz konstantno vrijeme zadržavanja. Ove promjene utječu na hidrodinamiku sustava i prijenos topline gdje povećanjem protoka dolazi do veće izmjene mase i topline što posljedično smanjuje vrijeme reakcije. Negativna je strana pad tlaka zbog kojeg dolazi do nepotrebnog gubitka energije u cijelom sustavu. Samim korištenjem mikroreaktora već dolazi do smanjenja vremena potrebnog za reakciju u odnosu na šaržne reaktore; konvencionalnim provođenjem reakcija one traju i do nekoliko sati, dok je korištenjem protočne kemije skala smanjena na minute ili sekunde. Time se povećava produktivnost i u istom je vremenu moguće pripremiti više željenog produkta.[14]

Drugi način podrazumijeva dva različita pristupa. Mikroreaktori se mogu spojiti u paralelu vanjskim ili unutarnjim spajanjem. U slučaju vanjskog spajanja, postavlja se više sustava mikroreaktora s pripadajućim sistemom pumpi i kontrolom procesa gdje oni ne ovise jedan o drugome. U slučaju kvara jednog sustava, ostali sustavi i dalje mogu neometano raditi. Kod

unutarnjeg spajanja koristi se jedan sistem pumpi na koji je spojen veći broj mikroreaktora. Takvo je spajanje ekonomičnije jer se smanjuje ukupni inventor opreme i potreban prostor za postavljanje. Međutim, glavna poteškoća leži u jednakoj distribuciji reakcijske smjese na sve mikrokanale. Male razlike u padu tlaka mogu rezultirati nepravilnom raspodjelom protoka i time uzrokovati nejednake reakcijske uvjete u različitim kanalima.[18]

1.2.3. POBOLJŠANA SELEKTIVNOST I PONOVLJIVOST REAKCIJE

Ključni je aspekt bilo koje kemijske reakcije selektivnost produkta. Prednost mikroreaktora nad šaržnima jest veća selektivnost zbog fenomena izmjene mase, topline i fotona, ali i bolja ponovljivost procesa zbog većeg omjera površine i volumena u kanalima gdje se odvija reakcija. Već je bila riječ o tipičnim zonama tehničkog aspekta protočnog sustava, ali slijedeći put reakcijske smjese moguće ih je podijeliti na zonu miješanja, reakcijsku zonu i zonu prekida reakcije kako je prikazano na slici 5.



Slika 5. Zone protočnog sustava. Inspirirano referencom.[14]

U šaržnom je reaktoru reakcijsko vrijeme definirano vremenom u kojem još ima neizreagiranih reaktanata. U protočnim reaktorima ono se još naziva vremenom zadržavanja i odnosi se na prosječno vrijeme koje reaktanti provedu u mikroreaktoru i zato je direktno povezano s protokom. Može ga se precizno kontrolirati zbog postojanja *quencha* kojim se zaustavlja neželjeno uznapredovanje reakcije i moguća degradacija produkata.[14]

1.2.4. BRZO MIJEŠANJE

Kako bi se objasnilo miješanje u protočnim fotoreaktorima, vrlo je bitna njihova veličina. U konvencionalnim fotokemijskim reaktorima od najveće je važnosti distribucija svjetlosti; kad god su prisutni fenomeni apsorpcije i raspršenja, svjetlost se prigušuje u radijalnom smjeru reaktora što ima utjecaj na produktivnost i fotonsku učinkoviost.[19] Čak i uz idealne hidrodinamičke uvjete miješanja, zbog slabljenja svjetlosti dolazi do heterogenog polja brzine reakcije i gradijenta koncentracije koji mogu izazvati fizička ograničenja koja usporavaju brzinu fotokemijske reakcije.[20] Kada je riječ o mikroreaktorima, njegova smanjena veličina vodi do poboljšanog homogenog inteziteta svjetlosti prevladavajući tako ograničenja šaržne kemije.[21] U mikrokanalima dolazi do malenih vrijednosti Reynoldsova broja i tok fluida je laminarni. Njegova je karakteristika kretanje fluida u paralelnim slojevima i miješanje koje se postiže molekularnom difuzijom između tih slojeva. Kako bi miješanje bilo još bolje, uvode se mikromiješala koja smanjuju put difuzije i poboljšavaju iskorištenje i selektivnost reakcije.[22]

1.2.5. BRZA IZMJENA TOPLINE

Brza izmjena topline vrlo je važna zbog održavanja stabilne temperature sustava i sprječavanja nastanka neželjenih sporednih produkata. U fotokemijskim procesima može doći do povećanja temperature zbog izvora svjetla koje grije sustav ili zbog egzotermnih reakcija kao što su reakcije singletnog kisika.[23] Zbog velikog omjera površine i volumena, u mikroreaktorima se odigrava učinkovito odvođenje topline uz izbjegavanje nastajanja vrućih točaka zbog čega se mikroreaktori često smatraju izotermnima. Uz samu prirodu mikroreaktora, vrlo su bitna svojstva njihove površine i materijala od kojih su načinjeni; što je

veća toplinska vodljivost materijala, to će se topline brže odvoditi iz sustava. U tablici 1 navedene su toplinske vodljivosti pojedinih materijala.

Tablica 1. Toplinska vodljivost nekih materijala.

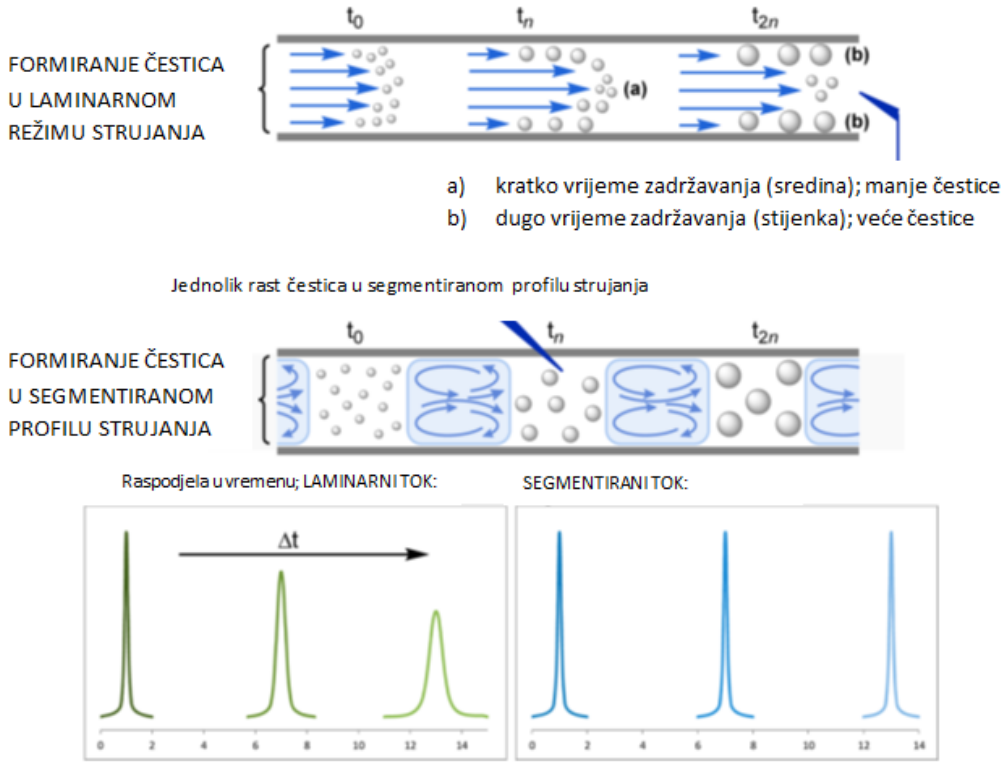
materijal	toplinska vodljivost [W m^{-1} K^{-1}]
PFA	0,195
FEP	0,19-0,24
staklo (kvarc)	1
silikon	149

Silikonski mikroreaktori imaju visoku toplinsku vodljivost i lako ih je izraditi.[24] U izradi se također koriste i kapilare na bazi polimera koje su široko dostupne, jeftine, kemijski stabilne i transparentne. Međutim, imaju nisku toplinsku vodljivost.

1.2.6. VIŠEFAZNA KEMIJA

Višefazne su reakcije vrlo česte u kemijskoj industriji i uključuju dvije ili više nemješljivih faza (kapljevina-kapljevina ili plin-kapljevina). Kada je prijenos mase iz jedne faze u drugu najsporiji stupanj kemijske reakcije, ključno je maksimizirati međufazno područje. U šaržnom je postupku ono malo i loše definirano zbog čega se produljuje vrijeme trajanja reakcije. Zbog malih dimenzija mikroreaktora postižu se velike međufazne površine što dovodi do učinkovitog prijenosa mase između faza, a prijenos se može opisati ukupnim volumetrijskim koeficijentom prijenosa mase ($k_L a$). On je za mikroreaktore veći za jedan do dva reda veličine u odnosu na klasične višefazne reaktore. Razvijeno je nekoliko vrsta višefaznih mikroreaktora, a neki od njih su jednokanalni mikroreaktori, mikroreaktori s padajućim filmom i membranski mikroreaktori.[25,26] Višefazni tokovi igraju važnu ulogu i u definiranju veličine čestica; u laminarnom režimu strujanja, aksijalna disperzija dovodi do široke raspodjele vremena zadržavanja u kojem neće svaka čestica provesti jednako vrijeme u reaktoru što će rezultirati širokom raspodjelom veličine čestica. Čestice uz stijenku nešto su veće zbog manje brzine, a one u središtu putuju brže i manje su. Kako bi se postigla niža polidisperznost, dodaje se nemješljiva faza koja zatim stvara segmentirani režim strujanja.

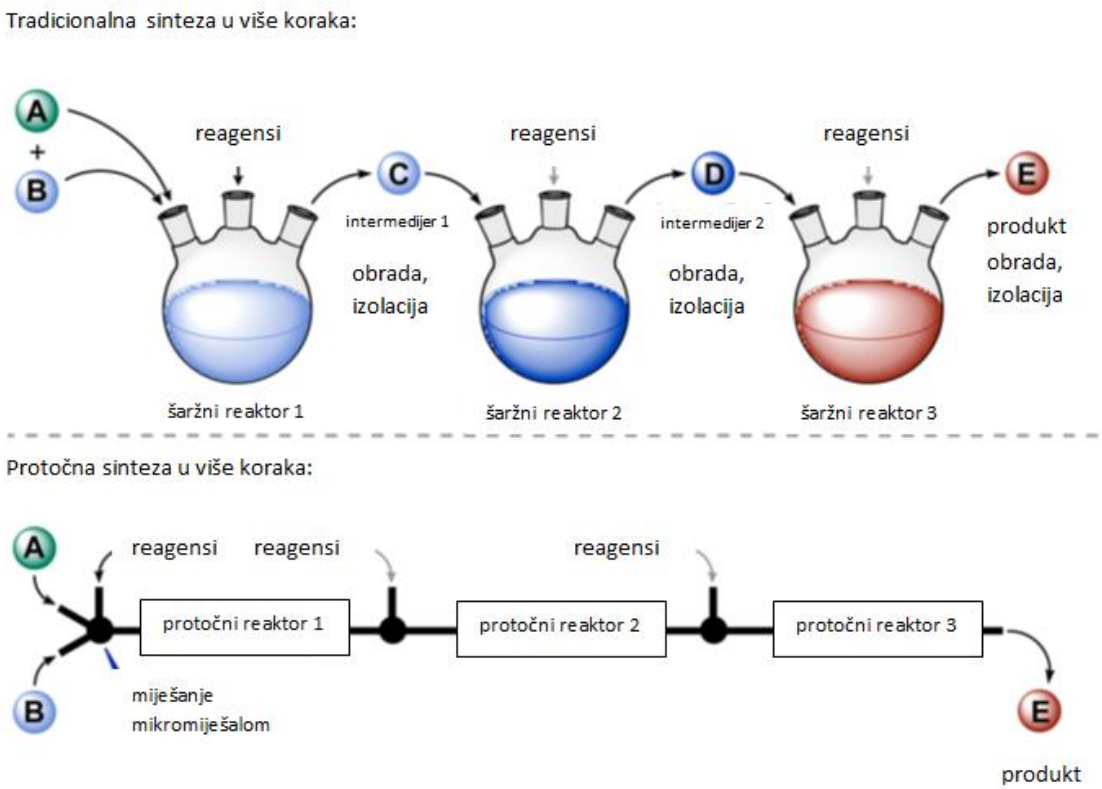
Svaki se segment može promatrati kao zasebni reaktor u kojem sve čestice provode točno jednako vrijeme. Zbog unutarnje se cirkulacije postiže odlično mikromiješanje i mala disperzija što dovodi do homogenih reakcijskih uvjeta u svakom segmentu i uske raspodjele veličine čestica. Utjecaj režima strujanja na polidisperznost shematski je prikazan na slici 6.



Slika 6. Shematski prikaz utjecaja režima strujanja na polidisperznost. Inspirirano referencom.[14]

1.2.7. REAKCIJSKE SEKVENCE U VIŠE KORAKA

Sinteza složenih organskih molekula obično uključuje nekoliko sintetskih koraka uz međukorake obrade i izolacije intermedijera. Ovaj tradicionalni način izvođenja organskih reakcija oduzima mnogo vremena i može biti vrlo skup. Kako bi se pojednostavio sintetski proces, mogu se koristiti upravo mikroreaktori koji omogućuju kombinaciju više reakcija i koraka pročišćavanja u jednom, kontinuiranom protočnom procesu.[27,28] Usporedba tradicionalne organske sinteze i sinteze u protočnom sustavu shematski je prikazana na slici 7.



Slika 7. Shematska usporedba tradicionalne sinteze i sinteze u protočnom sustavu u više koraka. Inspirirano referencom.[14]

Takvi protočni sustavi zahtijevaju manje direktnog rukovanja i ostvaruju veću vremensku i novčanu uštedu, a razni ugradivi spektroskopski alati, mogućnost samooptimizacije i automatizacije omogućuju daljnje smanjenje ljudske interakcije.[29] Posebno su korisni kod pripreme opasnih međuprodukata kao što su singletni kisik, diazonijeve soli i azidi.[30] Takvi intermedijeri mogu se pripremiti u malim količinama i odmah reagirati dalje što znači da su sigurnosni rizici svedeni na minimum.

1.2.8. IMOBILIZIRANI KATALIZATORI

Imobilizacijom fotokatalizatora povećava se ekonomska isplativost fotokatalitičkog procesa zbog načina oporavka i recikliranja katalizatora.[31] U fotokemijskim procesima intenzivno se koriste heterogeni fotokatalizatori (npr. TiO_2, ZnO) zbog široke dostupnosti, niske cijene i robusnosti,[32] a u reaktor se uvode kao suspenzija. Međutim, takav pristup može

brzo dovesti do začepljenja protočnog reaktora zbog njegovih finih mikrostruktura tako da se kao alternativa koristi imobilizacija katalizatora na stijenkama reaktora ili u pakiranom sloju.[33] Upotreba reaktora s pakiranim slojem katalizatora često nije poželjna jer svjetlost ne može prodrijeti do njegova središnjeg sloja. U literaturi[34] su zabilježeni fotomikroreaktori s imobiliziranim katalizatorom na stijenkama čija je izvedba sljedeća: tanak sloj fotokatalizatora imobiliziran je na stijenci i može se zračiti s prednje ili stražnje strane. Zbog malih difuzijskih udaljenosti i velikog omjera površine i volumena u mikrokanalima, vidljive su poboljšane performance koje se mogu objasniti omjerom osvjetljenje površine katalizatora po jedinici fluida u reaktoru (κ). Usporedba je prikazana u tablici 2.[14]

Tablica 2. Usporedba različitih vrsta fotoreaktora s katalizatorima.

Vrsta reaktora	κ, m^2m^{-3}
Mikroreaktor	11667
Suspenzija katalizatora u fotoreaktoru	2631
Anularni fotoreaktor	27

1.2.9. POVEĆANA SIGURNOST PROCESA

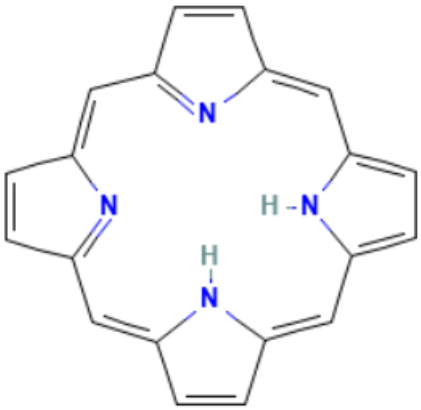
Jedan od najvažnijih argumenata u prilog kontinuiranim protočnim procesima jest uvećana operativna sigurnost prilikom izvođenja opasnih reakcija. Mikroreaktori su malih dimenzija što smanjuje ukupnu količinu opasnih kemikalija u procesu i sigurnosne rizike povezane uz njihovo rukovanje. Zbog povećane sigurnosti, moguće je postići reakcijske uvjete koji u šaržnim reaktorima nisu izvedivi što se posebice odnosi na fotokemijske reakcije koje uključuju singletni kisik.

1.3. FOTOKATALIZA I FOTOKATALIZATORI

Fotokatalizatori su materijali koji pretvaraju svjetlosnu energiju u kemijsku apsorbirajući fotone, a fotokataliza je proces kojim se pomoću sudjelovanja fotokatalizatora pokreću ili pospješuju kemijske reakcije. Primjene fotokatalizatora su razne; koriste se pri obradi vode i zraka, u sintezi uglikovodika, tijekom transformacije specifičnih spojeva, prilikom isporuke lijekova, itd.[35] Često se kao fotokatalizatori koriste kompleksi prijelaznih metala koji dolaze u visoko reaktivna pobuđena stanja prilikom obasjavanja svjetlosnom energijom zbog čega su mogući jednoelektronski prijenosi. Prijenos elektrona ovisi o trajanju pobuđenog stanja, a ono je usko povezano s reakcijskim medijem (otapalom) i prirodom liganda vezanog na metal. U korištenju vidljivog dijela svjetlosti pri fotokatalizi, mogu se koristiti LED i CFL diode što je jednostavan i jeftin izbor kojim su čak i neželjene reakcije svedene na minimum jer većina organskih molekula ne apsorbira u desnom dijelu vidljivog spektra.[14]

1.3.1. PORFIRINI KAO FOTOKATALIZATORI

Porfirini su aromatski heterociklički spojevi koji sadrže makrocikl od 20 ugljikovih i četiri dušikova atoma te 22 π-elektrona od kojih je 18 delokalizirano prema Hückelovom pravilu aromatičnosti. Planarne su strukture s četiri pirolska prstena spojena metinskim mostovima.[36] Njihova je struktura prikazana na slici 8.



Slika 8. Struktura porfirinskog kostura (preuzeto iz literature[37]).

Porfirini sadrže 26 elektrona i imaju snažnu koordinacijsku sposobnost zbog koje se različiti metalni ioni mogu ugraditi u njihovu jezgru. Moguće ih je modificirati i podesiti metalne ione

ili okolne funkcijske skupine kako bi se uskladili s raznim potrebama primjene zbog čega su posebno zanimljivi.[36] Jedna je od sfera njihova djelovanja apsorpcija svjetlosti u gotovo cijelom UV/Vis spektralnom području uz veliku molarnu apsorpciju (105 L/mol cm) i odgovarajuće elektronske razine za prijenos energije (ET) i jednog elekrona (SET). Zbog manipulacije supstituentima moguće je proizvesti robusne, topljive ili heterogene, lako dostupne i jeftine fotokatalizatore. Mehanizam fookatalitičke akivnosti porfirina sličan je drugim fotokatalizatorima. Pod utjecajem svjetlosti jedan elektron iz osnovnog stanja skače u pobuđeno singletno stanje s kratkim životnim vijekom (10^{-9} s). Brz međusustavni prijelaz jednog elektrona daje pobuđeno tripletno stanje s nešto duljim vremenom života (10^{-6}s) u kojem se mogu uočiti dva različita procesa: prijenos jednog elektrona (SET) i prijenos energije (ET). Prvi uključuje izmjenu elektrona između porfirina i supstrata oksidativnim ili redukcijskim procesom, a drugi uključuje prijenos energije na okolne molekule kao što su molekularni kisik, heterocikli i druge. U usporedbi s osnovnim stanjem, pobuđena su stanja porfirina i jaki oksidansi i reducensi pa je ovisno o potrebi moguće ostvariti i redukcijske i oksidacijske procese.[38] Različiti porfirini u ulozi fotokatalizatora koriste se za oksigenaciju više vrsta organskih spojeva kako bi nastali njihovi različito funkcionalizirani derivati. Primjer su porfirini kao slobodne baze i metaloporfirini koji, osim u fotokatalizi, svoju primjenu imaju i u različitim drugim katalitičkim procesima. Metaloporfirini s metalnim centrima viših oksidacijskih brojeva mogu izravno oksidizirati odnosno oksigenizirati organske spojeve na različitim mjestima, a to će ovisiti o steričkim i elektronskim uvjetima i samom mediju. Drugi je način stvaranje reaktivnih spojeva kisika kao što su HO• ili O_2•− radikali. Karakteristični su predstavnici manganovi(III) porfirini[39] koji imaju vrlo reaktivne Mn^{IV}=O i Mn^{V}=O vrste zaslužne za poboljšanje oksidacijske reakcije. Sljedeće reakcije prikazuju njihovo nastajanje.

$$(P)Mn^{III}OH + h\nu \rightarrow (P)Mn^{II} + \bullet OH \quad (1) \qquad (4)$$

$$2\ (P)Mn^{II} + O_2 \rightarrow 2\ (P)Mn^{IV}{=}O \quad (2) \qquad (5)$$

$$2\ (P)Mn^{IV}{=}O + H^+ \rightarrow (P)Mn^{V}{=}O + (P)Mn^{III}OH \qquad (6)$$

Porfirini kao slobodne baze kruti su tetradentatni ligandi koji mogu koordinirati metalni ion u jezgri makrocikla. Zbog svojih redoks svojstava i velikog sustava konjugiranih veza pokazali

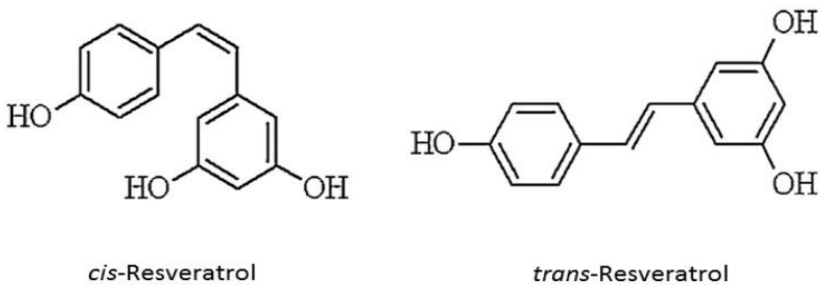
su izrazitu moć apsorpcije vidljive svjetlosti koja prethodi daljnjim termalnim ili fotokemijskim reakcijskim koracima.[40] Porfirini kao slobodne baze svoju primjenu imaju u fotokatalitičkoj reakciji razvijanja vodika[41] i funkcionalizaciji biomolekula,[42] a metaloporfirini još se koriste za različite sustave pretvorbe solarne energije,[43] u obradi voda[44] i za medicinske svrhe.[45]

1.4. REZVERATROL

Polifenoli su fitokemijska skupina s različitim kemijskim svojstvima i strukturama u rasponu od jednostavnih molekula do polimera velike molekulske mase. Sastoje se od najmanje jednog fenilnog prstena i jednog ili više hidroksilnih supstituenata, a dijele se na fenolne kiseline, lignane i stilbene. Stilbeni su fitoaleksini koje proizvode biljke kao odgovor na ozljede i infekcije. U ljudskoj prehrani prisutni su u malim količinama, a jedino je rezveratrol neophodan za zdravlje. Prvi je put izoliran 1940. iz korijena bijelog kukurijeka (*Veratrum grandiflorum O. Loes*), a 1963. izoliran je iz korijena japanskog dvornika (*Polygonum cuspidatum*) koji se u istočnoj medicini koristi kao sredstvo protiv upale i tromboze. U biljkama je sintetiziran prilikom UV zračenja, mehaničkih ozljeda ili u prisutnosti gljivica, a u industriji se uglavnom dobiva kemijskom ili biotehnološkom sintezom iz kvasca *Saccharomyces cerevisiae*. Važan su prehrambeni izvor rezveratrola grožđe i crno vino, a zbog širokog spektra farmakološkog djelovanja prodaje se i kao dodatak prehrani.[46]

1.4.1. SVOJSTVA REZVERATROLA

Rezveratrol je stilbenoidni polifenol koji se sastoji od dva fenolna prstena međusobno povezana etilenskim mostom. Službeno je kemijsko ime (IUPAC ime) rezveratrola 5-(4-hidroksistiril)benzen-1,3-diol, a kemijska struktura rezveratrola identificirana je u dva izomerna oblika, *cis*- i *trans*-rezveratrol kako je prikazano na slici 9.



Slika 9. Izomerni oblici rezveratrola.

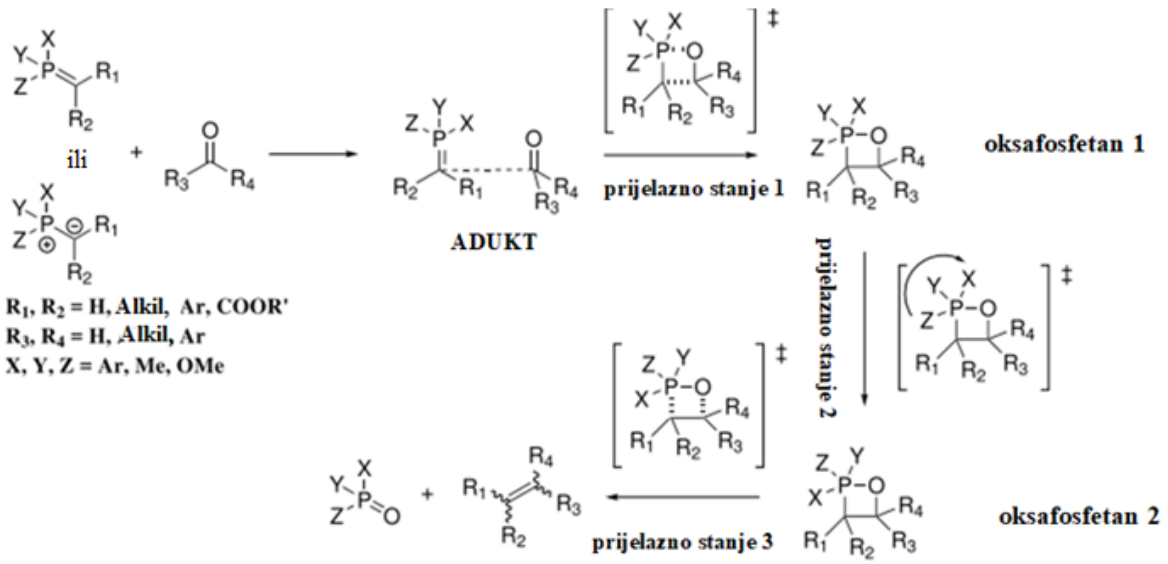
Trans-izomer je rasprostranjeniji i biološki aktivan pri izazivanju staničnih odgovora kao što su zaustavljanje staničnog ciklusa, diferencijacije i apoptoze uz smanjenje proliferacije kancerogenih stanica. Ako je *trans*-izomer izložen UV zračenju, može doći do izomerizacije u *cis*-izomer.

Trans-rezveratrol posjeduje širok raspon bioloških svojstava među kojima su antioksidativno, kardioprotektivno, neuroprotektivno, protuupalno i antikancerogeno djelovanje. Antioksidativna aktivnost ovisi o rasporedu funkcijskih skupina što znači da će na hvatanje slobodnih radikala i keliranje metalnih iona jako utjecati konfiguracija, susptituacija i ukupni broj hidroksilnih skupina. Utvrđeno je da *trans*-rezveratrol djeluje kao učinkovit •OOH i •OOR čistač radikala,[47] a također štiti od peroksidacije lipida unutar staničnih membrana i oštećenja DNA uzrokovanih reaktivnim kisikovim vrstama.[46] U borbi protiv raka može se koristiti kao sredstvo za neoadjuvantnu kemoterapiju prije operacije za smanjenje tumora, pomoćni kemoterapijski lijek za inhibiciju početnog stadija raka ili metastaza, sredstvo za senzibilizaciju radioterapije ili kemoterapije, u prevenciji raka kod visokorizičnih osoba i za smanjenje štetnih učinaka kod primjene radioterapije.[47] Istraživanja su pokazala apoptotsko i antiproliferativno djelovanje rezveratrola na rak grlića maternice[48] i rak gušterače,[49] a posvećuje mu se velika pozornost kao nadolazećem preventivnom i terapeutskom sredstvu protiv raka dojke.[50]

Unatoč bogatom opusu bioloških svojstava, njegova je terapijska primjena otežana zbog niske bioraspoloživosti. Zbog toga je istraživanje posvećeno modifikaciji njegove strukture pri čemu su sintetizirani brojni analozi kao što su metoksilirani, hidroksilirani i halogenirani derivati.[46]

1.4.2. WITTIGOVA REAKCIJA

Wittigova reakcija kemijska je reakcija aldehida ili ketona s trifenilfosfonijevim ilidom u kojoj nastaju alken i trifenilfosfin oksid.[51] Dobila je naziv po Georgu Wittigu koji je 1953. godine otkrio da djelovanjem fosfor-ugljikova spoja s drugim ugljikovim spojem nastaje novi spoj s minimalno jednom dvostrukom vezom između atoma ugljika. Za to je otkriće 1979. godine dobio Nobelovu nagradu za kemiju.[52] Ilidi se obično dobivaju djelovanjem umjereno jake baze na fosfonijeve soli koje nastaju iz alkil-halogenida i trifenilfosfina, a sama je reakcija stereoselektivna gdje će s nestabiliziranim ilidima biti (*Z*)-selektivna, a sa stabiliziranima (*E*)-selektivna.[53] Mehanizam Wittigove reakcije prikazan je na slici 10. U reakciji se događa adicija fosfornog ilida na karbonilni ugljik aldehida ili ketona nakon čega slijedi nastajanje cikličkog intermedijera oksafosfetana. Dolazi do pseudorotacije supstituenata intermedijera čime nastaje njegov drugi oblik (oksafosfetan 2) i deciklizacije koja daje produkte, alken i trifenilfosfin-oksid.[54]



Slika 10. Mehanizam Wittigove reakcije modificiran iz literature.[54]

Wittigova reakcija široko je primjenjiva zbog svojih pozitivnih značajki kao što su:

- Regiospecifičnost - alken se uvijek formira od ilidnog *α*-ugljika do karbonilnog ugljika;
- Blagi reakcijski uvjeti;

- Lako dostupni početni materijali - ilidi su lako dostupni *in situ* deprotoniranjem matične fosfonijeve soli koja se dobiva alkiliranjem fosfina. Određene soli i neki stabilizirani ilidi čak su i komercijalno dostupni;
- Tolerantnost ilida na druge funkcijske skupine - reakcija je prikladna za sintezu složenih molekula;
- Stereoselektivnost - adekvatnim odabirom prirode reaktanata reakciju je moguće usmjeriti na željeni alkenski izomer.[55]

2. EKSPERIMENTALNI DIO

2.1. MATERIJALI

2.1.1. Kemikalije

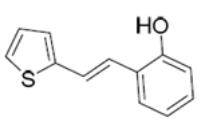
Korištena otapala bila su: etanol (EtOH, apsolutni i 96%), diklormetan (CH_2Cl_2), dietileter ($(C_2H_5)_2O$), petroleter (C_6H_{14}), toluen (C_7H_8), deuterirani kloroform ($CDCl_3$) i tehnički aceton ($(CH_3)_2CO$).

Fosfonijeve soli pripremljene su u laboratoriju.

Korišteni aldehidi bili su 2-hidroksibenzaldehid, 3-hidroksibenzaldehid (TCI CO., LTD. Tokyo, Japan) i 2-hidroksi-4-metoksibenzaldehid (TCI CO., LTD. Tokyo, Japan).

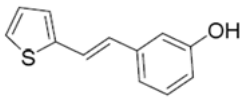
2.2. PRIPREMA POČETNIH SPOJEVA WITTIGOVOM REAKCIJOM

Početni spojevi **1-5** (slika 11) sintetizirani su Wittigovom reakcijom kao smjese *cis*- i *trans*-izomera. Trogrla tikvica (100 mL) propuhivana je dušikom tijekom 15 minuta prije dodavanja reagensa. Zatim je u nju dodano 50 mL apsolutnog etanola sušenog na 4 Å sitima i odgovarajuća količina fosfonijeve soli (1 ekv). Pripremila se otopina natrijeva etoksida (1,1 ekv natrija otopljenog u 50 mL apsolunog etanola) koja je dokapana u tikvicu u bezvodnim uvjetima pod balonom dušika. U otopinu pri miješanju izravno su dodani komercijalno dostupni aldehidi (1 ekv). Reakcijska se smjesa miješala 72 sata na sobnoj temperaturi pod dušikom. Nakon završetka reakcije, apsolutni etanol uklonjen je na rotacijskom uparivaču pri sniženom tlaku. Provedena je ekstrakcija uljastog produkta toluenom p.a. (3 x 50 mL) nakon čega je organski sloj sušen na bezvodnom $MgSO_4$. Produkt je izoliran kolonskom kromatografijom na silika-gelu u sustavu otapala petroleter/eter pri različitim omjerima (10/90 do 40/60).



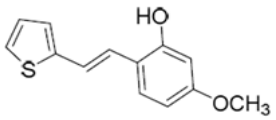
1

(E)-2-(2-(tiofen-2-il)vinil)fenol



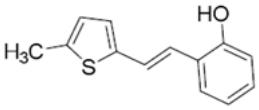
2

(E)-3-(2-(tiofen-2-il)vinil)fenol



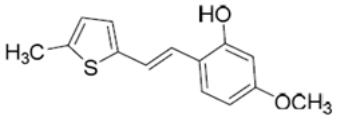
3

(E)-5-metoksi-2-(2-(tiofen-2-il)vinil)fenol



4

(E)-2-(2-(5-metilltiofen-2-il)vinil)fenol

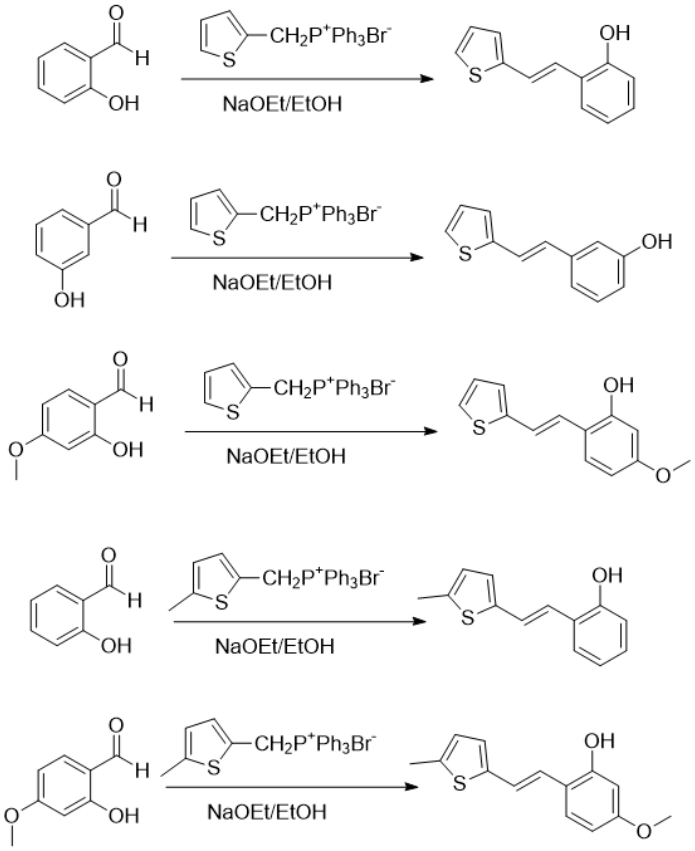


5

(E)-5-metoksi-2-(2-(5-metilltiofen-2-il)vinil)fenol

Slika 11. Početni spojevi sintetizirani Wittigovom reakcijom (derivati rezveratrola).

Na shemi 1 prikazane su reakcije kojima su dobiveni spojevi **1-5**.



Shema 1. Reakcije dobivanja spojeva **1-5**.

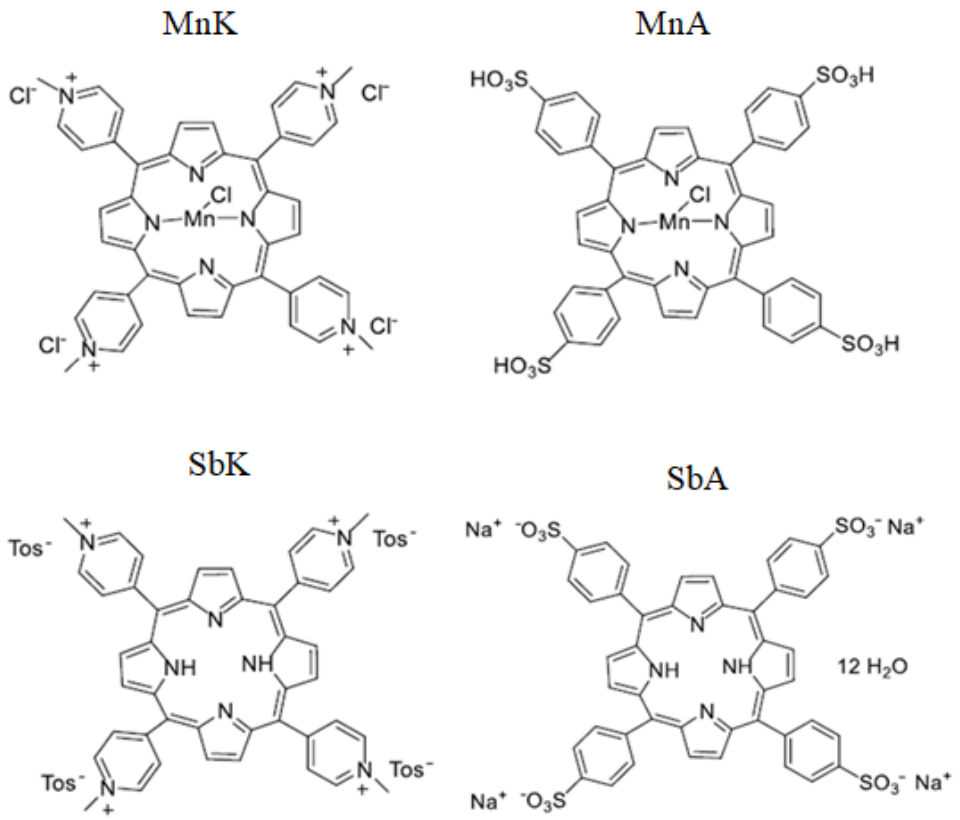
U tablici 3 navedene su količine fosfonijeve soli i aldehida korištene u sintezi derivata rezveratrola **1-5**.

Tablica 3. Količine fosfonijeve soli i aldehida.

		m,g	*n*,mmol
1	Fosfonijeva sol	2,5	5,7
	Aldehid	0,695	5,7
2	Fosfonijeva sol	2,5	5,7
	Aldehid	0,695	5,7
3	Fosfonijeva sol	2,89	6,6
	Aldehid	1	6,6
4	Fosfonijeva sol	3,7	8,0
	Aldehid	0,98	8,0
5	Fosfonijeva sol	2,97	6,8
	Aldehid	1,03	6,8

2.3. FOTOKEMIJSKE REAKCIJE DERIVATA REZVERATROLA **1-5** U PROTOČNOM REAKTORU

Za eksperimentalni postupak u protočnom reaktoru pripremljene su otopine spojeva **1-5** (otopina A) i otopine katalizatora (otopina B). Katalizatori koji su korišteni u eksperimentima su kationski manganov(III) porfirin (MnK), anionski manganov(III) porfirin (MnA), kationski porfirin – slobodna baza (SbK) i anionski porfirin – slobodna baza (SbA). Njihove su strukure prikazane na slici 12.



Slika 12. Strukture korištenih porfirinskih katalizatora.

Imena korištenih katalizatora sljedeća su:

SbK: 5,10,15,20-tetrakis(1-metilpiridinij-4-il) porfirin (tetratosilatna sol)

SbA: 5,10,15,20-tetrakis (4-sulfonatofenil)porfirin (tetranatrijeva sol dodekahidrat)

MnK: Mn(III) 5,10,15,20-tetrakis(1-metilpiridinij-4-il) porfirin pentaklorid

MnA: Mn(III) 5,10,15,20-tetrakis(4-sulfonatofenil)porfirin klorid (kisela forma).

- OTOPINA A

Spojevi **1-5** otopljeni su u tehničkom acetonu zasićenom zrakom u odmjernoj tikvici od 20 mL tako da koncentracija bude 0,001 M. Otopine su stavljene pod balon ispunjen zrakom.

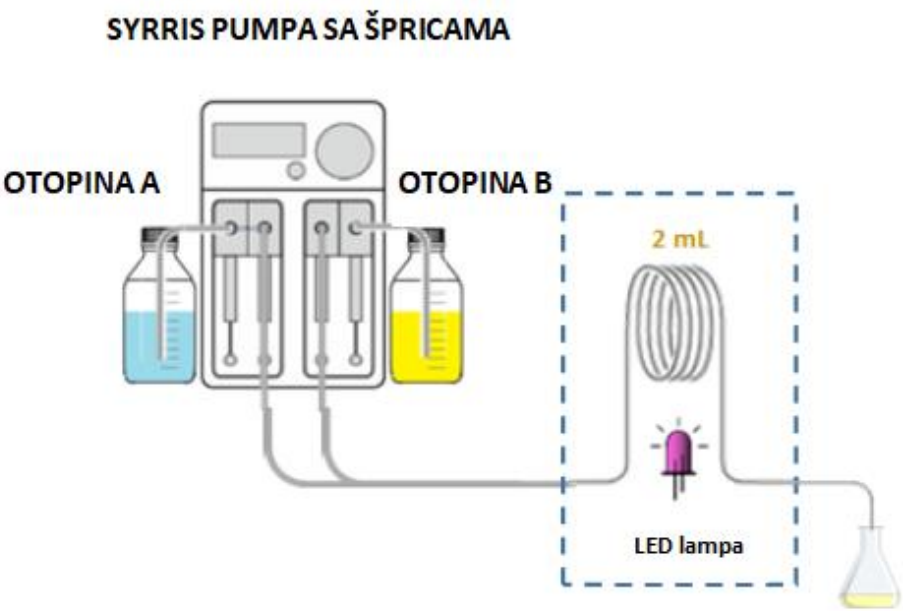
- OTOPINA B

Katalizatori MnK, MnA, SbK i SbA otopljeni su u kisikom zasićenoj vodi u odmjernoj tikvici od 20 mL tako da koncentracija otopine bude 0,0001 M. Otopine su stavljene pod balon ispunjen kisikom.

Postupak

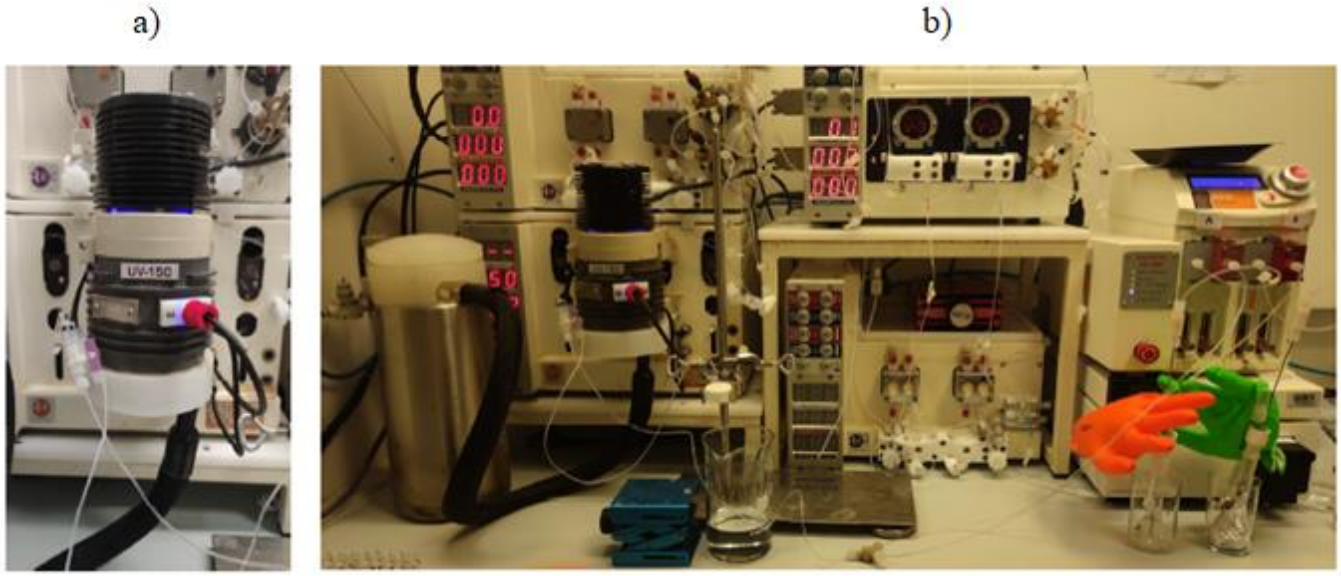
Ispitana su dva vremena zadržavanja: (a) τ = 2 min i (b) τ = 10 min, kao i četiri LED lampe: (c) 365 nm; (d) 405 nm; (e) 420 nm i (f) 450 nm.
Otopina A (spojevi **1–5**; Syrris pumpa sa špricama; (a) 0,500 mL/min; (b) 0,100 mL/min) i otopina B (katalizatori MnK, MnA, SbK ili SbA; Syrris pumpa sa špricama; (a) 0,500 mL/min; (b) 0,100 mL/min) pumpane su kroz reaktor (Vapourtec UV-150
reaktor opremljen LED lampama (c); (d); (e); (f) pri 50% snage; 2 mL; PFA visoke čistoće; OD: 1/16″; ID = 1,06 mm). Jedan mililitar reakcijskih smjesa sakupljen je po vialu (broj viala varirao je od četiri do osam).
Svaka kombinacija spoja 1 i katalizatora MnK, MnA, SbK ili SbA ispitana je za vremena zadržavanja (a) i (b) i LED lampe (c), (d), (e) i (f) na 22 °C kao i izravno zračenje za (a) i (c).

Reakcijska shema provedenih ispitivanja u protočnom reaktoru prikazana je na sljedećoj slici.



Slika 13. Shema složenog protočnog sustava za fotokemijska ispitivanja.

Kako je to izgledalo u stvarnosti prikazano je na slici xy. Na slici a) nalazi se sučelje u kojem je smješten protočni reaktor s LED lampom, a na slici b) vidljiv je cijeli sustav.



Slika 14. Prikaz protočnog sustava složenog za ispitivanja.

Za početni spoj **1** također su provedena ispitivanja na 40 °C pri uvjetima prikazanim u tablici 4.

Tablica 4. Reakcijski uvjeti za fotokemijska ispitivanja spoja 1 na 40 °C.

Spoj 1	Katalizator			
	MnK	**MnA**	**SbK**	**SbA**
τ, min	10	2	2	10
λ, nm	365	365	405	420

Za spojeve **2-5** ispitani su sljedeći uvjeti na 22 °C:

a) izravno zračenje, τ = 2 min, λ = 365 nm
b) katalizator SbA, τ = 10 min, λ = 420.

U sljedećoj su tablici prikazane količine spojeva **1-5** i katalizatora koje su korištene prilikom pripreme otopina.

Tablica 5. Količine spojeva **1-5** i katalizatora korištene u pripravi otopina.

Spoj	*c*, mol/dm3	*V*(aceton), mL	*m*, mg	*n*, mol
1	0,001	20	4,05	0,0002
2	0,001	20	4,05	0,0002
3	0,001	20	4,64	0,0002
4	0,001	20	4,32	0,0002
5	0,001	20	4,92	0,0002

Katalizator	*c*, mol/dm3	*V*(H_2O), mL	*m*, mg	*n*, mol
MnK	0,0001	20	1,82	0,00002
MnA	0,0001	20	2,06	0,00002
SbK	0,0001	20	2,73	0,00002
SbA	0,0001	20	2,08	0,00002

Eksperimentalne reakcijske smjese analizirane su tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC, model 1100 Series, Agilent, Santa Clara, CA, USA) s DAD detektorom i Waters XBridge C18 (3.5 μm, 4.6 × 150 mm) kolonom. Mobilna faza sastojala se od otapala A (acetonitril) i otapala B (0,2% H_3PO_4 u vodi) s gradijentom eluenta od 90 do 10 % B u 15 minuta, zatim s održavanjem 10 % B u rasponu 3 minute i zamjenom s 90 % B s trajanjem od 2 minute. Protok je bio 1 mL/min s temperaturom kolone od 35 °C. Signali su očitavani na 320 nm.

Provedene su i analize masenih spektara na HPLC (1290 Infinity II, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)−MS (6120 Quadrupole LC/MS, Agilent Technologies) s DAD detektorom i ACQUITY UPLC BEH C18 (1.7 μm, 2.1 × 50 mm) kolonom. Protok je bio 0,900 mL/min s temperaturom kolone od 40 °C. Mobilna faza sastojala se od otapala A (0,1 % mravlja kiselina u vodi) i otapala B (0,1 % mravlja kiselina u acetonitrilu). Kompozicija mobilne faze kretala se na sljedeći način:

Tablica 6. Kompozicija mobilne faze na HPLC-MS-u korištenom prilikom analize masenih spektara.

Vrijeme, min	**A, %**	**B, %**	**Protok, mL/min**
0,00	97,00	3,00	0,900
1,50	0,00	100,00	0,900
1,90	0,00	100,00	0,900
2,00	97,00	3,00	0,900

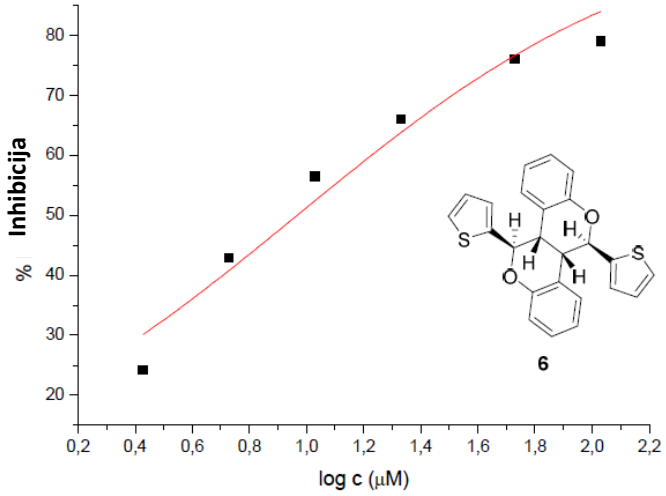
Spektroskopski podaci nuklearne magnetske resonance (NMR) za ^{1}H i ^{13}C jezgre snimljeni su na sobnoj temperaturi na uređajima Bruker Avace 300 MHz i 600 MHz. Korišten je kao otapalo deuterirani kloroform ($CDCl_3$) s tetrametilsilanom (TMS) kao standardom. Kemijski pomaci izraženi su dijelovima na milijun (engl. *parts per million*, ppm).

3. REZULTATI I RASPRAVA

3.1. FOTOKEMIJSKE TRANSFORMACIJE DERIVATA REZVERATROLA 1-5 U ŠARŽNOM REAKTORU

Što se tiče bioloških svojstava različitih derivata rezveratrola, provedena su istraživanja[56,57,58] gdje su ispitana njihova antioksidativna svojstva i inhibicijska moć prema enzimima kolinesterazama. Produkti fotociklizacije stilbena obično su bili uspješniji u inhibiciji enzima kolinesteraze, posebno butirilkolinesteraze.

Početni spoj **1**, koji je ujedno prekursor za fotoprodukt, dimer **6**, pokazao se kao jak inhibitor (IC_{50} = 15,7 μM za acetilkolinesterazu i 4,6 μM za butirilkolinesterazu). Budući da je fotoprodukt **6** već ranije dobiven i potvrđen pomoću kristalne strukture,[39] provedena je provjera njegove biološke aktivnosti. Testirana je inhibicijska aktivnost dimera **6** za acetilkolinesterazu (AChE) i butirilkolinesterazu (BChE) u širokom rasponu koncentracija. Dimer **6** nije pokazao aktivnost prema AChE, dok je izvrsna inhibicija postignuta za BChE u mikromolarnom području te je izračunata IC_{50} vrijednost od 9,3 μM što je u istom rasponu kao i za standardni reverzibilni inhibitor galantamin (IC_{50} 7,9 μM za BChE). Na slici 15 prikazana je inhibicijska krivulja dimera **6** za BChE.



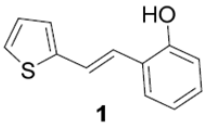
Slika 15. Inhibicijska krivulja dimera **6** za butirilkolinesterazu.

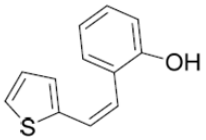
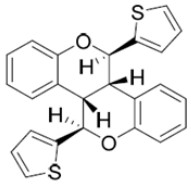
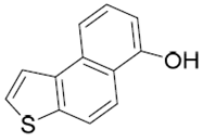
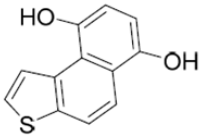
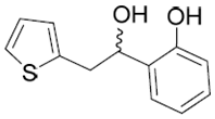
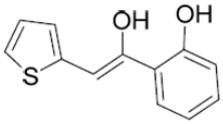
To je bio razlog za još detaljnije ispitivanje fotokemijske reaktivnosti spoja **1**, ali i analoga **2-5**, uz pronalazak reakcijskih uvjeta pri kojima se postiže selektivno dobivanje odgovarajućeg *cis*-izomera ili jednog od potencijalno biološki aktivnih fotoprodukata.

Spojevi **1-5** podvrgnuti su izravnom zračenju na valnim duljinama od 313 nm i 365 nm u Rayonet RPR 100 fotoreaktoru s 10 halogenih lampi za sve eksperimente. Zračenje je provedeno tijekom 30 minuta, a koncentracija početnog spoja bila je oko 0,001 M.

Početni spoj **1** podvrgnut je fotokemijskim ispitivanjima izravnim zračenjem na valnim duljinama od λ = 313 i 365 nm ili uz prisustvo adekvatnog fotokatalizatora (MnK, MnA, SbK, SbA) na valnim duljinama od λ = 365, 405, 420 i 450 nm. Dobiveni fotoprodukti prikazani su u tablici 7.

Tablica 7. Fotoprodukti dobiveni izravnim zračenjem ili zračenjem uz prisustvo adekvatnog fotokatalizatora za početni spoj **1**.



cis-**1**	**6**	**7**
		
8	**9**	**10**
		

Djelovanjem izravnog zračenja na početni spoj **1** vidljiva je primarno *trans-cis* izomerizacija uz nastajanje fotoprodukta *cis*-**1**, dok je uz prisustvo fotokatalizatora reakcijska smjesa kompleksnija i sadrži više fotoprodukata **6-10**. U tablici 8. prikazana su iskorištenja fotoprodukata dobivena HPLC analizom.

Tablica 8. Iskorištenja fotoprodukata dobivenih iz početnog spoja **1** izravnim zračenjem ili uz prisutstvo fotokatalizatora u šaržnom reaktoru.

Tip reakcije	Fotokatalizator/ Valna duljina (nm)	Konverzija (%)	Iskorištenje fotoprodukata (%)							
			Vrijeme zračenja	*cis*-**1**	**6**	**7**	**8**	**9**	**1**	Nedef.*
Izravno zračenje	313	80	30 min	52	8	3	1	16	20	/
	365	100	30 min	91	/	7	2	/	/	/
Fotokatalitička reakcija	SbK (>380)	80	2 h	31	25	/	2	1	20	21
	SbA (>380)	97	2 h	15	18	/	/	/	3	64
	MnK (>380)	93	6 h	74	/	/	13	1	7	5
	MnA (>380)	98	6 h	54	10	/	3	2	2	29

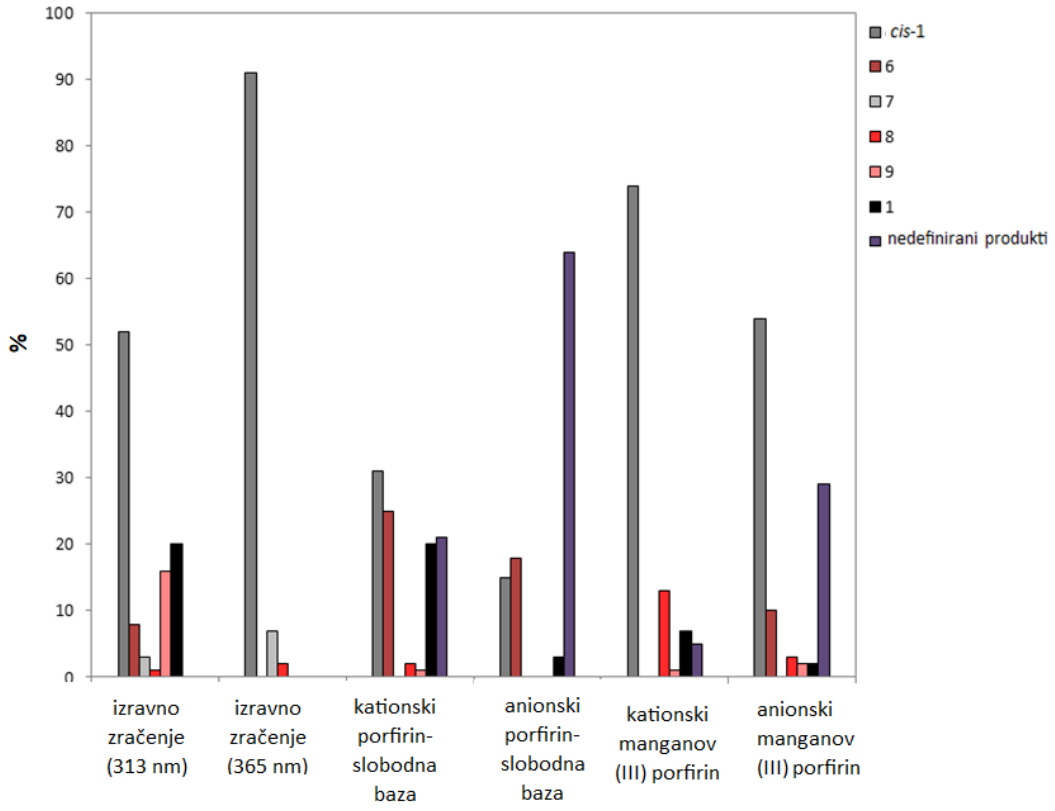
**Nedefinirani produkti*

Ono što je vidljivo jest vrlo visoka konverzija početnog spoja **1** za sve reakcije; u slučaju izravnog zračenja na 365 nm ona je potpuna. Svim je transformacijama zajedničko nastajanje fotoprodukta *cis*-**1** uz različita iskorištenja. Hidroksilirani produkti nastaju na dva različita načina: u slučaju fotolize, do njihovog formiranja može doći jedino interakcijom između odgovarajućeg pobuđenog stanja organske molekule i osnovnog stanja otopljenog kisika, dok će primjenom porfirinskog fotokatalizatora važnu ulogu u hidroksilaciji igrati singletni kisik.

Izravno je zračenje (fotoliza) provedeno na dvije valne duljine, odnosno pri višoj (313 nm) i nižoj (365 nm) energiji. Pri nižoj energiji postignuta je potpuna konverzija uz nastajanje 91% *cis*-**1** produkta, 7% produkta nastalog fotokemijskom elektrociklizacijom izomera *cis*-**1** (**7**) i 2% njegovog hidroksiliranog derivata (**8**). Uz višu energiju uočena je nešto niža konverzija (80%) i akumulacija *cis*-**1** izomera u manjoj mjeri (52%). Također su nastali fotoprodukti **6**-**9** u različitim postocima (**6**-8%, **7**-3%, **8**-1%, **9**-16%). Uzimajući u obzir nepotpunu konverziju, govori se ustvari o 65% *cis*-**1** produkta uz ostale fotoprodukte (**6**-10%, **7**-3,8%, **8**-1,3%, **9**-20%). Razlika u konverziji posljedica je nižeg toka fotona, odnosno većeg omjera energije po fotonu uz nižu učinkovitost pretvorbe elektične energije u svjetlosnu na kraćim valnim duljinama. Fotoprodukti **6** i **9** nastaju u reakciji pri 313 nm dok ih u slučaju valne duljine od 365 nm nema. Može se zaključiti kako je za njihovo nastajanje ipak potrebna viša energija pobuđenja *cis*-**1** izomera koja je ostvariva pri nižoj ispitivanoj valnoj duljini. Pri višoj je energiji također vidljivo nastajanje manjeg omjera produkata **7** i **8** u odnosu na njihovo

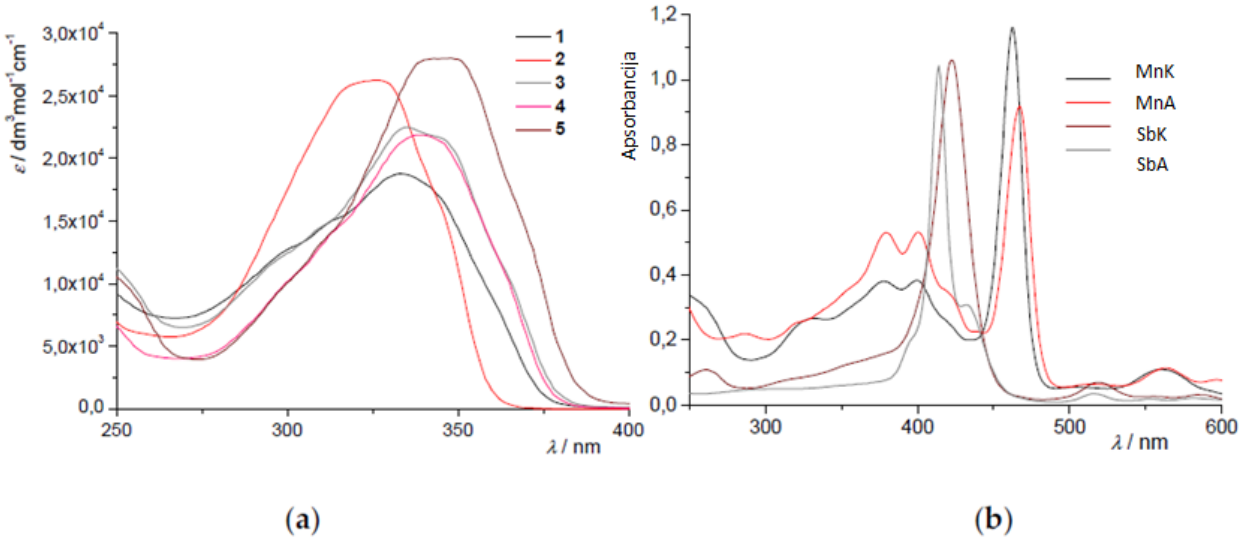
iskorištenje pri 365 nm što ukazuje na nižu učinkovitost njihova stvaranja iz odgovarajućeg pobuđenog stanja *cis*-**1** na 313 nm.

Uz prisutstvo porfirinskog fotokatalizatora, najveća je konverzija u reakciji s manganovim anionskim porfirinom i ona iznosi 98%. Fotoprodukt **7** nije zabilježen ni u kojem slučaju, dok iskorištenje ostalih fotoprodukata varira. Za razliku od fotolize gdje nije bilo nedefiniranih fotoprodukata, fotokatalizom su oni prisutni u reakcijskoj smjesi. Djelovanjem porfirinskih fotokatalizatora-slobodnih baza primjećuje se akumulacija *cis*-**1** izomera u znatno manjoj mjeri uz veće omjere drugih fotoprodukata nego što je to slučaj kod metaloporfirina. To ukazuje na učinkovitije djelovanje porfirina-slobodnih baza na daljnje reakcije *cis*-**1** izomera koje zatim vode do ostalih fotoprodukata za razliku od manganovih(III) kompleksa. Ovi se rezultati mogu objasniti različitim interakcijama između *cis*-**1** izomera i porfirina; u slučaju porfirina-slobodnih baza, π-π interakcije između aromatskih dijelova porfirina s dvostrukom vezom *cis*-**1** izomera mogu povezati nekoliko izomera s iste strane makrocikla. To nije slučaj kod manganovog(III) porfirina čiji metalni centar može koordinirati samo jednu *cis*-**1** molekulu zbog steričkih ograničenja. Međutim, koordinacija metalnog centra bit će jača nego što je to kod povezivanja π-π interakcijama. Dakle, smanjeni broj koordiniranih izomera smanjuje mogućnost dimerizacije i daljnje polimerizacije. Anionski porfirini pospješuju dimerizaciju i polimerizaciju mnogo učinkovitije od kationskih, a mogući je razlog veća gustoća elektrona koja rezultira jačim π-π interakcijama. To je vidljivo iz omjera nastalog *cis*-**1** izomera gdje će za anionski porfirin-slobodnu bazu njegov postotak biti za duplo manji nego što je to slučaj kod kationskog. Kako je već rečeno, ciklički fotoprodukt **7** nije zabilježen ni u kojem slučaju, a razlog tome može biti to što nije uopće nastao ili je uspješno reagirao dalje. U prilog daljnje reakcije govore omjeri produkta **8** koji je njegov hidroksilirani derivat i koji je značajno prisutan u prisutstvu manganova(III) kationskog porfirina (13%), a nastaje i pod utjecajem manganova(III) anionskog porfirina (3%) i kationskog porfirina-slobodne baze (2%). Do hidroksilacije dolazi djelovanjem singletnog kisika, a u slučaju manganovih(III) porfirina važnu ulogu igra i oksidacijski efekt Mn(IV) i Mn(V) vrsta. Kako je vidljivo iz priloženih iskorištenja, kationski metaloporfirin učinkovitiji je pri nastanku hidroksiliranog derivata zbog jačeg elektron-odvlačećeg djelovanja. Opisana zapažanja za početni spoj **1** prikazana su i grafički na sljedećoj slici.



Slika 16. Grafički prikaz prinosa (%) fotoprodukata dobivenih fotokemijskim reakcijama početnog spoja **1** izravnim zračenjem ili uz prisutstvo odgovarajućeg porfirinskog fotokatalizatora u šaržnom reaktoru.

Na slici 17. prikazani su apsorpcijski spektri početnih spojeva **1-5** i korištenih fotokatalizatora.

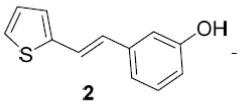
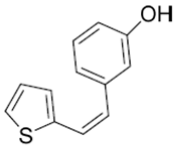
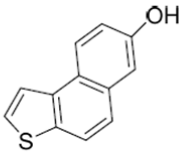
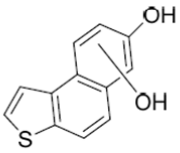


Slika 17. UV spektri (a) početnih spojeva **1-5** i (b) korištenih fotokatalizatora snimljeni u acetonitrilu.

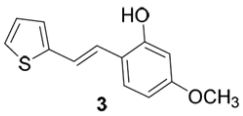
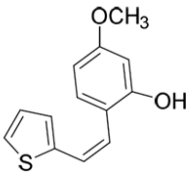
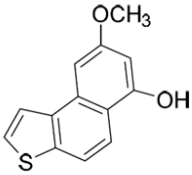
Na spektrima je vidljivo da početni spojevi **1-5** dobro apsorbiraju zračenje na valnim duljinama koje su korištene pri fotolizi (313 i 365 nm) uz ostvaren maksimum na 335-340 nm, dok je za fotokatalizatore apsorpcija ostvarena na većim valnim duljinama. Slobodne baze apsorbiraju zračenje u uskom području od oko 420 nm, dok će manganovi(III) porfirini apsorbirati zračenje u dva dijela spektra: na valnim duljinama ispod 400 nm uz ostvaren maksimum na oko 450 nm.

Za rezveratrolne analoge **2-5** u šaržnom reaktoru provedena su samo ispitivanja za izravno zračenje na valnim duljinama 313 nm i 365 nm jer se za spoj **1** pokazalo da se dobiju čišće reakcijske smjese u odnosu na korištenje fotokatalizatora. Mogući fotoprodukti dobiveni transformacijama iz spojeva **2-5** prikazani su u sljedećim tablicama.

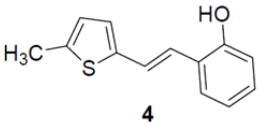
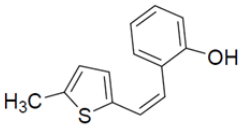
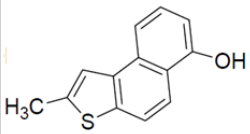
Tablica 9. Fotoprodukti dobiveni izravnim zračenjem ili zračenjem uz prisustvo adekvatnog fotokatalizatora za početni spoj **2**.

	cis-**2**	**11**	**12**
			

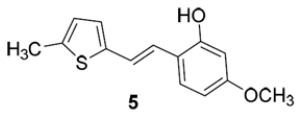
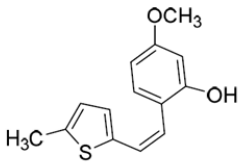
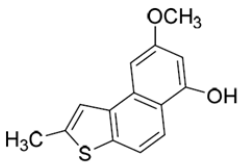
Tablica 10. Fotoprodukti dobiveni izravnim zračenjem ili zračenjem uz prisustvo adekvatnog fotokatalizatora za početni spoj **3**.

	cis-**3**	**13**
		

Tablica 11. Fotoprodukti dobiveni izravnim zračenjem ili zračenjem uz prisustvo adekvatnog fotokatalizatora za početni spoj **4**.

	cis-**4**	**14**
		

Tablica 12. Fotoprodukti dobiveni izravnim zračenjem ili zračenjem uz prisustvo adekvatnog fotokatalizatora za početni spoj **5**.

	cis-**5**	**15**
		

U tablici 13. prikazana su iskorištenja fotoprodukata dobivenih izravnim zračenjem na 313 nm i 365 nm za početne spojeve **1-5** u šaržnom reaktoru.

Tablica 13. Iskorištenja fotoprodukata dobivenih izravnim zračenjem na 313 nm i 365 nm za početne spojeve **1-5** u šaržnom reaktoru.

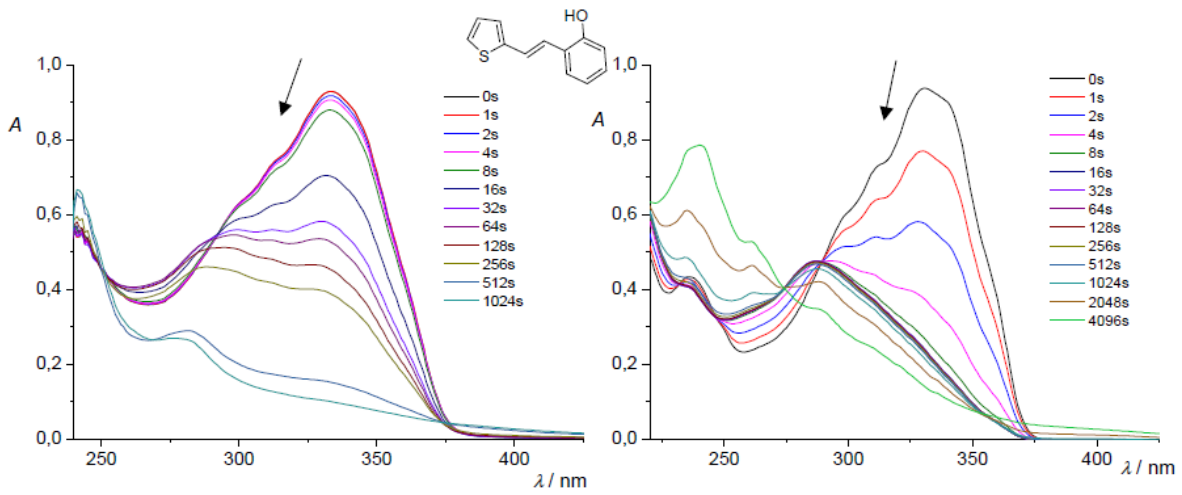
Početni spoj	Valna duljina (nm)	Konverzija (%)	Iskorištenje fotoprodukata (%)						
			Vrijeme zračenja	*cis*-	Dimer	Cikliz.*	Cikliz. 2OH**	*trans*-	Nedef.
1	313	80	30 min	52	8	3	1	20	16
	365	100	30 min	91	/	7	2	/	/
2	313	91	30 min	65	/	12	4	19	/
	365	93	30 min	62	/	9	5	24	/
3	313	17	30 min	17	/	/	/	83	/
	365	31	30 min	24	/	7	/	69	/
4	313	75	30 min	58	/	2	/	25	15
	365	83	30 min	83	/	/	/	17	/
5	313	90	30 min	45	/	15	/	10	30
	365	85	30 min	38	/	19	/	15	28

** produkt fotokemijske elektrociklizacije (**7, 11, 13, 14, 15**)*
***produkti ciklizacije s dvije OH funkcijske grupe (**8** i **12**)*

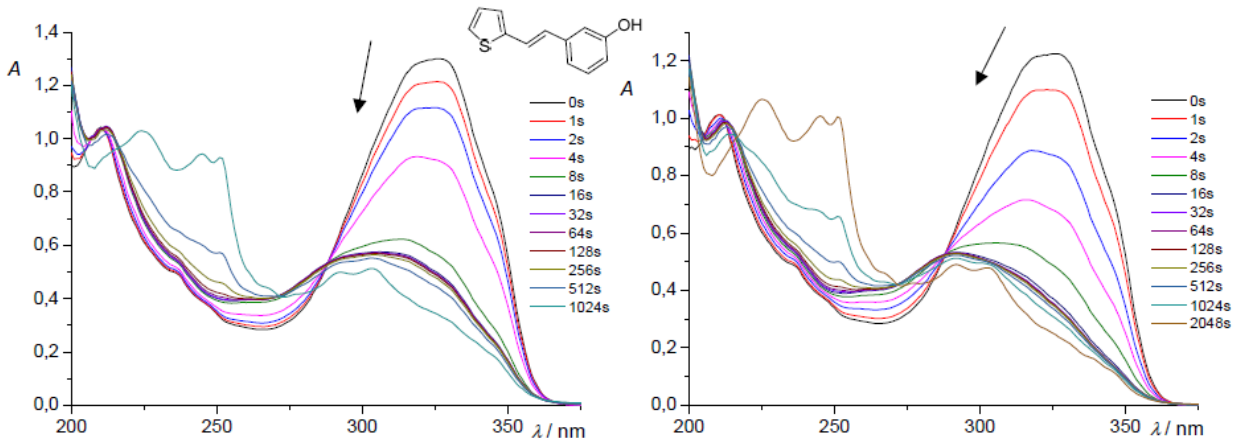
Za sve početne spojeve, osim analoga **5**, ostvarena je bolja konverzija u reakciji na 365 nm, a vidljivo je da su transformacije visoko učinkovite za sve spojeve osim spoja **3**. U svim je reakcijama kao fotoprodukt primarno dobiven *cis*-izomer uz različite prinose cikličkog

produkta. Ispitivanja spoja **3** na 313 nm dala su najmanju konverziju (17 %) uz jedinu transformaciju u obliku *trans-cis* izomerizacije, dok je početni spoj **4** na 365 nm imao relativno visoku konverziju (83 %) uz isti ishod fotoprodukata do kojeg je možda došlo zbog nepovoljnog položaja supstituenata za daljnju ciklizaciju. Uspoređujući analoge **3** i **5**, vidljive su znatno različite konverzije uz njihovu sličnu strukturu s dva supstituenta na istim pozicijama benzenskog prstena. Njihova je razlika metilni supstituent na tiofenskom prstenu koji ima početni spoj **5**. Dok supstituenti na arilnom dijelu molekule igraju elektron-odvlačeću ulogu, metilni će supstituent biti elektron-donor. Može se zaključiti da kao takav kompenzira učinak elektron-odvlačećih skupina putem dvostruke veze. Dimerizacija je ostvarena samo u slučaju analoga **1** pri višoj energiji što sugerira nepovoljan položaj supstituenata spojeva **2**-**4** za stvaranje dimera. Od derivata **2**-**5** jedino je spoj **2** imao OH skupinu u *meta*-poziciji i kao takav formirao je nešto hidroksiliranog produkta (**12** nastao iz produkta **11**). Najveće iskorištenje produkta fotokemijske elektrociklizacije ostvareno je za početni spoj **5.**

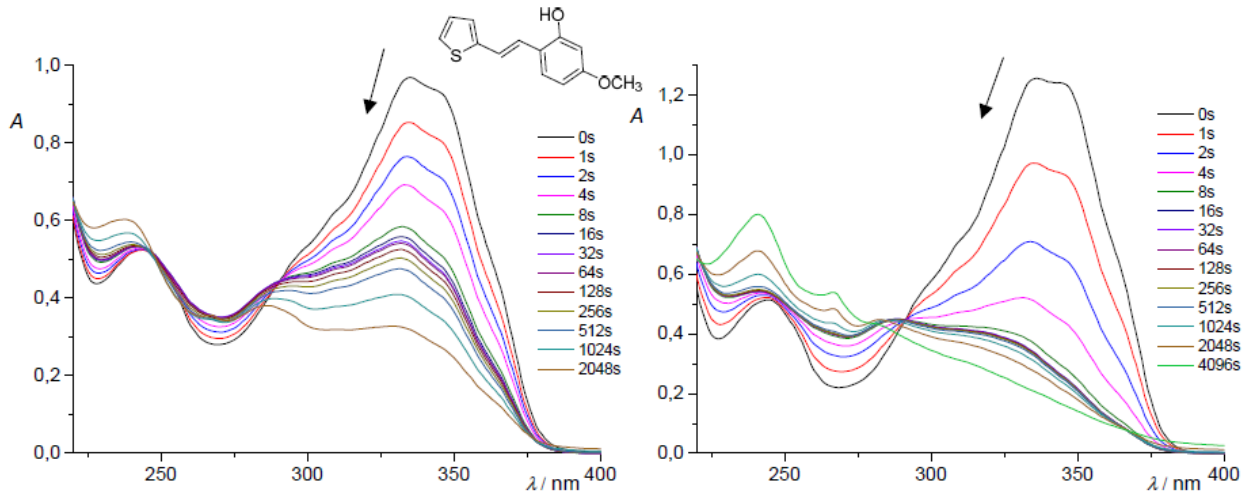
U nastavku su prikazani UV spektri snimljeni za početne spojeve **1**-**5** na valnim duljinama od 313 nm i 365 nm u vremenu.



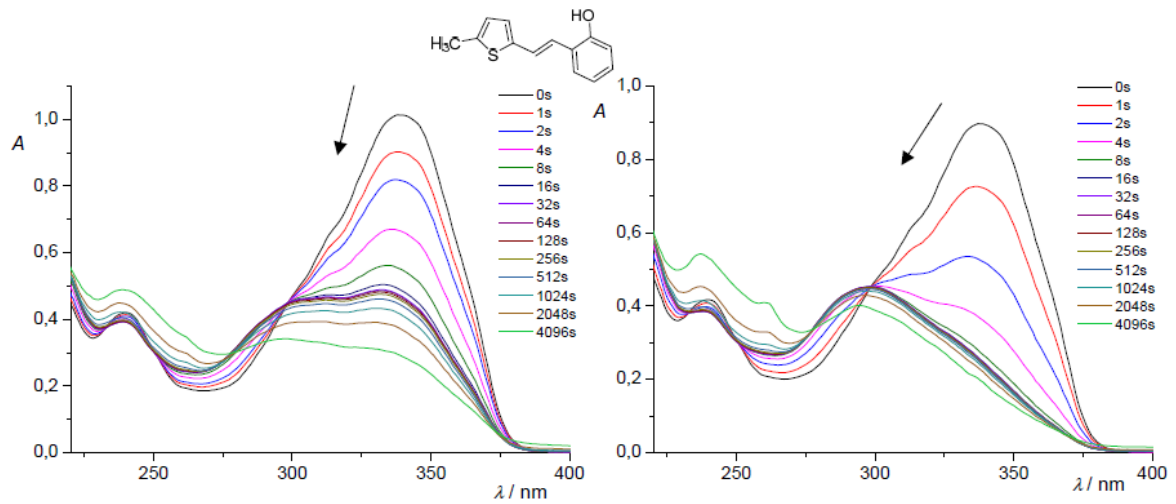
Slika 18. Spektralne promjene u vremenu nastale tijekom osvjetljavanja početnog spoja **1** u acetonitrilu na λ=313 nm (lijevo, l=1 cm) i λ=365 nm (desno, l=1 cm).



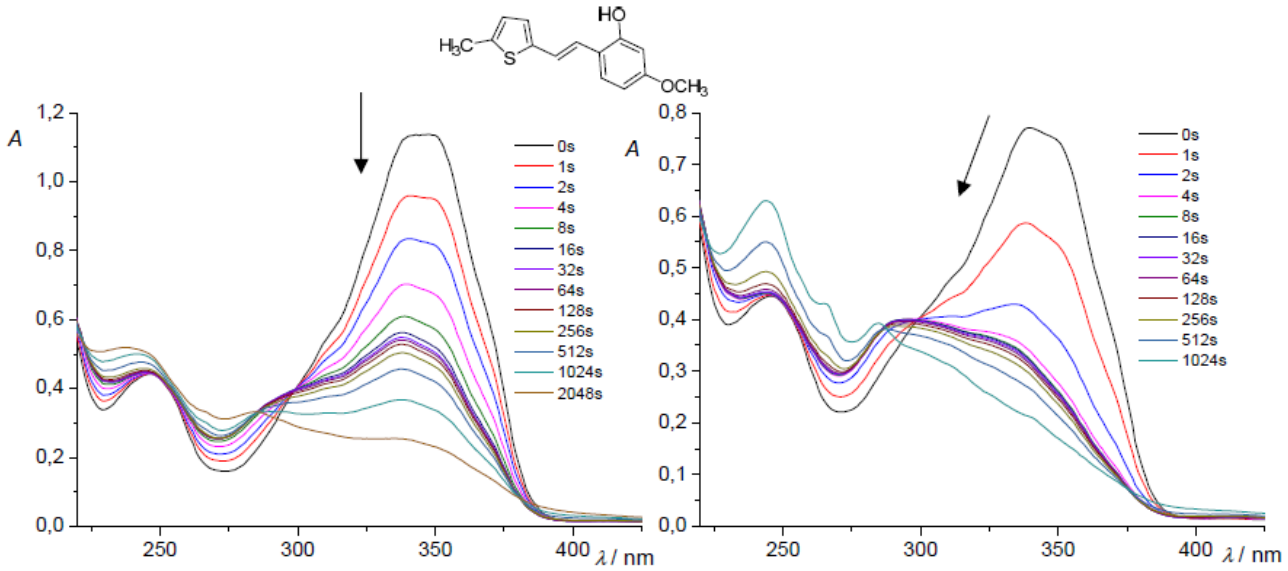
Slika 19. Spektralne promjene u vremenu nastale tijekom osvjetljavanja početnog spoja **2** u acetonitrilu na λ=313 nm (lijevo, l=1 cm) i λ=365 nm (desno, l=1 cm).



Slika 20. Spektralne promjene u vremenu nastale tijekom osvjetljavanja početnog spoja **3** u acetonitrilu na λ=313 nm (lijevo, l=1 cm) i λ=365 nm (desno, l=1 cm).



Slika 21. Spektralne promjene u vremenu nastale tijekom osvjetljavanja početnog spoja **4** u acetonitrilu na λ=313 nm (lijevo, l=1 cm) i λ=365 nm (desno, l=1 cm).

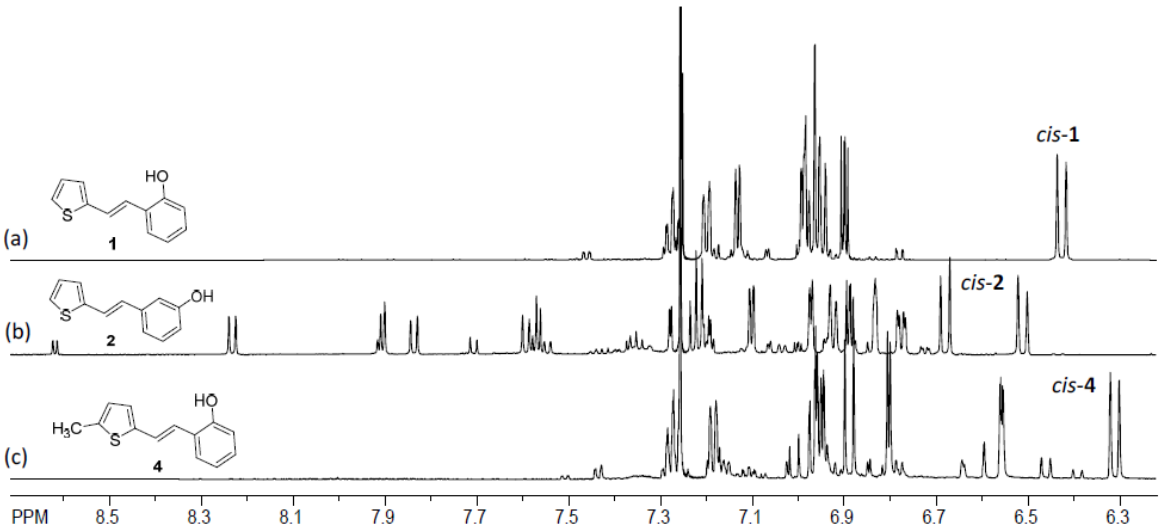


Slika 22. Spektralne promjene u vremenu nastale tijekom osvjetljavanja početnog spoja **5** u acetonitrilu na λ=313 nm (lijevo, l=1 cm) i λ=365 nm (desno, l=1 cm).

Snimljeni spektri pri izravnom osvjetljavanju početnih spojeva **1-5** na valnim duljinama od 313 nm i 365 nm izgledaju donekle slično. U svim slučajevima dolazi do postepenog slabljenja apsorpcijskog spektra početnog *trans*-izomera uz transformaciju u *cis*-izomere. Što je zračenje vremenski dulje, apsorbancija se povećava prema kraćim valnim duljinama što ukazuje na produkt koji sadži manje zasićenih kemijskih veza. Treba napomenuti kako su

koncentracije otopina u ACN-u puno manje nego što je to u pripremnim eksperimentima zbog čega može doći do određenih promjena. S time na umu, može se uočiti kako će za početne spojeve **1**, **3**, **4** i **5** izomerizacija biti sporija na 313 nm nego na 365 nm. U slučaju početnog spoja **2**, vidljiv je jednaki trend izomerizacije na obje ispitiane valne duljine. Značajan skok u apsorbanciji pri kraćim valnim duljinama primjećuje se pri dužem osvjetljavanju početnog spoja **1** na 365 nm, spoja **2** na obje ispitivane valne duljine te **3** i **5** na 365 nm. Najveću vrijednost apsorbancije pri kraćim valnim duljinama ostvaruje spoj **2**. Spomenuti skok u apsorbanciji pokazatelj je formacije elektrociklizacijskog produkta.

U provedenom su istraživanju[59] fotoprodukti **6-10** za početni spoj **1** izolirani kolonskom kromatografijom te su snimljeni njihovi kromatogrami s retencijskim vremenima što je omogućilo njihovo jasno identificiranje u ovom radu. Čisti *trans*- i *cis*-izomeri spojeva **2-5** potvrđeni su putem NMR, MS i HPLC tehnike, stoga je određivanje njihovih fotoprodukata **11-15** bilo relativno lako. Na slici 23. prikazani su usporedni ^{1}H NMR spektri reakcijskih smjesa dobivenih nakon 30 minuta izravnog osvjetljavanja derivata **1**, **2** i **4** na 365 nm u šaržnom reaktoru.



Slika 23. Usporedni 1H NMR spektri reakcijskih smjesa dobivenih nakon 30 minuta izravnog obasjavanja derivata **1**, **2** i **4** na 365 nm u šaržnom reaktoru.

3.2. FOTOKEMIJSKE TRANSFORMACIJE DERIVATA REZVERATROLA 1-5 U PROTOČNOM REAKTORU

Početni spojevi **1-5** podvrgnuti su fotokemijskim reakcijama u protočnom reaktoru pod utjecajem LED lampi različitih valnih duljina (365, 405, 420 i 450 nm) i u prisutstvu adekvatnog fotokatalizatora. Vrijeme zadržavanja i protoci bili su 2 min/0,5 $mLmin^{-1}$ i 10 min/0,1 $mLmin^{-1}$. Reakcije su se odvile na sobnoj temperaturi ili pri 40 °C. Opsežna ispitivanja provedena su za početni spoj **1**, a zatim su na temelju dobivenih rezultata ispitani i spojevi **2-5**. U sljedećim su tablicama prikazana iskorištenja dobivenih fotoprodukata nastalih in početnog spoja **1** pod utjecajem anionskih i kationskih porfirina-slobodnih baza i anionskih i kationskih manganovih(III) porfirina.

Tablica 14. Iskorištenja fotoprodukata dobivenih iz početnog spoja **1** uz prisutstvo kationskog Mn(III) porfirina u protočnom reaktoru.

Vrijeme zadržavanja (min)	Valna duljina (nm)/Temp. (°C)	Protok (mL/min)	Konverzija (%)	Selektivnost (omjer cis/trans)	Iskorištenje fotoprodukata (%)					
					cis-**1**	**6**	**7**	**8**	**1**	**Nedef.**
2	450/22	0,5	5,8	0,025	2,4	/	/	/	94,2	3,4
	420/22	0,5	2,6	0,026	2,5	/	/	/	97,4	/
	405/22	0,5	33,8	0,421	27,9	/	/	/	66,2	5,9
	365/22	0,5	68,7	1,885	59,0	/	/	1,7	31,3	8,0
10	450/22	0,1	4,6	0,048	4,6	/	/	/	95,4	/
	420/22	0,1	4,0	0,042	4,0	/	/	/	96,0	/
	405/22	0,1	60,9	1,281	50,1	/	/	/	39,1	10,8
	365/22	0,1	81,0	3,789	72,0	/	/	9,0	19,0	/
10	365/40	0,1	89,2	7,806	84,3	/	/	4,9	10,8	/

Najveća konverzija početnog spoja **1** ostvarena je pri 10 min/365 nm/40 °C (89,2 %) uz prinos *cis*-**1** izomera od 84 %, a u tom je eksperimentu postignuta i najveća selektivnost *trans*-*cis* izomerizacije. Najmanja konverzija ostvarena je pri uvjetima 2 min/420 nm/22 °C i iznosi samo 2,6 % što je ujedno i iskorištenje *cis*-**1** jer nema drugih produkata.Na valnoj duljini od 365 nm ostvarene su najveće konverzije za oba vremena zadržavanja i obje temperature uz formaciju hidroksiliranog fotoprodukta **8** u manjim postocima.

Tablica 15. Iskorištenja fotoprodukata dobivenih iz početnog spoja **1** uz prisutstvo anionskog Mn(III) porfirina u protočnom reaktoru.

Vrijeme zadržavanja (min)	Valna duljina (nm)/Temp. (°C)	Protok (mL/min)	Konverzija (%)	Selektivnost (omjer cis/trans)	Iskorištenje fotoprodukata (%)					
					cis-**1**	**6**	**7**	**8**	**1**	**Nedef.**
2	450/22	0,5	8,5	0,093	8,5	/	/	/	91,5	/
	420/22	0,5	11,0	0,124	11,0	/	/	/	89,0	/
	405/22	0,5	17,8	0,216	17,8	/	/	/	82,2	/
	365/22	0,5	91,9	11,346	91,9	/	/	/	8,1	/
10	450/22	0,1	9,0	0,099	9,0	/	/	/	91,0	/
	420/22	0,1	17,0	0,144	12,0	/	/	/	83,0	5,0
	405/22	0,1	69,6	2,006	61,0	/	/	/	30,4	8,6
	365/22	0,1	82,8	4,221	72,6	/	3,1	/	17,2	7,1
2	365/40	0,5	90,0	8,790	87,9	2,1	/	/	10,0	/

Najveća konverzija postignuta je pri uvjetima od 2 min/365 nm/22 °C uz prinos *cis*-**1** izomera od 91,9 % dok ostatak čine nedefinirani produkti. Shodno tome ostvarena je i najveća selektivnost *trans*-*cis* izomerizacije i ona iznosi 11,346. Od drugih poznatih fotoprodukata pojavljuju se ciklizirani produkt u malom omjeru (3,1 %) pri uvjetima od 10 min/365 nm/22 °C i dimer **6** pri 10 min/365 nm/40 °C (2,1 %).

Uspoređujući djelovanje kationskog i anionskog Mn(III) porfirina, vrlo su visoke konverzije i visoka selektivnost ostvarene pri povišenoj temperaturi na 365 nm. Uočava se trend porasta konverzije, a time i *cis*-**1** izomera što se ide prema manjim valnim duljinama, odnosno većim energijama. Gledajući UV spektar (slika 17) vidljivo je kako apsorpcija zračenja korištenih manganovih(III) porfirina pada u rasponu ispitivanih valnih duljina (365-450 nm) što ide u prilog dobivenim rezultatima. Osim *cis*-**1**, poznatih fotoprodukata gotovo da i nema; u prisutstvu kationskog Mn(III) porfirina dolazi do stvaranja male količine produkta **8** pri 365 nm, dok će kod anionskog to biti fotoprodukti **6** i **7**. Može se zaključiti kako Mn(III) porfirini nisu toliko uspješni u ostvarenju daljnjih reakcija *cis*-**1** izomera.

Tablica 16. Iskorištenja fotoprodukata dobivenih iz početnog spoja **1** uz prisutstvo kationskog porfirina-slobodne baze u protočnom reaktoru.

Vrijeme zadržavanja (min)	Valna duljina (nm)/Temp. (°C)	Protok (mL/min)	Konverzija (%)	Selektivnost (omjer cis/trans)	Iskorištenje fotoprodukata (%)					
					cis-**1**	**6**	**7**	**8**	**1**	**Nedef.**
2	450/22	0,5	27,3	0,292	21,2	/	6,1	/	72,7	/
	420/22	0,5	74,1	0,923	23,9	/	7,7	3,2	25,9	39,3
	405/22	0,5	83,8	2,068	33,5	/	8,0	/	16,2	42,3
	365/22	Katalizator ne apsorbira svjetlost na ovoj valnoj duljini								
10	450/22	0,1	92,4	0,553	4,2	/	64,8	8,2	7,6	15,2
	420/22	0,1	100,0	/	/	/	76,9	11,1	/	12,0
	405/22	0,1	100,0	/	/	/	78,0	13,0	/	9,9
	365/22	Katalizator ne apsorbira svjetlost na ovoj valnoj duljini								
2	405/40	0,5	64,2	0,958	34,3	/	16,4	/	35,8	18,4

Ostvarena je potpuna konverzija pri uvjetima od 10 min/420 nm/22 °C i 10 min/405 nm/22 °C uz potpuni prelazak *cis*-**1** izomera u daljnje fotoprodukte (ciklički produkt **7** i hidroksilirani produkt **8**). U prvom su slučaju iskorištenja fotoprodukata **7** i **8** jednaka 76,9 % i 11,1 %, a u drugom 78,0 % i 13,0 %. Dimer **6** nije zabilježen u rezultatima niti jednog eksperimenta.

Tablica 17. Iskorištenja fotoprodukata dobivenih iz početnog spoja **1** uz prisutstvo anionskog porfirina-slobodne baze u protočnom reaktoru.

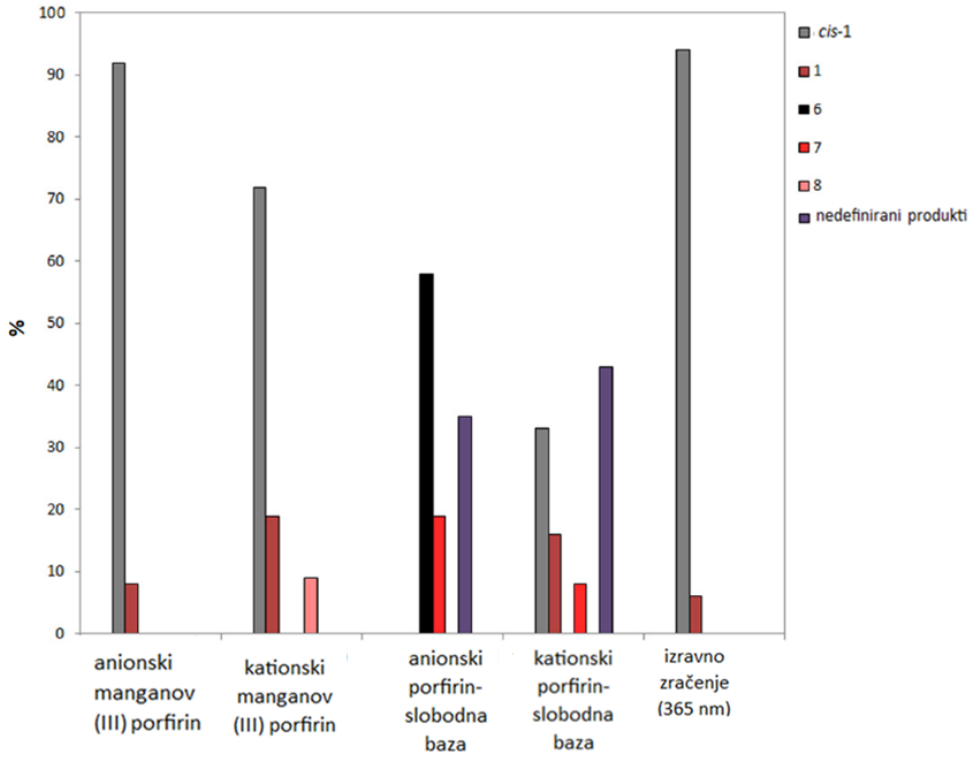
Vrijeme zadržavanja (min)	Valna duljina (nm)/Temp. (°C)	Protok (mL/min)	Konverzija (%)	Selektivnost (omjer cis/trans)	Iskorištenje fotoprodukata (%)					
					cis-**1**	**6**	**7**	**8**	**1**	**Nedef.**
2	450/22	0,5	22,7	0,107	8,3	/	/	/	77,3	14,4
	420/22	0,5	88,8	0,205	2,3	32,5	44,8	/	11,2	9,2
	405/22	0,5	92,5	0,707	5,3	41	46,2	/	7,5	/
	365/22	Katalizator ne apsorbira svjetlost na ovoj valnoj duljini								
10	450/22	0,1	100,0	/	/	34,9	32,0	/	/	33,1
	420/22	0,1	100,0	/	/	58,1	19,3	/	/	22,6
	405/22	0,1	100,0	/	/	39,3	39,6	/	/	21,1
	365/22	Katalizator ne apsorbira svjetlost na ovoj valnoj duljini								
10	420/40	0,1	100,0	/	/	4,0	45,1	/	/	50,9

Potpuna konverzija ostvarena je u svim eksperimentima u trajanju od 10 minuta bez zabilježenog prinosa *cis*-**1** izomera, odnosno uz njegov prelazak u dimer **6** i ciklički produkt **7**. Najviše dimera nastaje u uvjetima 10 min/420 nm/22 °C (58,1 %), a najviše cikličkog produkta **7** zabilježeno je pri 10 min/420 nm/40 °C (45,1 %)

Uspoređujući kationski i anionski porfirin-slobodnu bazu, do potpune konverzije doći će u eksperimentima gdje je vrijeme zadržavanja 10 minuta. Gledajući UV spektar (slika 17), vidljivo je kako korišteni porfirinski katalizatori-slobodne baze vrlo dobro apsorbiraju zračenje na ispitivanim valnim duljinama. U njihovom se prisutstvu uspješno ostvaruju daljnje reakcije *cis*-**1** izomera: uz kationski porfirin-slobodnu bazu reakcijom nastaju fotoprodukti **7** i **8**, a uz njegov anionski par to su fotoprodukti **6** i **7**.

Najbolji uvjeti za selektivnu izomerizaciju početnog spoja **1** do *cis*-**1** izomera ostvareni su uz anionski Mn (III) porfirin pri 2 min/365 nm/22 °C. Što se tiče biološki aktivnog dimera **6**, najuspješnije se pokazalo korištenje anionskog porfirina-slobodne baze pri vremenu zadržavanja od 10 minuta, a pri uvjetima 10 min/420 nm/22 °C zabilježeno je njegovo najveće iskorištenje. Najbolji rezultati selektivnog dobivanja elektrociklizacijskog produkta **7** ostvareni su u prisutstvu kationskog porfirina-slobodne baze pri uvjetima 10 min/405 nm/22 °C. Također je provedeno ispitivanje početnog spoja **1** bez prisutstva fotokatalizatora, odnosno uz izravno zračenje na 365 nm pri vremenu zadržavanja od 2 min. Konverzija je bila 94 % uz prinos na *cis*-**1** izomeru od 94 % bez ikakvih drugih fotoprodukata ili nusprodukata.

Uspoređujući šaržni i protočni reaktor, veća selektivnost *trans*-*cis* izomerizacije pri izravnom zračenju na 365 nm ostvarena je u protočnom reaktoru. Prinosi dobivenog biološki aktivnog dimera **6** i cikličkog fotoprodukta **7** također su veći u protočnom reaktoru. Na slici 24 grafički su prikazani najbolji rezultati svih ispitanih fotokatalizatora i izravno zračenje za početni spoj **1** u protočnom reaktoru.



Slika 24. Grafički prikaz prinosa (%) fotoprodukata dobivenih fotokemijskim reakcijama početnog spoja **1** izravnim zračenjem ili uz prisutstvo odgovarajućeg porfirinskog fotokatalizatora u protočnom reaktoru.

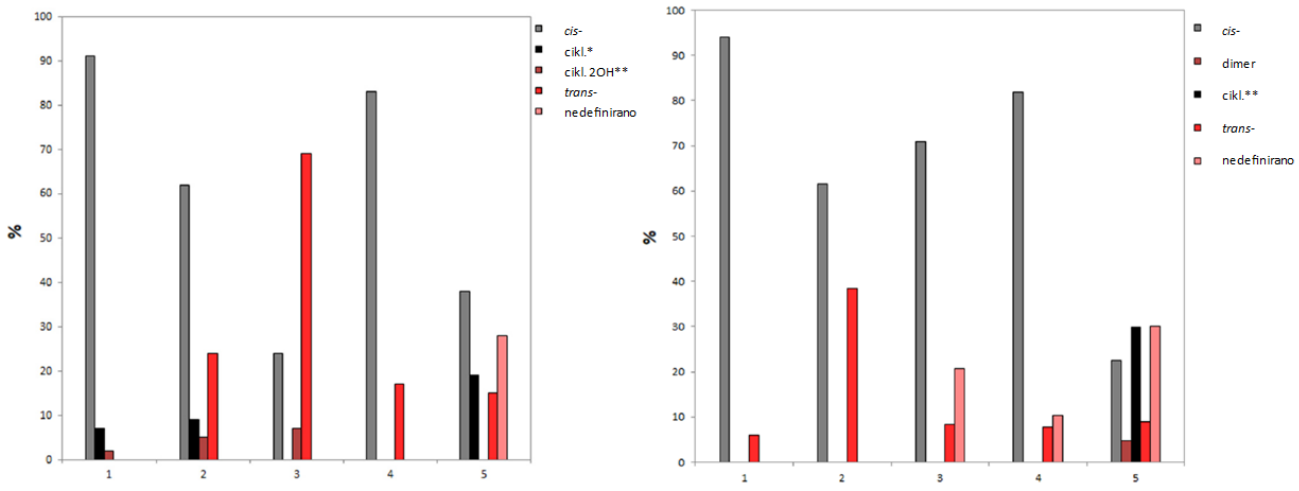
Za početne spojeve **2-5** provedena su ispitivanja za izravno zračenje pri uvjetima 2 min/365 nm/22 °C i uz prisutstvo anionskog porfirina-slobodne baze pri 10 min/420 nm/22 °C. Najbolji rezultati svih eksperimenata za spojeve **1-5** i njihove reakcije izravnim zračenjem u protočnom reaktoru prikazani su u sljedećoj tablici.

Tablica 18. Najuspješnije fotokemijske reakcije početnih spojeva **1-5** i reakcije pod utjecajem izravnog zračenja provedene u protočnom reaktoru .

Poč. spoj	Kataliz.	Vrijeme zadržavanja (min)	Valna duljina (nm)/Temp. (°C)	Protok (mL/ min)	Konverzija (%)	Produktivnost (µmol/ mLmin)	Iskorištenje fotoprodukata (%)				
							cis-	Dimer	Cikliz.	*trans-*	Nedef.
1	/	2	365/22	0,5	94,0	0,470	94,0	/	/	6,0	/
2	/	2	365/22	0,5	61,6	0,308	61,6	/	/	38,4	/
3	/	2	365/22	0,5	91,7	0,458	71,0	/	/	8,3	20,7
4	/	2	365/22	0,5	92,2	0,461	81,9	/	/	7,8	10,3
5	/	2	365/22	0,5	91,0	0,455	22,5	4,8	29,8	9,0	30,1
1	SbA	10	420/22	0,1	100	0,500	/	58,1	19,3	/	22.6
2	SbA	10	420/22	0,1	40,2	0,201	8,1	/	/	59,8	32,1
3	SbA	10	420/22	0,1	100	0,500	/	6,4	93,6	/	/
4	SbA	10	420/22	0,1	100	0,500	/	58,0	13,8	/	28,1
5	SbA	10	420/22	0,1	100	0,500	/	/	90,1	/	9,9

Od početnih spojeva **2-4**, najveća konverzija pod utjecajem izravnog zračenja ostvarena je za početni spoj **4** i iznosi 92,2 % s prinosom za *cis*-1 izomer od 81,9 %. Ostalih poznatih fotoprodukata nije bilo. Uz anionski porfirin-slobodnu bazu, početni spojevi **1** i **4** reagiraju vrlo slično uz potpunu konverziju i bez prisutnog *cis*-**1** izomera te se dobiva dimer u iskorištenju od oko 60 %. Do toga dolazi zbog njihove slične strukture; imaju jednak broj supstituenata na istim mjestima na arilnoj jezgri. Derivati **3** i **5** također imaju jednak broj supstituenata na istim mjestima arilne jezgre te je uočen isti fenomen. Ostvarena je potpuna konverzija uz dobivanje cikliziranog produkta u iskorištenju od oko 90 %. Početni spoj **2** pokazao je najslabiju reaktivnost u istim uvjetima s konverzijom od 40 % i uz nastajanje *cis*-**1** izomera od 8,1 %. Može se zaključiti kako ključnu ulogu u fotokatalizi igraju supstituenti na arilnoj jezgri, dok metilni supstituenti na tiofenskom prstenu ne utječu sterički ili elektronski na ishod reakcije u protočnom reaktoru.

Na slici 25 grafički je prikazana usporedba iskorištenja dobivenih fotoprodukata za početne spojeve **1-5** kao i neizreagirani *trans*-izomer za reakcije provedene u šaržnom (30 min) i protočnom (2 min) reaktoru pri 365 nm bez fotokatalizatora.



Slika 25. Grafički prikaz usporedbe iskorištenja dobivenih fotoprodukata za početne spojeve **1-5** i neizreagirani *trans*-izomer za reakcije provedene u šaržnom (lijevo; *produkt fotokemijske elektrociklizacije, **produkt ciklizacije s dvije OH funkcijske skupine) i protočnom (desno; **produkt fotokemijske elektrociklizacije) reaktoru.

Uspoređujući šaržni i protočni reaktor, bolja konverzija *cis*-izomera postignuta je u protočnom reaktoru za derivate **1**, **3** i **4**. U slučaju analoga **5** konverzija je također bolja u

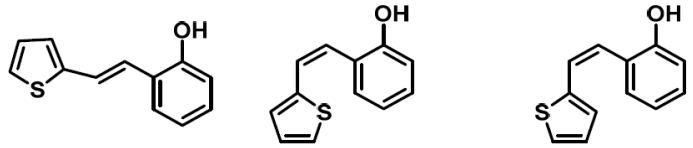
protočnom reaktoru, ali riječ je i o bržoj reakciji u kojoj je u odnosu na šaržni reaktor dobiveno manje *cis*-**5** izomera uz više dimera i cikličkih produkata. Početni spoj **2** jedini je koji ima OH skupinu u *meta*-poziciji na arilnom prstenu i vidljiva je njegova najmanja reaktivnost u oba slučaja, dok je protočni reaktor bolji izbor za selektivnu *trans-cis* izomerizaciju. Uspoređujući vrijednosti produktivnosti za oba slučaja, u šaržnom reaktoru one iznose od 0,016 do 0,051 μmol mL^{-1} min^{-1}, dok su za protočni reaktor od 0,201 do 0,500 μmol mL^{-1} min^{-1}.

3.3. RAČUNALNA STUDIJA

Kako bi se objasnilo fotokemijsko ponašanje početnog spoja **1**, provedeno je računalno istraživanje njegove fotoreaktivnosti korištenjem CASSCF (engl. *complete active space self-consistent field*) // CASPT2 (engl. *multi-configurational second order perturbation theory*) i TDDFT (engl. *time-dependent density-functional theory*) metodologija. Istraživanje je napravljeno u suradnji s Universidad de La Rioja (Španjolska), a korišteni softveri bili su 23.02 verzija OpenMOLCAS-a,[59] easyMECP[60] i Gaussian 16 Rev C.01.[61]

Strukture spoja **1** optimizirane su na teorijskoj razini putem CASSCF/6-31G*-a koristeći aktivni prostor od 12 elektrona u 12 orbitala i uključujući sav π-oblak uz odgovarajuće π*-orbitale. Energije optimiziranih geometrija izračunate su pod okvirom MS (engl. *multi-state*)-CASPT2. U tablici 19 prikazane su relativne energije u kcal/mol, a kao referenca uzeto je osnovno stanje početnog *trans*-izomera spoja **1** (*trans*-**1**).

Tablica 19. Relativne energije kritičnih točaka površine potencijalne energije za spoj **1** (energije u kcal/mol u odnosu na najstabilniji *trans*-izomer).

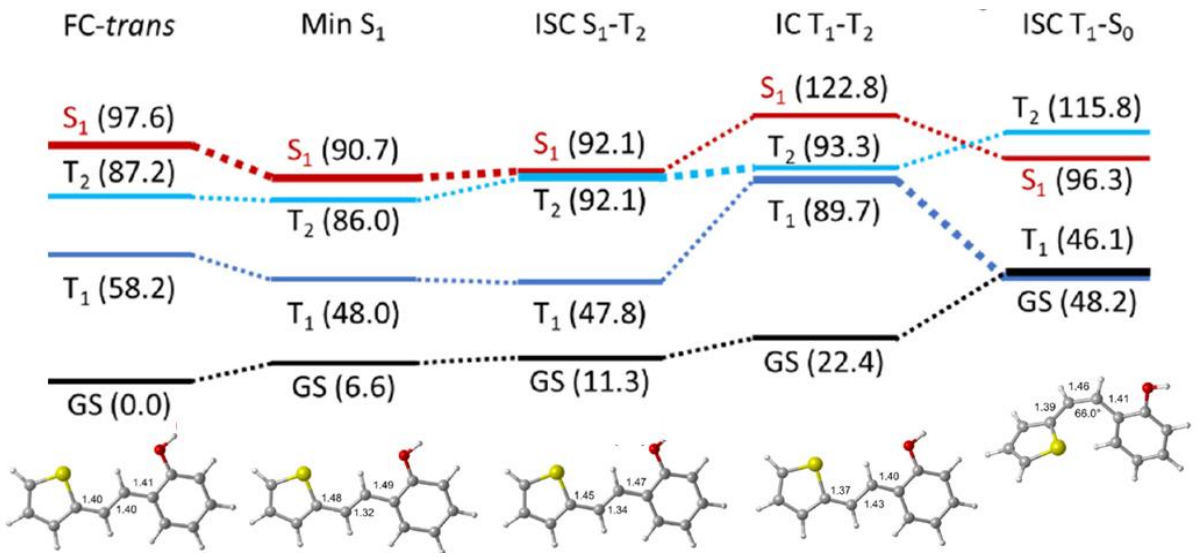


trans-1 *cis*-1 *cis*-1-isom

	trans-1	*cis*-1	*cis*-1-Izom
S_0	0	2,91	3,27
S_1	95,82	112,62	110,16
S_2	117,61	143,75	133,81
S_3	121,78	151,40	153,03

Vidljiva je mala energijska razlika dva izomera *cis*-**1** koja iznosi oko 3 kcal/mol u odnosu na *trans*-**1** izomer u osnovnom stanju (S_0) što dokazuje kako je riječ o termodinamički stabilnom izomeru kao što je vidljivo iz eksperimentalnih rezultata.

Izravna fotoreaktivnost početnog spoja **1** vodi primarno do fotociklizacije (formiranje produkta **7**) i fotoizomerizacije (formacija *cis*-**1**), stoga su reaktivni putevi njihova dobivanja bili prvobitni fokus. Najjednostavniji pristup bila je pretpostavka izravnog procesa C=C fotoizomerizacije, ali koristeći CASSCF metodu, zaključeno je kako to nije slučaj. Kao alternativa, u obzir se uzelo postojanje intermedijera različitih multipliciteta potencijalno nastalih iz tiofenskog dijela molekule, a za to je bilo potrebno razmotriti doprinos tripletnih stanja u procesu izomerizacije iz početnog spoja **1** u *cis*-**1**. Pritom je korištena TD-DFTt; ωB97XD/6-31G* metoda. Nakon ponovnog izračuna kritičnih točaka uzduž plohe potencijalne energije, otkriveno je da ekscitacija termodinamički stabilnog *trans*-**1** izomera dovodi do prvog singletnog stanja S_1 putem početnog istezanja do visokoenergijskog minimuma s minimalnim izobličenjem geometrije (Min S_1). Odavde lako dolazi do međusustavnog križanja (engl. *intersystem crossing,* ISC) iz singletnog prvog stanja (S_1) do tripletnog drugog stanja (T_2) i njegove populacije. Unutarnja pretvorba (engl. *internal conversion,* IC) zatim je moguća iz T_2 u tripletno prvo pobuđeno stanje (T_1) koje evoluira i rotira se u dvije točke međusustavnog križanja iz kojih je moguća tranzicija u osnovno stanje. U obje točke križanja događa se torzija od 66°, odnosno 122°. Opisani proces prikazan je na slici 26.



Slika 26. Profil izomerizacije; energije izražene u kcal/mol u odnosu na *trans*-izomer u osnovnom stanju. GS-engl. *ground state*: osnovno stanje.

Nakon što je nastao *cis*-izomer, moguća je laka rotacija između *cis*-**1** i *cis*-**1-Izom** sa zanemarivom energijskom razlikom od 0,3 kcal/mol tako da su oba izomera prisutna u eksperimentalnim uvjetima. Može se zaključiti da početni spoj prvo izomerizira uz sudjelovanje intermedijera-tripletnog stanja kako bi se dobio *cis*-izomer (*cis*-**1**), a naknadnom fotoreakcijom u sličnim reakcijskim uvjetima dolazi do ciklizacije *cis*-izomera i stvaranja cikličkog produkta **7** koji nije moguće dobiti iz *trans*-izomera početnog spoja **1**. Ove povezane fotokemijske reakcije, uz konkurentnu fotoizomerizaciju natrag u *trans*-izomer, objašnjavaju relativno nisko iskorištenje fotoprodukta **7**, uz mogućnost njegove daljnje transformacije i formiranja hidroksiliranog produkta **8**.

4. ZAKLJUČAK

U ovom su radu Wittigovom reakcijom sintetizirani heteroaromatski derivati rezveratrola **1-5** koji su poslužili kao početni spojevi za daljnje fotokemijske transformacije u šaržnom i protočnom reaktoru. Ispitivanja su provedena na različitim valnim duljinama izravnim zračenjem ili uz prisutstvo porfirinskog fotokatalizatora: kationskog manganova(III) porfirina (MnK), anionskog manganova(III) porfirina (MnA), kationskog porfirina – slobodne baze (SbK) i anionskog porfirina – slobodne baze (SbA). U šaržnom je reaktoru spoj **1** podvrgnut izravnom zračenju na valnoj duljini λ= 313 nm i λ=365 nm te zračenju pri valnoj duljini većoj od 380 nm uz spomenute fotokatalizatore. Zbog manje čistoće reakcijske smjese pri korištenju fotokatalizatora, spojevi **2-5** ispitani su samo za izravno zračenje na λ= 313 nm i λ=365 nm. Usporedbom rezultata fotolize spojeva **1-5** vidljivo je da je u svim reakcijama kao fotoprodukt primarno dobiven *cis*- izomer uz različite prinose cikličkog fotoprodukta. Potpuna je konverzija ostvarena za spoj **1** pri λ=365 nm uz ujedno najveće iskorištenje *cis*- izomera, a najveće iskorištenje produkta fotokemijske elektrociklizacije ostvareno je za početni spoj **5**.

U protočnom su reaktoru ispitana dva vremena zadržavanja: (a) τ = 2 min i (b) τ = 10 min, kao i četiri LED lampe: (c) 365 nm; (d) 405 nm; (e) 420 nm i (f) 450 nm. Svaka kombinacija spoja **1** i katalizatora MnK, MnA, SbK ili SbA ispitana je za vremena zadržavanja (a) i (b) i LED lampe (c), (d), (e) i (f) na 22 °C kao i izravno zračenje za (a) i (c). Za početni spoj **1** također su provedena ispitivanja na 40 °C za fotokatalizator/vrijeme zadržavanja/valnu duljinu: MnK/10 min/365 nm, MnA/2 min/365 nm, SbK/2 min/405 nm i SbA/10 min/420 nm. Uspoređujući kationski i anionski porfirin-slobodnu bazu, do potpune konverzije doći će u eksperimentima gdje je vrijeme zadržavanja 10 minuta, a u njihovom prisutstvu izomer *cis*-**1** uspješno reagira do fotoprodukata **7** i **8** (uz SbK) te **6** i **7** (uz SbA). Najbolji uvjeti za selektivnu izomerizaciju početnog spoja **1** do *cis*-**1** izomera ostvareni su uz anionski Mn(III) porfirin pri 2 min/365 nm/22 °C, a najbolji rezultati selektivnog dobivanja elektrociklizacijskog produkta **7** ostvareni su u prisutstvu kationskog porfirina-slobodne baze pri uvjetima 10 min/405 nm/22 °C. U reakciji fotolize na 365 nm pri vremenu zadržavanja od 2 minute, ostvarena je konverzija od 94 % uz prinos na *cis*-**1** izomeru od 94 %.

Za početne spojeve **2-5** provedena su ispitivanja za izravno zračenje pri uvjetima 2 min/365 nm/22 °C i uz prisutstvo anionskog porfirina-slobodne baze pri 10 min/420 nm/22 °C. Najveća konverzija pri izravnom zračenju ostvarena je za početni spoj **4** uz jedini poznati

produkt *cis*-izomer, a uz fotokatalizator SbA ostvarena je potpuna konverzija za sve početne spojeve osim spoja **2**, a kao fotoprodukti nastali su dimer ili ciklizirani produkti.

Uspoređujući šaržni i protočni reaktor, bolja konverzija *cis*-izomera postignuta je u protočnom reaktoru za derivate **1**, **3**, **4** i **5,** s naglaskom da je kod posljednjeg analoga riječ o bržoj reakciji u kojoj je u odnosu na šaržni reaktor dobiveno manje *cis*-**5** izomera uz više dimera i cikličkih produkata. Početni spoj **2** jedini je koji ima OH skupinu u meta-poziciji na arilnom prstenu i vidljiva je njegova najmanja reaktivnost u oba slučaja, dok je protočni reaktor bolji izbor za selektivnu *trans*-*cis* izomerizaciju. Uspoređujući vrijednosti produktivnosti za oba reaktora, u šaržnom reaktoru one iznose od 0,016 do 0,051 μmol mL^{-1} min^{-1}, dok su za protočni reaktor od 0,201 do 0.500 μmol mL^{-1} min^{-1}.

Iz provedenog računalnog istraživanja fotoreaktivnosti početnog spoja **1,** određena su dva glavna puta u skladu s eksperimentalnim rezultatima: izomerizacija uz sudjelovanje intermedijera tripletnih stanja kojom se dobiva *cis*-izomer koji može rotirati između *cis*-**1** i *cis*-**1**-**Izom** sa zanemarivom energijskom razlikom te njihova naknadna ciklizacija koja je nedostupna za *trans*-izomer.

Provedena je i provjera biološke aktivnosti dimera **6**: testirana je njegova inhibicijska aktivnost za acetilkolinesterazu (AChE) i butirilkolinesterazu (BChE) u širokom rasponu koncentracija. Dimer **6** nije pokazao aktivnost prema AChE, ali je postignuta izvrsna inhibicija za BChE te izračunata IC_{50} vrijednost od 9,3 μM što je u istom rasponu kao i za standardni reverzibilni inhibitor galantamin (IC_{50} 7,9 μM za BChE). Uspoređujući šaržni i protočni reaktor, najveće iskorištenje dimerskog fotoprodukta **6** dobiva se u protočnom reaktoru pri uvjetima SbA/10 min/420 nm na sobnoj temperaturi.

5. LITERATURA

1. URL: https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/sc/d3sc00992k (pristup: 2. kolovoza 2024.)
2. M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry, Chemical Reviews, 117(18) (2017) 11796–11893.
3. P. R. D. Murray, D. L. Browne, J. C. Pastre, C. Butters, D. Guthrie, S. V. Ley, Continuous Flow-Processing of Organometallic Reagents Using an Advanced Peristaltic Pumping System and the Telescoped Flow Synthesis of (E/Z)-Tamoxifen, Organic Process Research & Development, 17(9) (2013) 1192–1208.
4. I. V. Myachin, L. O. Kononov, Mixer Design and Flow Rate as Critical Variables in Flow Chemistry Affecting the Outcome of a Chemical Reaction: A Review, Inventions, 8 (2023) 128.
5. V. Hessel, H. Löwe, F. Schönfeld, Micromixers—a review on passive and active mixing principles, Chemical Engineering Science, 60(8-9) (2005) 2479–2501.
6. P. Watts, C. Wiles, Micro reactors, flow reactors and continuous flow synthesis, Journal of Chemical Research, 36(4) (2012) 181–193.
7. J. H. Bannock, S. H. Krishnadasan, M. Heeney, J. C. de Mello, A Gentle Introduction to the Noble Art of Flow Chemistry., Mater. Horiz. 1 (2014) 373−378.
8. Z. Dong, Z.i Wen, F. Zhao, S. Kuhn, T. Noël, Scale-up of micro- and milli-reactors: An overview of strategies, design principles and applications, Chemical Engineering Science: X, 10 (2021).
9. H. S. Santana, A. C. Rodrigues, M. G. M. Lopes, F. N. Russo, J. L. Silva, O. P. Taranto, 3D printed millireactors for process intensification, Chinese Journal of Chemical Engineering, (2018).
10. J. Yoshida, Y. Takahashi, A. Nagaki, Flash chemistry: flow chemistry that cannot be done in batch, Chem. Commun., 49(85) (2013) 9896–9904.
11. C. A. Hone, C. O. Kappe, Towards the Standardization of Flow Chemistry Protocols for Organic Reactions, Chemistry - Methods 1 (2021) 454.
12. K.W. Kolasinski, Photochemical and nonthermal chemical modification of porous silicon, Porous Silicon for Biomedical Applications (2021) 51-112
13. S. Mai, L. González, Molecular Photochemistry: Recent Developments in Theory, Angew Chem Int Ed Engl, 59(39) (2020) 16832-16846.

14. D. Cambié, C. Bottecchia,N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment, Chemical Reviews, 116(17) (2016) 10276–10341.

15. Y. Su, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, Photochemical Transformations Accelerated in Continuous-Flow Reactors: Basic Concepts and Applications, Chemistry - A European Journal, 20(34) (2014) 10562–10589.

16. Y. Su, N. J. W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, A Compact Photomicroreactor Design for Kinetic Studies of Gas-Liquid Photocatalytic Transformations. AIChE J, 61 (7) (2015) 2215−2227.

17. E. E. Coyle, M. Oelgemöller, Micro-photochemistry: photochemistry in microstructured reactors, The new photochemistry of the future? Photochemical & Photobiological Sciences, 7(11) (2008) 1313.

18. Y. Su, K. Kuijpers, V. Hessel, T. Noël, A convenient numbering-up strategy for the scale-up of gas–liquid photoredox catalysis in flow, Reaction Chemistry & Engineering, 1(1) (2016) 73–81.

19. J. Albertazzi, F. Florit, V. Busini, R. Rota, A novel Static Mixer for photochemical reactions,Chemical Engineering and Processing - Process Intensification, 182 (2022) 19201.

20. K. Loubière, M. Oelgemöller, T. Aillet, O. Dechy-Cabaret, L. Prat, Continuous-flow photochemistry: A need for chemical engineering, Chemical Engineering and Processing: Process Intensification, 104 (2016) 120–132.

21. M. Zhang, P. Roth, Flow photochemistry — from microreactors to large-scale processing, Current Opinion in Chemical Engineering, 39 (2023) 100897.

22. N. Aoki, S. Hasebe, K. Mae, Mixing in Microreactors: Influence of the Sizes and Shapes of Feed Segments on Product Composition, Kyoto University, On-line Number 224.

23. H. P. L. Gemoets, Y. Su, M. Shang, V. Hessel, R. Luque, T. Noël, Liquid Phase Oxidation Chemistry in Continuous-Flow Microreactors, Chem. Soc. Rev., 45 (2016) 83−117.

24. T. Frank, Fabrication and Assembling of Microreactors Made from Glass and Silicon, In Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, (2008).

25. T. Noël, V. Hessel, Membrane Microreactors: Gas-Liquid Reactions Made Easy, ChemSusChem 6 (3) (2013) 405−407.

26. C. J. Mallia, I. R. Baxendale, The Use of Gases in Flow Synthesis, Org. Process Res. Dev. 20, (2016) 327.

27. D. Webb, T. F. Jamison, Continuous Flow Multi-Step Organic Synthesis, Chem. Sci, 1 (6) (2010) 675−680.

28. J. C. Pastre, D. L. Browne, S. V. Ley, Flow Chemistry Syntheses of Natural Products, Chem. Soc. Rev., 42 (23) (2013) 8849−8869.

29. D. Fabry, E. Sugiono, M. Rueping, Self-Optimizing Reactor Systems: Algorithms, on-Line Analytics, Setups, and Strategies for Accelerating Continuous Flow Process Optimization, Isr. J. Chem. (2014).

30. B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, Continuous-Flow Technology-a Tool for the Safe Manufacturing of Active Pharmaceutical Ingredients, Angew. Chem., Int. Ed., 54 (23) (2015) 6688−6728.

31. I. Vural Gürsel, T. Noël, Q. Wang, V. Hessel, Separation/ Recycling Methods for Homogeneous Transition Metal Catalysts inContinuous Flow, Green Chem., 17 (4) (2015) 2012−2026.

32. J. Schneider, M. Matsuoka, M. Takeuchi, J. Zhang, Y. Horiuchi, M. Anpo, D. W. Bahnemann, Understanding Tio2 Photocatalysis:Mechanisms and Materials, Chem. Rev., 114 (19) (2014) 9919-9986.

33. R. Munirathinam, J. Huskens, W. Verboom, Supported Catalysis in Continuous-Flow Microreactors, Adv. Synth. Catal., 357 (6) (2015) 1093−1123.

34. S. In, M. G. Nielsen, P. C. K. Vesborg, Y. Hou, B. L. Abrams, T. R. Henriksen, O. Hansen, I. Chorkendorff, Photocatalytic Methane Decomposition over Vertically Aligned Transparent Tio2 Nanotube arrays, Chem. Commun., 47, (2011) 2613-2615.

35. K. Tamizh Selvi, S. Sagadevan, Recent developments in optoelectronic and photonic applications of metal oxides, Metal Oxides, Metal Oxides for Optoelectronics and Optics-Based Medical Applications, Elsevier (2022) 33-57.

36. D. A. Gkika, K. Ladomenou, M. Bououdina, A. C. Mitropoulos, G. Z. Kyzas, Adsorption and photocatalytic applications of porphyrin-based materials for environmental separation processes: A review, Science of The Total Environment, 908 (2024) 168293.

37. URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Porphyrin#section=2D-Structure (pristup: 15. kolovoza 2024.)

38. R. Costa e Silva, L. Oliveira da Silva, A. de Andrade Bartolomeu, T. J. Brocksom, K. T. de Oliveira, Recent applications of porphyrins as photocatalysts in organic synthesis: batch and continuous flow approaches, Beilstein J. Org. Chem., 16 (2020) 917–955.

39. M. Mlakić, A. Ljubić, A. Šalić, B. Zelić, O. Horváth, V. Milašinović, M. Gojun, K. Molčanov, I. Škorić, Photocatalytic Transformations of the Resveratrol Derivative in Microflow Reactor, Catalysts 12 (2022) 1510.

40. M. Mlakić, H. Perinić, V. Vušak, O. Horváth, D. Sampedro, R. Losantos, I. Odak, I. Škorić, Photochemical Transformations of Diverse Biologically Active Resveratrol Analogs in Batch and Flow Reactors, Molecules 29 (2024) 201.

41. C. F. N. Marchiori, G. B. Damas, C. M. Araujo, Tuning the photocatalytic properties of porphyrins for hydrogen evolution reaction: An in-silico design strategy, J. Power Sources Adv. 15 (2022) 100090.

42. K. Rybicka-Jasińska, T. Wdowik, K. Łuczak, A. J. Wierzba, O. Drapała, D. Gryko, Porphyrins as Promising Photocatalysts for Red-Light-Induced Functionalizations of Biomolecules. ACS Org. Inorg. Au, 2 (2022) 422–426.

43. Y. Zhang, K. Ren, L. Wang, L. Wang, Z. Fan, Porphyrin-based heterogeneous photocatalysts for solar energy conversion, ChineseChem. Lett., 33 (2022) 33–60.

44. J. Oyim, E. Amuhaya, R. Matshitse, J. Mack, T. Nyokong, Integrated photocatalyst adsorbents based on porphyrin anchored to activated carbon granules for water treatment, Carbon Trends 8 (2022) 100191.

45. H. Luo, W. Yu, S. Chen, Z. Wang, Z. Tian, J. He, Y. Liu, Application of metalloporphyrin sensitizers for the treatment or diagnosis of tumors, J. Chem. Res., 46 (2022) 174751982210909.

46. R. A. Bohara N. Tabassum, M. P. Singh, G. Gigli, A. Ragusa, S. Leporatti, Recent Overview of Resveratrol's Beneficial Effects and Its Nano-Delivery Systems, Molecules, 27 (16) (2022) 5154.

47. B. Salehi, A. P. Mishra, M. Nigam, B. Sener, M. Kilic, M. Sharifi-Rad, P. V. T. Fokou, N. Martins, J. Sharifi-Rad, Resveratrol: A Double-Edged Sword in Health Benefits, Biomedicines, 6 (3) (2018) 91.

48. L. Li, R. L. Qiu, Y. Lin, Y. Cai, Y. Bian, Y. Fan, X. J. Gao, Resveratrol suppresses human cervical carcinoma cell proliferation and elevates apoptosis via the mitochondrial and p53 signaling pathways, Oncol. Lett.,15 (2018) 9845–9851.

49. L. Cheng, B. Yan, K. Chen, Z. Jiang, C. Zhou, J. Cao, W. Qian, J. Li, L. Sun, J. Ma et al., Resveratrol-induced downregulation of NAF-1 enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine via the ROS/Nrf2 signaling pathways, Oxid. Med. Cell. Longev., (2018) 9482018.

50. D. Sinha, N. Sarkar, J. Biswas, A. Bishayee, Resveratrol for breast cancer prevention and therapy: Preclinical evidence and molecular mechanisms, Semin. Cancer Biol., 40-41 (2016) 209–232.

51. M. M. Heravi, V. Zadsirjan, H. Hamidi, M. Daraie, T. Momeni, Recent applications of the Wittig reaction in alkaloid synthesis, The Alkaloids: Chemistry and Biology, 84 (2020) 201-334.

52. URL: https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1979/wittig/facts (pristup: 19. kolovoza 2024.)

53. D. K. Mandal, Pericyclic reactions 1: Basic stereochemistry, Stereochemistry and Organic Reactions, (2021) 375-419.

54. P. Farfán, S. Gómez, A. Restrepo, Dissection of the Mechanism of the Wittig Reaction, J Org Chem.,84 (22) (2019) 14644-14658.

55. P. A. Byrne, D. G. Gilheany, The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism, Chemical Society Reviews, 42 (16) (2013) 6670.

56. M. Mlakić, S. Talić, I. Odak, D. Barić, I. Šagud, I. Škorić, Cholinesterase Inhibition and Antioxidative Capacity of New Heteroaromatic Resveratrol Analogs: Synthesis and Physico-Chemical Properties, Int J Mol Sci., 25(13) (2024) 7401.

57. M. Mlakić, I. Odak, D. Barić, S. Talić, I. Šagud, Z. Štefanić, K. Molčanov, Z. Lasić, B. Kovačević, I. Škorić, New resveratrol analogs as improved biologically active structures: Design, synthesis and computational modeling, Bioorg Chem., 143 (2024) 106965.

58. M. Mlakić, L. Fodor, I. Odak, O. Horváth, M. J. Lovrić, D. Barić, V. Milašinović, K. Molčanov, Ž. Marinić, Z. Lasić, et al, Resveratrol–Maltol and Resveratrol–Thiophene Hybrids as Cholinesterase Inhibitors and Antioxidants: Synthesis, Biometal Chelating Capability and Crystal Structure, Molecules, 27 (2022) 6379.

59. G. Li Manni, I. F. Galván, A. Alavi, F. Aleotti, F. Aquilante, J. Autschbach, D. Avagliano, A. Baiardi, J. J. Bao, S. Battaglia, et al, The OpenMolcas Web: A community-driven approach to advancing computational chemistry, J. Chem. Theory Comput., 19 (2023) 6933–6991.

60. URL: https://github.com/jaimergp/easymecp (pristup: 10. rujna 2024.)

61. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, et al, Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc. (2019).

6. PRILOZI

6.1. SPEKTROSKOPSKI PODACI SINTETIZIRANIH DERIVATA REZVERATROLA **1-5**[57]

(E)-2-(2-(thiophen-2-yl)vinyl)phenol (**1**): 495 mg, 82% isolated; white powder, m. p. 126–127 °C; R_f (PE/DCM (50%)) = 0.33; UV (ACN) λ_{max}/nm (ε/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}) 335 (27,412); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm: 7.46 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dt, J = 16.1, 0.8 Hz, 1H), 7.20–7.16 (m, 2H), 7.15–7.10 (m, 1H), 7.07 (dt, J = 3.7, 0.9 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.93 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm: 152.9, 143.3, 128.6, 127.6, 127.2, 126.0, 124.4, 124.3, 123.3, 122.7, 121.2, 115.9; MS (ESI) (*m/z*) (%, fragment): 202 (25), 105 (100).

(E)-3-(2-(thiophen-2-yl)vinyl)phenol (**2**): 13 mg, 5% isolated; white powder; R_f (PE/E (18%)) = 0.24; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm: 7.22–7.18 (m, 3H), 7.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm: 155.8, 142.7, 138.7, 129.9, 127.8, 127.6, 126.3, 124.5, 122.3, 119.3, 114.7, 112.7; MS (ESI) (*m/z*) (%, fragment): 203 (100); HRMS (*m/z*) for $C_{12}H_{10}OS$: $[M + H]^+_{calculated}$ = 202.0452, $[M + H]^+_{measured}$ = 202.0458.

(E)-5-methoxy-2-(2-(thiophen-2-yl)vinyl)phenol (**3**): 60 mg, 40% isolated; yellow powder; m. p. 91–94 ◦C; R_f (PE/E (60%)) = 0.35; UV (ACN) λ_{max}/nm (ε/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}) 336 (23,732), 244 (9367), 211 (15320); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm: 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.17–7.14 (m, 2H), 7.06 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 4.9, 3.7 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm: 160.2, 153.9, 143.6, 128.2, 127.2, 125.4, 123.8, 122.6, 121.5, 117.3, 107.1, 101.9, 55.4; MS (ESI) (*m/z*) (%, fragment): 233 (100); HRMS (*m/z*) for $C_{13}H_{12}O_2S$: $[M + H]^+_{calculated}$ = 232.0558, $[M + H]^+_{measured}$ = 232.0556.

(E)-2-(2-(5-methylthiophen-2-yl)vinyl)phenol (**4**): 95 mg, 40% isolated; yellow powder; m. p. 88–92 ◦C; R_f (PE/E (20%)) = 0.54; UV (ACN) λ_{max}/nm (ε/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}) 339 (26,378), 240 (10,925), 208 (19,311); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm: 7.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.64–6.64 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 2.48 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm: 152.8, 141.2, 139.3, 128.3, 127.1, 126.3, 125.7, 124.5 123.8, 121.4, 121.2, 115.9, 115.6; MS (ESI) (*m/z*) (%, fragment): 217 (100); HRMS (*m/z*) for $C_{13}H_{12}OS$: $[M + H]^+_{calculated}$ = 216.0609, $[M + H]^+_{measured}$ = 216.0607.

(E)-5-methoxy-2-(2-(5-methythiophen-2-yl)vinyl)phenol (**5**): 5 mg, 6% isolated; yellow powder; m.p. 91–95 ◦C; R_f (PE/E (60%)) = 0.45; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm: 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm: 160.0, 153.9, 141.5, 138.7, 128.0, 125.7, 121.9, 121.3, 117.5, 107.1, 101.9, 55.4, 15.6; MS (ESI) (*m/z*) (%, fragment): 245 (100); HRMS (*m/z*) for $C_{14}H_{14}O_2S$: $[M + H]^+_{calculated}$ = 246.0715, $[M + H]^+_{measured}$ = 246.0712.

6.2. SPEKTROSPOPSKI PODACI FOTOPRODUKATA POČETNOG SPOJA **1**[39]

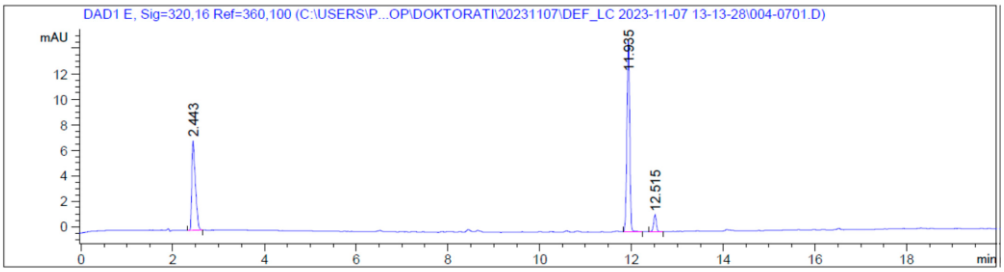
(Z)-2-(2-(thiophen-2-yl)vinyl)phenol (cis-**1**): 60 mg (isolated max. 62%), colorless oil; R_f (PE/DCM (50%)) = 0.44; UV (CH_3CN) λ_{max}/nm (ε/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}) 289 (26,313); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm: 7.28 (tdd, J = 7.9, 1.7, 0.7 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 5.1, 0.9 Hz, 1H), 7.01–6.93 (m, 4H), 6.90 (dd, J = 5.1, 3.6 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm: 153.2 (s), 138.7 (s), 129.2 (d), 128.3 (d), 127.6 (d), 126.7 (s), 125.4 (d), 125.1 (d), 123.5 (d), 122.9 (d), 118.9 (d), 114.4 (d); MS (ESI) *m/z* (%, fragment): 203 (100).

(4bS,5R,10bS,11R)-5,11-di(thiophen-2-yl)-4b,5,10b,11-tetrahydrochromeno[4,3-c]chromene (**6**): 6 mg (isolated max. 15%); white powder; m.p. = 155‑158 ◦C; R_f (PE/DCM (50%)) = 0.65; UV (CH3CN) λ_{max}/nm (ε/dm^3 mol^{-1} cm^{-1}) 283 (25,196), 276 (27,036); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ/ppm: 7.40 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 4.4, 1.5, Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.09‑7.07 (m, 1H), 6.88 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 6.83‑6.76 (m, 2H), 5.70‑5.64 (m, 1H), 3.60‑3.53 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ/ppm: 144.3 (s), 130.8 (s), 128.1 (d), 127.1 (d), 127.0 (d), 126.6 (d), 125.7 (d), 125.4 (s), 121.5 (d), 117.9 (d), 42.6 (d), 29.7 (d); MS (ESI) *m/z* (%, fragment): 342 (5), 301 (15), 279 (100).

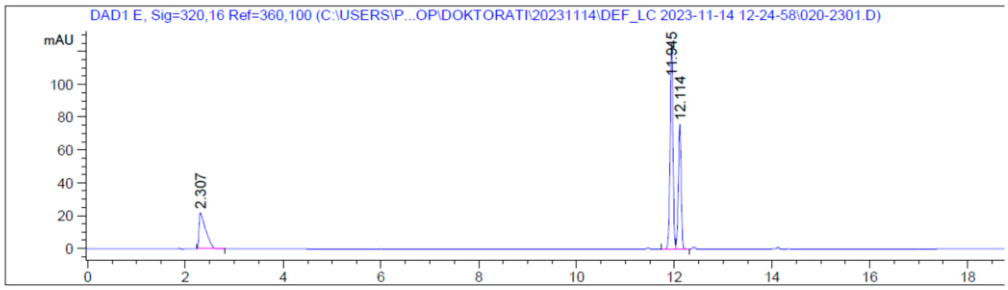
6.3. KROMATOGRAMI ZA PODATKE U TABLICI 18 -NAJUSPJEŠNIJE FOTOKEMIJSKE REAKCIJE POČETNIH SPOJEVA 1-5 U PROTOČNOM REAKTORU

Kromatogrami su očitani na 320 nm

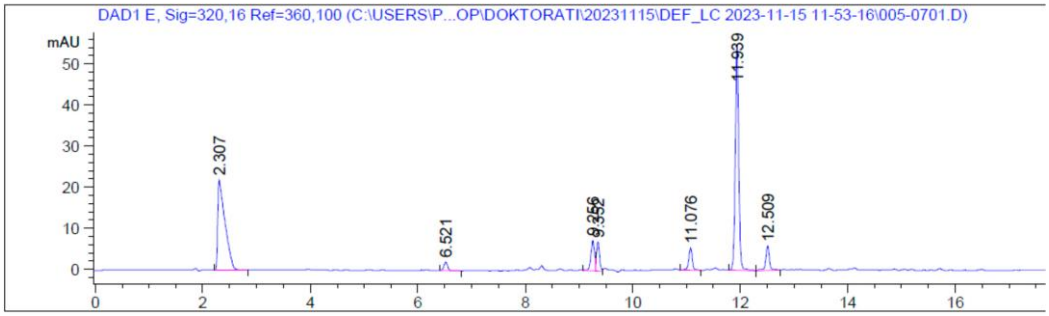
Kromatogram za spoj **1** i protočni reaktor (τ = 2’) pri korištenju LED lampe od 365 nm bez fotokatalizatora.



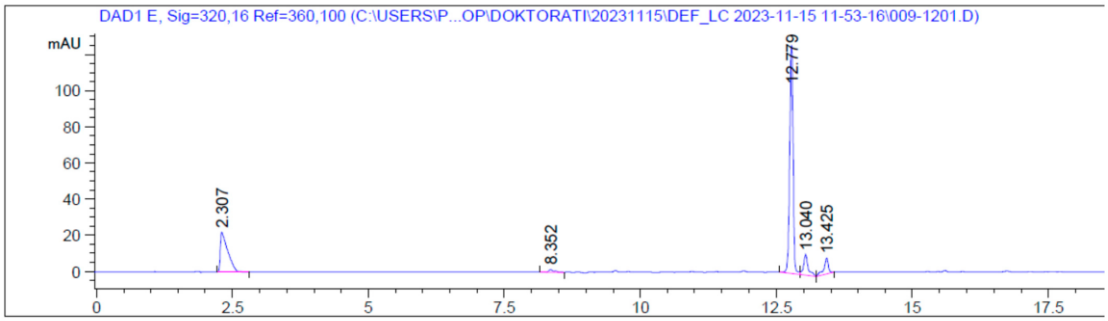
Kromatogram za spoj **2** i protočni reaktor (τ = 2’) pri korištenju LED lampe od 365 nm bez fotokatalizatora.



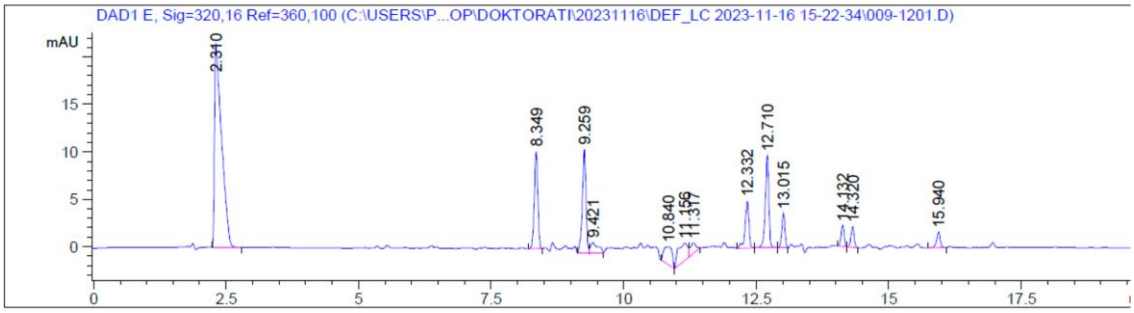
Kromatogram za spoj **3** i protočni reaktor (τ = 2') pri korištenju LED lampe od 365 nm bez fotokatalizatora.



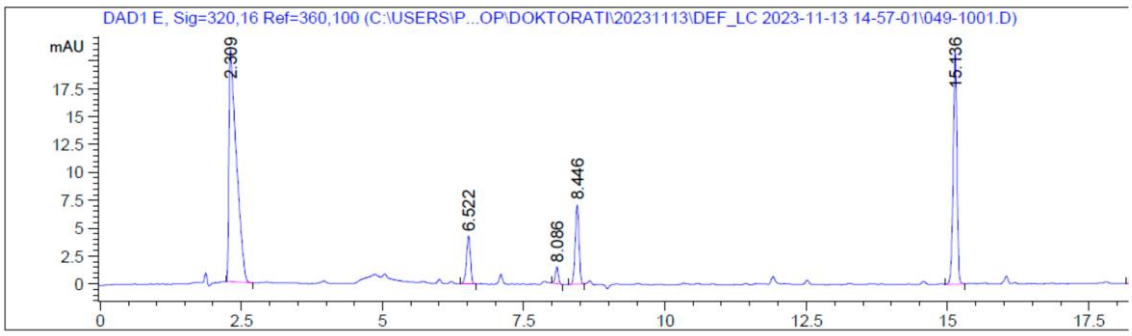
Kromatogram za spoj **4** i protočni reaktor (τ = 2') pri korištenju LED lampe od 365 nm bez fotokatalizatora.



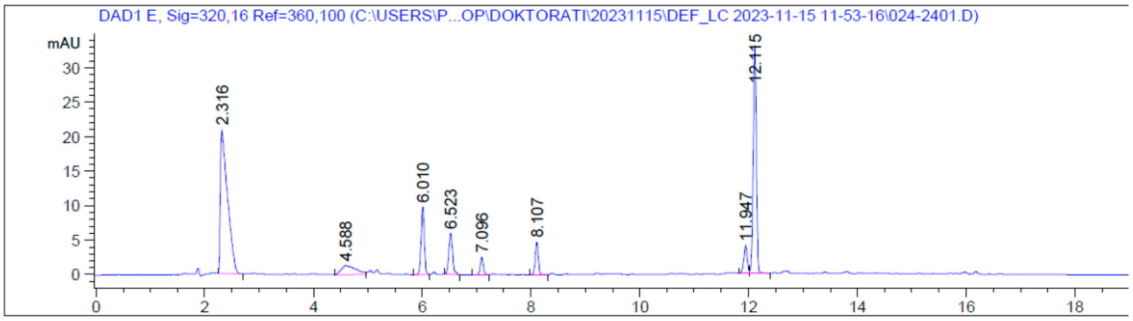
Kromatogram za spoj **5** i protočni reaktor (τ = 2') pri korištenju LED lampe od 365 nm bez fotokatalizatora.



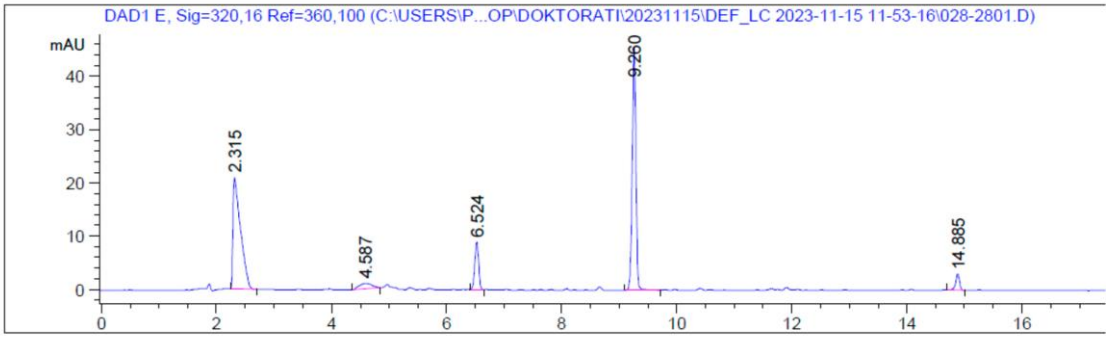
Kromatogram za spoj **1** i protočni reaktor (τ = 10') pri korištenju LED lampe od 420 nm s anionskim porfirinom- slobodnom bazom kao fotokatalizatorom.



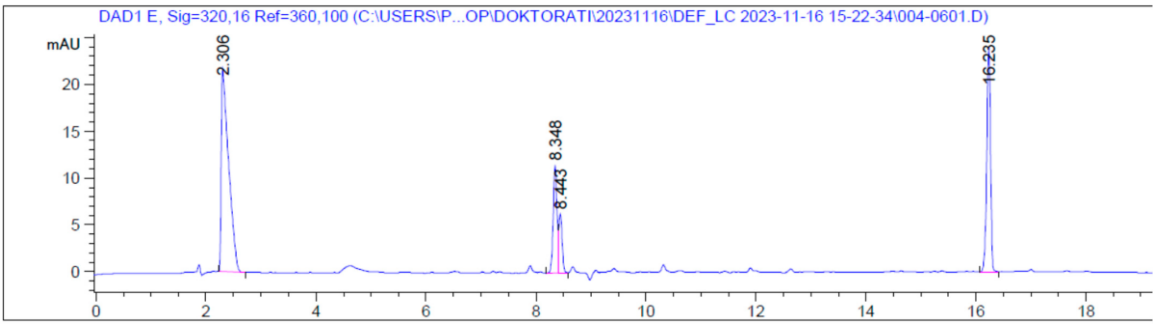
Kromatogram za spoj **2** i protočni reaktor (τ = 10') pri korištenju LED lampe od 420 nm s anionskim porfirinom- slobodnom bazom kao fotokatalizatorom.



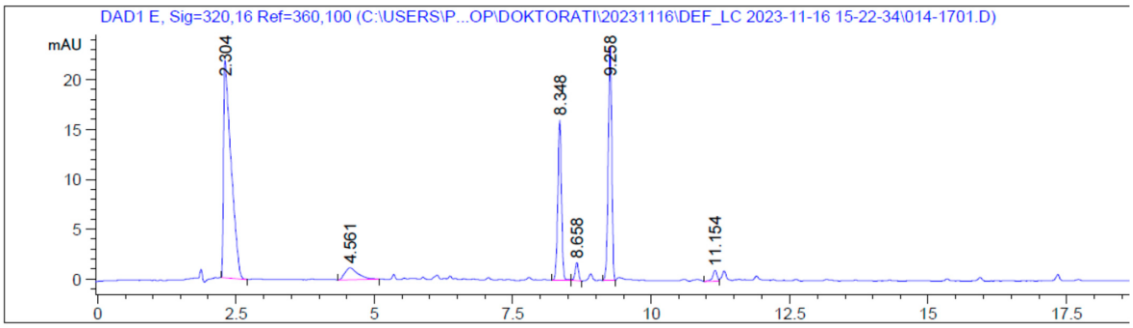
Kromatogram za spoj **3** i protočni reaktor (τ = 10') pri korištenjuLED lampe od 420 nm s anionskim porfirinom- slobodnom bazom kao fotokatalizatorom.



Kromatogram za spoj **4** i protočni reaktor (τ = 10') pri korištenju LED lampe od 420 nm s anionskim porfirinom- slobodnom bazom kao fotokatalizatorom.



Kromatogram za spoj **5** i protočni reaktor (τ = 10') pri korištenju LED lampe od 420 nm s anionskim porfirinom- slobodnom bazom kao fotokatalizatorom.



7. ŽIVOTOPIS

Hana Perinić završila je Osnovnu školu Tituša Brezovačkog 2014. godine, nakon čega je upisala Gimnaziju Lucijana Vranjanina, smjer opće gimnazije. 2018. je godine maturirala, a zatim upisala studij Kemijsko inženjerstvo na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu. Stručnu je praksu na prijediplomskom studiju odradila u ljeto 2022. godine u kompaniji Pliva Hrvatska d.o.o., Istraživanje i razvoj, odjel Kemija, a u jesen iste godine se tamo zapošljava kao studentica i ostaje raditi do travnja 2024. godine. Diplomski studij upisala je na Fakultetu kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu, studij Kemijsko inženjerstvo, modul Kemijske tehnologije i proizvodi.