

Fotokemijska dekarboksilacija ftalimidnih derivata

Mandić, Leo

Doctoral thesis / Disertacija

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:263669>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-06-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Leo Mandić

FOTOKEMIJSKA DEKARBOKSILACIJA FTALIMIDNIH DERIVATA

DOKTORSKI RAD

Mentor: dr. sc. Nikola Basarić

Zagreb, 2018.



University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Leo Mandić

PHOTOCHEMICAL DECARBOXYLATION OF PHTHALIMIDE DERIVATIVES

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Nikola Basarić, PhD

Zagreb, 2018.

Zahvale

Ova doktorska disertacija nastala je pod vodstvom dr. sc. Nikole Basarića kojem prije svega zahvaljujem na odabiru teme, diskusijama i mnogobrojnim korisnim savjetima, velikom strpljenju pri izradi i oblikovanju ovog rada, ali i na ugodnom druženju. Dr. sc. Kati Majerski zahvaljujem na mnogobrojnim korisnim savjetima i diskusijama.

Veliko hvala i dr. sc. Ivi Džebi (Laboratorij za radijacijsku kemiju i dozimetriju, Zavod za kemiju materijala, Institut Ruđer Bošković) za mjerenja kvantnih prinosa fluorescencije i eksperimentima s laserskom pulsnom fotolizom. Nadalje, zahvaljujem svim članovima Centra za NMR (Institut Ruđer Bošković) na strpljivosti, susretljivosti i velikom broju NMR spektara.

Svim sadašnjim i bivšim kolegama iz Laboratorija za sintetsku organsku kemiju puno hvala na vrijednim savjetima i diskusijama, ali i na ugodnim i sretnim trenucima kojih nije nedostajalo i koji su mi boravak u laboratoriju učinili jako lijepim. Posebno zahvaljujem Margareti na provedenom istraživanju utjecaja supramolekulske kontrole na učinkovitost fotodekarboksilacije i Marini za račune singletnih i tripletnih pobuđenih stanja.

Mojim roditeljima Ivanu i Zorici neizmjereno zahvaljujem na bezuvjetnoj potpori i strpljenju. Također, hvala i mom bratu Tinu te sestrama Martini, Ivani, Andrei, Ani Mariji i Kaji. Ponajviše hvala mojoj dragoj Tani na velikoj potpori, povjerenju i ljubavi koje mi pruža otkad smo zajedno.

Leo

Sadržaj

SAŽETAK.....	xiii
ABSTRACT	xv
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Općenito o fotokemijskoj dekarboksilaciji	1
1.2. Ciljevi i hipoteze rada	2
§ 2. LITERATURNI PREGLED	4
2.1. Homolitička fotodekarboksilacija	4
2.1.1. Fotodekarboksilacija tihidroksamatskih (Bartonovih) estera	4
2.1.2. Fotodekarboksilacija organskih peroksida, peroksiestera i anhidrida.....	7
2.1.3. Fotodekarboksilacija prekursora ciklofana i heterofana	11
2.1.4. Fotodekarboksilacija arilnih estera i estera fenilactone kiseline.....	13
2.1.5. Fotodekarboksilacija arilactone kiseline s elektron-donorskim supstituentima	16
2.2. Heterolitička i mezolitička fotodekarboksilacija	19
2.2.1. Fotodekarboksilacija α -oksokarboksilnih kiseline.....	20
2.2.2. Fotodekarboksilacija heteroaril- i diarilactone kiseline.....	22
2.2.3. Fotodekarboksilacija trifluormetilfenilactone kiseline	24
2.2.4. Fotodekarboksilacija nitro-supstituiranih arilactone kiseline i <i>N</i> -arilaminokiseline	25
2.2.5. Fotodekarboksilacija keto-supstituiranih arilactone kiseline.....	28
2.3. Fotokatalitička dekarboksilacija.....	33
2.3.1. Fotodekarboksilacija s poluvodičima kao katalizatorima	33
2.3.2. Fotodekarboksilacija s organometalnim spojevima kao katalizatorima	36
2.3.3. Fotodekarboksilacija s organskim spojevima kao katalizatorima.....	44
2.3.4. Fotodekarboksilacija <i>N</i> -(aciloksi)ftalimida.....	48
2.4. Fotodekarboksilacija ftalimidnih derivata.....	51
2.4.1. Fotodekarboksilacijska ciklizacija <i>N</i> -alkil- i <i>N</i> -arilftalimidnih derivata.....	52
2.4.2. Intermolekulska fotodekarboksilacijska adicija na <i>N</i> -alkil- i <i>N</i> -arilftalimidne derivate	58
2.4.3. Fotodekarboksilacija <i>N</i> -ftaloil- α -aminokiseline	62
§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO	67
3.1. Opće napomene.....	67
3.2. Sintaza ftalimidoadamantan- i ftalimidocikloheksakarboksilnih kiseline, <i>N</i> -ftaloilglicina, ftalimidoadamantana i svih pripadnih prekursora.....	68
3.2.1. Sintaza ftalimidoadamantan- i ftalimidocikloheksakarboksilnih kiseline – opći postupak	68
3.2.1.1. Sintaza 3-(<i>N</i> -ftalimido)adamantan-1-karboksilne kiseline (1).....	68

3.2.1.2. Sinteza 1-(<i>N</i> -ftalimido)adamantan-2-karboksilne kiseline (2).....	68
3.2.1.3. Sinteza 2-(<i>N</i> -ftalimido)adamantan-1-karboksilne kiseline (3).....	69
3.2.1.4. Sinteza 2-(<i>N</i> -ftalimido)adamantan-2-karboksilne kiseline (4).....	69
3.2.1.5. Sinteza 4-(<i>N</i> -ftalimido)adamantan-1-karboksilne kiseline (5).....	70
3.2.1.6. Sinteza 3-[<i>N</i> -(4'-nitro)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (6)	71
3.2.1.7. Sinteza 3-[<i>N</i> -(4'-karboksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (8)	71
3.2.1.8. Sinteza 3-[<i>N</i> -(4'-metoksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (9)	71
3.2.2. Sinteza ftalimidoadamantana, ftalimidocikloheksankarboksilnih kiselina i <i>N</i> -ftaloilglicina – opći postupak	72
3.2.2.1. Sinteza 1-[<i>N</i> -(4'-nitro)ftalimido]adamantana (11)	72
3.2.2.2. Sinteza 1-[<i>N</i> -(4'-karboksi)ftalimido]adamantana (13)	73
3.2.2.3. Sinteza 1-[<i>N</i> -(4'-metoksi)ftalimido]adamantana (14)	73
3.2.2.4. Sinteza 1-(<i>N</i> -ftalimido)cikloheksan-1-karboksilne kiseline (17).....	73
3.2.2.5. Sinteza <i>N</i> -ftaloilglicina (18).....	74
3.2.2.6. Sinteza <i>trans</i> -4-[(<i>N</i> -ftalimido)metil]cikloheksan-1-karboksilne kiseline (28)	74
3.2.3. Sinteza amino-supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i ftalimidoadamantana	74
3.2.3.1. Sinteza 3-[<i>N</i> -(4'-amino)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (7).....	74
3.2.3.2. Sinteza 1-[<i>N</i> -(4'-amino)ftalimido]adamantana (12).....	75
3.2.4. Sinteza hidroksi-, triflato- i cijano-supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i ftalimidoadamantana.....	76
3.2.4.1. Sinteza 3-[<i>N</i> -(4'-hidroksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (10) i 1-[<i>N</i> -(4'-hidroksi)ftalimido]adamantana (15)	76
3.2.4.2. Sinteza 3-[<i>N</i> -(4'-triflato)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (29) i 1-[<i>N</i> -(4'-triflato)ftalimido]adamantana (30).....	77
3.2.4.3. Sinteza 1-[<i>N</i> -(4'-cijano)ftalimido]adamantana (16) i pokušaj sinteze 3-[<i>N</i> -(4'-cijano)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (31).....	78
3.2.5. Sinteza prekursora nesupstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina	78
3.2.5.1. Sinteza 1,2-dibromadamantana (33)	78
3.2.5.2. Sinteza 1-bromadamantan-2-karbonitrila (34) i 1,2-dicijanoadamantana (35)	79
3.2.5.3. Pokušaj sinteze 1-(<i>N</i> -acetamido)adamantan-2-karbonitrila (36)	79
3.2.5.4. Sinteza 1-azidoadamantan-2-karbonitrila (37) i 1-kloradamantan-2-karbonitrila (38).....	80
3.2.5.5. Sinteza 1,2-dijodadamantana (39)	80
3.2.5.6. Sinteza 1-jodadamantan-2-karbonitrila (40)	81
3.2.5.7. Sinteza 1,2-diacetoksiadamantana (41)	81
3.2.5.8. Sinteza 1,2-dihidroksiadamantana (42)	82
3.2.5.9. Sinteza 1-hidroksiadamantan-2-ona (43).....	82
3.2.5.10. Pokušaj sinteze 2-cijanoadamantan-1-ola (44)	82
3.2.5.11. Sinteza 4-homoadamantanona (45).....	83

3.2.5.12. Sinteza 4,5-homoadamantandiona (46)	83
3.2.5.13. Sinteza biciklo[3.3.1]nonan-3,7-dikarboksilne kiseline (47).....	83
3.2.5.14. Sinteza metil- (48Me) i etil-2-oksoadamantan-1-karboksilata (48Et).....	84
3.2.5.15. Sinteza etil-2-cijanoadamantan-1-karboksilata (49)	85
3.2.5.16. Sinteza 2-cijanoadamantan-1-karboksilne kiseline (50)	85
3.2.5.17. Sinteza 2-cijanoadamantan-1-karboksazida (51)	86
3.2.5.18. Sinteza metil-2-cijanoadamantan-1-karbamata (53Me)	86
3.2.5.19. Sinteza etil-2-cijanoadamantan-1-karbamata (53Et)	87
3.2.5.20. Sinteza 1-aminoadamantan-2-karboksamida (54)	87
3.2.5.21. Sinteza 1-hidroksiadamantan-2-karboksilne kiseline (55) i 1-aminoadamantan-2-karboksilne kiseline (20)	88
3.2.5.22. Sinteza 2-oksoadamantan-1-karboksilne kiseline (56)	89
3.2.5.23. Sinteza 2-oksoadamantan-1-karboksazida (57)	90
3.2.5.24. Sinteza metil-2-oksoadamantan-1-karbamata (52)	90
3.2.5.25. Sinteza 2-(hidroksiimino)adamantan-1-karboksilne kiseline (58).....	91
3.2.5.26. Sinteza 2-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline (21).....	91
3.2.5.27. Sinteza 4-oksoadamantan-1-karboksilne kiseline (60)	92
3.2.5.28. Sinteza 4-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline (23).....	92
3.2.5.29. Sinteza 4-cijanoadamantan-1-ola (61)	93
3.2.5.30. Sinteza 5-(N-acetamido)adamantan-2-karbonitrila (62)	93
3.2.5.31. Sinteza 5-aminoadamantan-2-karboksilne kiseline (63).....	94
3.2.5.32. Pokušaji sinteze 5-(N-ftalimido)adamantan-2-karboksilne kiseline (64).....	94
3.2.6. Sinteza prekursora supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i odgovarajućih supstituiranih ftalimidoadamantana	95
3.2.6.1. Sinteza 4-nitro- (24) i 4-metoksiftalanhidrida (25).....	95
3.2.6.2. Sinteza 4-metoksiftalne kiseline (65).....	95
3.2.6.3. Sinteza 3,4-dimetilbenzonitrila (66)	96
3.2.6.4. Sinteza 4-cijanoftalne kiseline (68)	96
3.3. Fotokemija nesupstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina.....	97
3.3.1. Fotokemija nesupstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina – opći postupak	97
3.3.2. Fotokemija spojeva 2 i 3 bez senzibilizatora – ovisnost udjela fotoprodukata o vremenu osvjetljavanja	98
3.3.3. Preparativna fotokemija spojeva 3 i 4 bez senzibilizatora	98
3.3.4. Preparativna fotokemija spoja 3 s kisikom	99
3.3.5. Fotokemija spoja 3 s kisikom	100
3.3.6. Preparativna fotokemija spojeva 2 i 3 s akrilonitrilom	100
3.3.7. Kvantni prinosi dekarboksilacije spojeva 2-5.....	101
3.3.8. Kvantni prinos dekarboksilacije spoja 28 ($\lambda_{irr} = 254 \text{ nm}$).....	102

3.4.	Fotokemija supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina	103
3.4.1.	Preparativna fotokemija supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina – opći postupak	103
3.4.1.1.	Preparativna fotokemija spoja 6 bez senzibilizatora.....	103
3.4.1.2.	Preparativna fotokemija spojeva 8 i 9 sa senzibilizatorom.....	104
3.4.1.3.	Preparativna fotokemija spoja 9 bez senzibilizatora.....	104
3.4.1.4.	Preparativna fotokemija spoja 10 bez senzibilizatora.....	105
3.4.2.	Semipreparativna fotokemija spoja 9 u deuteriranom mediju	106
3.4.3.	Ovisnost učinkovitosti fotodekarboksilacije spojeva 7 , 8 i 10 o pH vrijednosti pufera.....	106
3.4.4.	Određivanje kiselo-baznih svojstava supstituiranih ftalimidnih derivata	106
3.4.4.1.	Određivanje pK _a vrijednosti amino skupine spojeva 7 i 12 UV-Vis i fluorimetrijskom titracijom.....	106
3.4.4.2.	Određivanje pK _a vrijednosti karboksilne skupine spoja 7 fluorimetrijskom titracijom	107
3.4.4.3.	Određivanje pK _a vrijednosti karboksilne skupine spoja 9 fluorimetrijskom titracijom	108
3.4.4.4.	Određivanje pK _a vrijednosti fenolne skupine spojeva 10 i 15 UV-Vis i fluorimetrijskom titracijom.....	108
3.4.5.	Kvantni prinosi dekarboksilacije spojeva 6-10	109
3.5.	Fotofizička svojstva supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i odgovarajućih ftalimidoadamantana	109
3.5.1.	Kvantni prinosi fluorescencije supstituiranih ftalimidnih derivata	109
3.5.2.	Emisijski i ekscitacijski spektri spojeva 7 , 9 , 10 , 12 , 14 i 15	110
3.6.	Supramolekulska kontrola fotokemijske reaktivnosti ftalimidnih derivata	111
3.6.1.	Fotokemija spoja 18 u otopini.....	111
3.6.2.	Fotokemija spoja 18 sa i bez β -CD	111
3.6.3.	Kompleksiranje spoja 4 ili 17 s β -CD.....	112
3.6.4.	Kompleksiranje spoja 4 ili 17 i β -CD s akrilonitrilom.....	112
§ 4.	REZULTATI I RASPRAVA	113
4.1.	Sinteza nesupstituiranih ftalimidoadamantan- i ftalimidocikloheksankarboksilnih kiselina, te <i>N</i> -ftaloilglicina	115
4.1.1.	Sinteza β -ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina 2 i 3	115
4.1.2.	Sinteza δ -ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina 5Z i 5E	121
4.1.3.	Sinteza α -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline 4 , ftalimidocikloheksankarboksilnih kiselina 17 i 28 , te <i>N</i> -ftaloilglicina.....	122
4.2.	Fotokemija nesupstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina.....	124
4.3.	Sinteza supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i odgovarajućih ftalimidoadamantana	133
4.4.	Fotokemija supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina	136

4.5.	Fotofizička svojstva supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i odgovarajućih ftalimidoadamantana	152
4.5.1.	Studij singletnih pobuđenih stanja ftalimidnih derivata fluorescencijskom spektroskopijom	152
4.5.2.	Energije pobuđenih stanja ftalimidnih derivata i promjene Gibbsove energije za fotoinducirani prijenos elektrona	157
4.5.3.	Studij tripletnih pobuđenih stanja ftalimidnih derivata laserskom pulsnom fotolizom	159
4.6.	Supramolekulska kontrola fotokemijske reaktivnosti ftalimidnih derivata	160
4.6.1.	Fotokemija spoja 18 sa i bez β -CD	160
4.6.2.	Kompleksiranje spoja 17 s β -CD	162
4.6.3.	Kompleksiranje spoja 17 i β -CD s akrilonitrilom	165
4.6.4.	Kompleksiranje spoja 4 s β -CD	167
4.6.5.	Kompleksiranje spoja 4 i β -CD s akrilonitrilom	167
4.6.6.	Fotokemija spoja 4 i 17 sa i bez β -CD	168
§ 5.	ZAKLJUČAK	170
§ 6.	POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA	172
§ 7.	LITERATURNI IZVORI	175
§ 8.	DODATAK	xvii
§ 9.	ŽIVOTOPIS	cxiv



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

FOTOKEMIJSKA DEKARBOKSILACIJA FTALIMIDNIH DERIVATA

Leo Mandić

Institut Ruđer Bošković, Bijenička cesta 54, 10000 Zagreb

U okviru ove doktorske disertacije provedena je sinteza novih derivata ftalimida i istraživanje fotokemijske reaktivnosti tih spojeva. Novopripravljene molekule su ftalimidni derivati adamantanskih aminokiselina, pri čemu je istražen utjecaj udaljenosti između ftalimidnog kromofora (akceptor elektrona) i karboksilne skupine (donor elektrona) na učinkovitost fotoinduciranog prijenosa elektrona (PET) i dekarboksilacije. Udaljenost tih skupina ima značajan utjecaj na učinkovitost dekarboksilacije istraživanih spojeva, a intramolekulski PET je najsporiji stupanj cijelog procesa. Nadalje, istražen je i utjecaj različitih supstituenata vezanih na položaju 4 ftalimidnog kromofora na fotofizička svojstva i fotokemijsku reaktivnost. Ftalimide s elektron-donorskim supstituentom općenito karakterizira reaktivnost i iz singletnog i iz tripletnog pobuđenog stanja. Fluorescencija tih spojeva je u kompeticiji s PET-om, a populacija tripletnog pobuđenog stanja u odsutnosti senzibilizatora je neučinkovita. S druge strane, ftalimidi s elektron-akceptorskim supstituentom reagiraju uglavnom iz tripletnog pobuđenog stanja. Međutim, nitro-derivat je drukčiji budući da ima reaktivnost karakterističnu za nitrobenzenski kromofor. Istraživan je i utjecaj supramolekulske kontrole s ciklodekstrinima (CD) na [3 + 2] cikloadiciju alkena i fotogeneriranih azometin-ilida iz odabranih ftalimida. Kompleksiranjem adamantilftalimidnog derivata s β -CD povećava se iskorištenje adukata.

(187 stranica, 128 shema, 55 slika, 22 tablice, 414 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj kemijskoj knjižnici, Horvatovac 102a, Zagreb i Nacionalnoj i sveučilišnoj knjižnici, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb.

Ključne riječi: dekarboksilacija / fotofizika / fotoinducirani prijenos elektrona / fotokemija / ftalimidi / policikličke molekule / supramolekulska kemija

Mentor: dr. sc. Nikola Basarić, znanstveni savjetnik, IRB

Rad prihvaćen: 05. 12. 2018.

Ocjenitelji:

1. Dr. sc. Ines Primožič, izv. prof., PMF
2. Dr. sc. Kata Majerski, nasl. red. prof., PMF & zn. savj. (u mirovini), IRB
3. Dr. sc. Zoran Glasovac, v. zn. sur., IRB



University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

PHOTOCHEMICAL DECARBOXYLATION OF PHTHALIMIDE DERIVATIVES

Leo Mandić

Ruđer Bošković Institute, Bijenička Street 54, 10000 Zagreb

In this PhD thesis synthesis of new phthalimide derivatives and study of their photochemical reactivity are described. Newly synthesized molecules are phthalimide derivatives of adamantane amino acids, where an influence of the distance between the phthalimide (electron acceptor) and the carboxylate (electron donor) on photoinduced electron transfer (PET) and decarboxylation efficiency was investigated. The distance between these groups in the investigated compounds has a significant influence on the decarboxylation efficiency, while PET is the rate-determining step of the whole process. Moreover, study of the influence of different substituents attached to the position 4 of the phthalimide chromophore on the photophysical properties and photochemical reactivity was conducted. The phthalimides bearing electron-donating substituents are generally characterized by reactivity from both singlet and triplet excited states. The fluorescence from these compounds is in competition with PET, and triplet excited state population in the absence of a sensitizer is inefficient. On the contrary, phthalimides bearing electron-withdrawing substituents react mostly from the triplet excited state. However, the nitro derivative is different since it exhibits typical reactivity of the nitrobenzene chromophore. The effect of supramolecular control with cyclodextrins (CD) on [3 + 2] cycloaddition of alkenes and photogenerated azomethine ylides from selected phthalimides was described. Complexation of adamantylphthalimide derivative with β -CD increased the yield of adducts.

(187 pages, 128 schemes, 55 figures, 22 tables, 414 references, original in Croatian)

Thesis deposited in Central Chemical Library, Horvatovac 102A, Zagreb, Croatia and National and University Library, Hrvatske bratske zajednice 4, Zagreb, Croatia.

Keywords: decarboxylation / photochemistry / photoinduced electron transfer / photophysics / phthalimides / polycyclic molecules / supramolecular chemistry

Supervisor: Dr. Nikola Basarić, Senior Scientist, IRB

Thesis accepted: December 5th, 2018

Reviewers:

1. Dr. Ines Primožič, Associate Professor, PMF
2. Dr. Kata Majerski, Professor, PMF & Senior Scientist (retired), IRB
3. Dr. Zoran Glasovac, Senior Research Associate, IRB

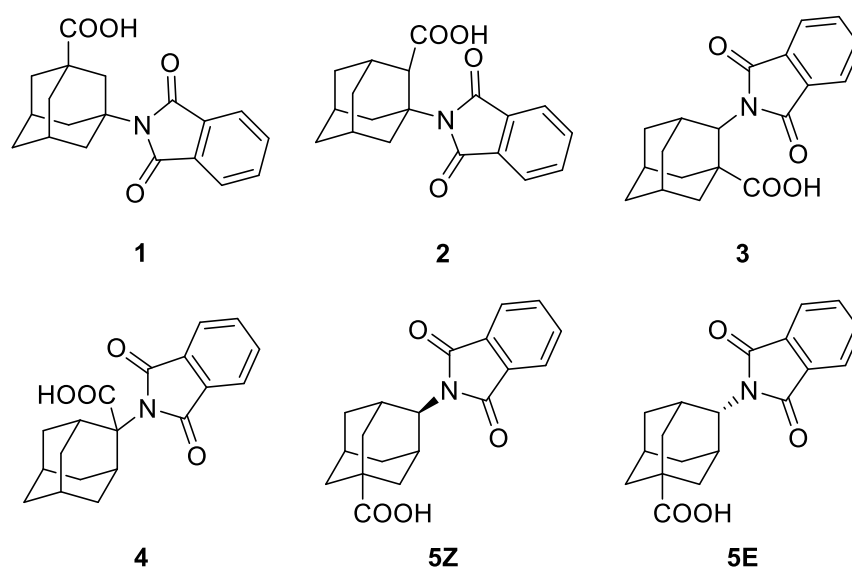
§ 1. UVOD

1.1. Općenito o fotokemijskoj dekarboksilaciji

Fotokemijska dekarboksilacija je fotokemijski inducirana eliminacija ugljikovog dioksida iz početnog spoja koji u svom sastavu ima karboksilnu skupinu. Prva takva reakcija je opisana 1932. godine, kada su Farkas i Wansbrough-Jones utvrdili nastajanje metana i ugljikovog dioksida fotolizom octene kiseline u vodi.^{1,2} Međutim, istraživanje fotodekarboksilacije postaje intenzivnije posljednjih 25 godina. Razni lijekovi, posebice nesteroidni protuupalni lijekovi, podliježu fotodekarboksilaciji, što je uzrok fototoksičnih nuspojava.^{3,4} Pojedini pesticidi i herbicidi također podliježu fotodekarboksilaciji pod utjecajem Sunčevog zračenja.^{5,6} Ipak, najznačajnije područje primjene fotodekarboksilacije jest organska sinteza, posebice kod stvaranja „discipliniranih“ radikala⁷ i u adicijskim reakcijama,⁸ a u nekim slučajevima se može inducirati enantio- i diastereoselektivnost.⁹ U posljednjih nekoliko godina se sve više istražuje fotokatalitička dekarboksilacija na različitim supstratima i uz različite katalizatore, često uz primjenu vidljivog svjetla.¹⁰⁻¹² Također, u posljednje vrijeme je sve izraženija svijest o utjecaju kemije na okoliš, tako da se uvjeti reakcija sve više prilagođavaju tom faktoru, primjerice, u protočnim reaktorima.¹³ U organskoj sintezi značajnu primjenu imaju fotodekarboksilacije ftalimidnih derivata potaknute fotoinduciranim prijenosom elektrona (PET),¹⁴⁻¹⁷ bilo u pretvorbama proteinogenih i neproteinogenih aminokiselina,¹⁸ sintezi makrocikličkih spojeva¹⁹ ili sintezi prekursora prirodnih spojeva.¹⁴ Ftalimidne derivate karakterizira raznolika fotokemijska reaktivnost,²⁰ uključujući i fotokemijsku dekarboksilaciju. Primjera radi, fotodekarboksilacijskoj reakciji podliježe i adamantanski ftalimidni derivat **1** (slika 1).²¹

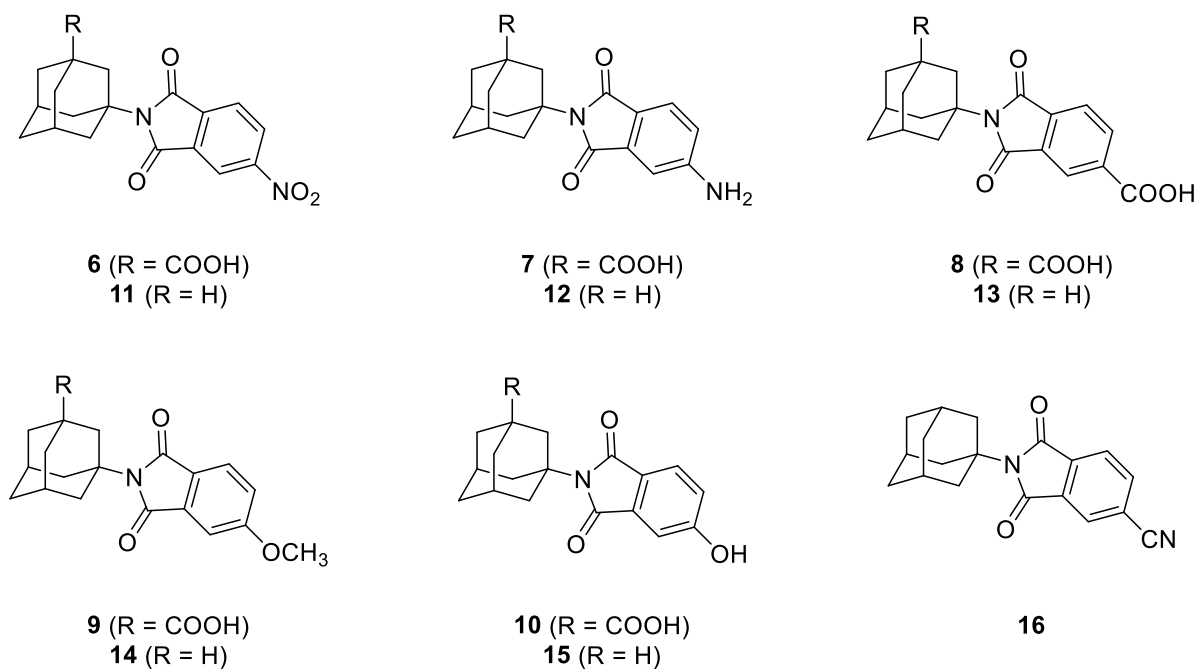
1.2. Ciljevi i hipoteze rada

U okviru doktorske disertacije, prvi cilj je ispitivanje utjecaja udaljenosti ftalimidnog kromofora i karboksilne skupine na učinkovitost fotokemijske reakcije dekarboksilacije. Predviđa se da će se pronaći korelacija udaljenosti između ključnih skupina (ftalimidna i karboksilna skupina) i učinkovitosti reakcije dekarboksilacije. U tu svrhu su sintetizirane *N*-aktivirane adamantanske α -, β -, γ - i δ -aminokiseline **1-5** (slika 1).



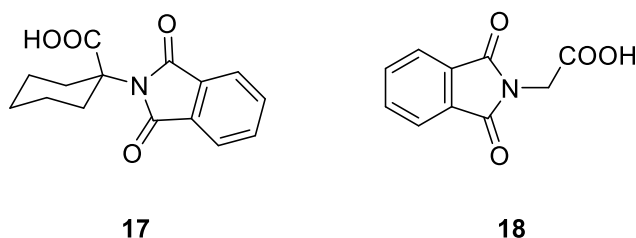
Slika 1. Nesupstituirane ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **1-5**.

Drugi cilj doktorske disertacije je ispitivanje utjecaja supstituenata na ftalimidnom kromoforu na učinkovitost fotodekarboksilacije, zbog čega je provedena sinteza *N*-aktiviranih adamantanskih γ -aminokiselina **6-10** s različitim supstituentima na položaju 4 ftalimidnog kromofora, a pripremljeni su i ftalimidoadamantani **11-16** (slika 2). Hipoteza je da će uvođenje elektron-donorskih skupina znatno izmijeniti fotofizička svojstva molekula, pri čemu će se povećati reaktivnost iz singletnog pobuđenog stanja, kao i kvantni prinosi fluorescencije. Nasuprot tome, za spojeve s elektron-akceptorskim skupinama predviđa se drukčija reaktivnost u odnosu na one s elektron-donorskim supstituentima, a u okviru disertacije će se dati potpunija slika fotokemijske reaktivnosti do sada još neistraženih kromofora.



Slika 2. Supstituirane γ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **6-10** i supstituirani ftalimidoadamantani **11-16**.

Treći cilj je ispitivanje utjecaja supramolekulske kontrole na učinkovitost dekarboksilacije, kompleksiranjem ftalimidnih derivata **4**, **17** i **18** (slika 3) s molekulama domaćinima (ciklodekstrini). Predviđena istraživanja povećat će fundamentalna znanja o fotokemijskoj reakciji dekarboksilacije i omogućit će racionalni dizajn reakcija fotoinducirane dekarboksilacije u složenim sustavima s ciljem dobivanja policikličkih produkata. Također, predviđa se da će se pronaći načini kontrole fotokemijske reaktivnosti stvaranjem supramolekulskih kompleksa odgovarajućih spojeva.

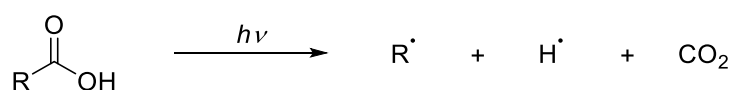


Slika 3. *N*-ftaloil- α -aminokiseline **17** i **18**.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Homolitička fotodekarboksilacija

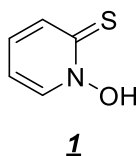
Homolitička fotokemijska dekarboksilacija alkankarboksilnih kiselina (RCOOH) podrazumijeva fotoinducirano homolitičko cijepanje veze između karboksilnog ugljikovog atoma i α -ugljikovog atoma, pri čemu nastaju radikalski međuprodukti ($\text{R}\cdot$ i $\text{H}\cdot$) uz eliminaciju CO_2 (shema 1).⁹



Shema 1. Homolitička fotodekarboksilacija alkankarboksilnih kiselina.⁹

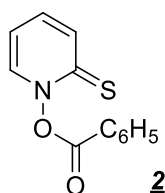
2.1.1. Fotodekarboksilacija tihidroksamatnih (Bartonovih) estera

Bartonovi esteri su mješoviti anhidridi karboksilnih kiselina i tihidroksamskih kiselina poput spoja **1** (slika 4) i važan su izvor C-radikala.⁷ Zbog jednostavnih eksperimentalnih uvjeta za pripravu estera, kao i radikalskih reakcija kojima esteri podliježu, Bartonovi esteri su bili predmet intenzivnog istraživanja.⁷



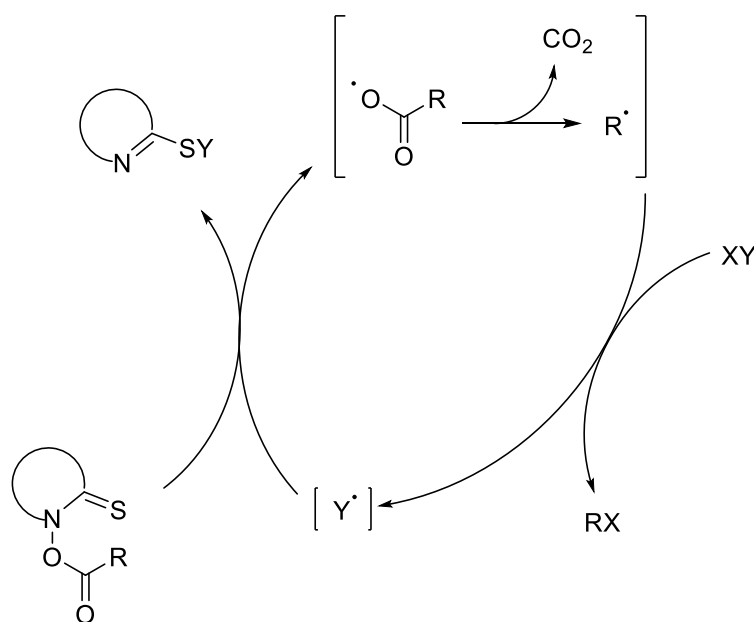
Slika 4. Prekursor za pripravu Bartonovih estera.

Stvaranje radikala je potaknuto fotokemijskom pobudom tiokarbonilne skupine, što rezultira cijepanjem N-O veze (shema 2).²² Homoliza daje aciloksi- i 2-piridintil-radikal, a kvantni prinos nestajanja reaktanta je visok (spoj **2** (slika 5) – $\Phi_{\text{R}} = 0,53$).²³



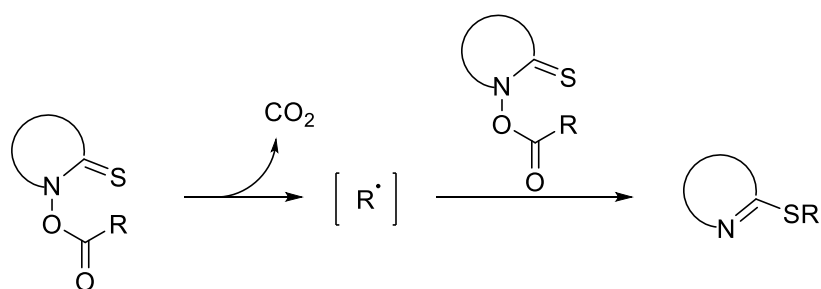
Slika 5. Piridintionski ester benzojeve kiseline **2**.

Nastali aciloksi-radikal nije stabilan i dolazi do sekundarne reakcije homolitičkog cijepanja, odnosno dekarboksilacije (< 1 ns), pri čemu nastaju odgovarajući alkilni radikali. Ukoliko je prisutan *trap*-reagens u suvišku (XY), alkilni radikal ($R\cdot$) reagira s njim, pri čemu nastaju produkt RX i prenositelj radikalskog lanca ($Y\cdot$). $Y\cdot$ se adira na atom sumpora početnog tionia i ponovno se stvara aciloksi-radikal.⁷



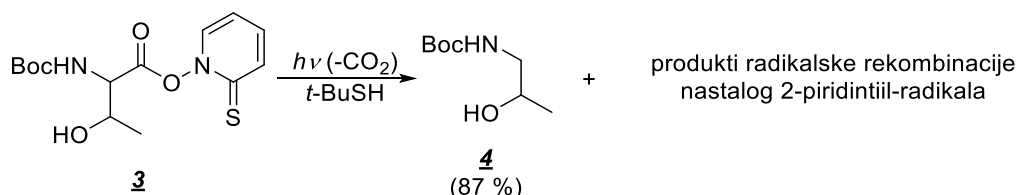
Shema 2. Fotodekarboksilacija Bartonovih reagensa u prisutnosti *trap*-reagensa.⁷

U odsutnosti *trap*-reagensa, Bartonovi esteri podliježu dekarboksilacijskoj pregradnji, pri čemu se C-radikali vežu na svoj prekursor, dajući alkil-2-piridilsulfide (shema 3).⁷



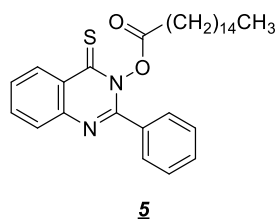
Shema 3. Fotodekarboksilacija Bartonovih estera u odsutnosti *trap*-reagensa.⁷

Alifatske karboksilne kiseline, prethodno prevedene u Bartonove estere, podliježu reduktivnoj fotodekarboksilaciji u odgovarajuće noralkane.^{24,25} Reduktivnom fotodekarboksilacijom *N*-hidroksipiridin-2-tionskih estera *N*-zaštićenih α -aminokiselina u prisutnosti *t*-butantiola dobiveni su odgovarajući dekarboksilirani spojevi u visokom iskorištenju, pa tako i aminoalkohol **4** iz treoninskog derivata **3** (shema 4).²⁶

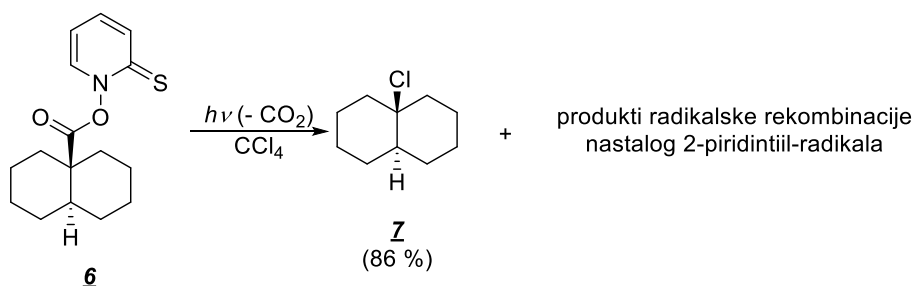


Shema 4. Reduktivna fotodekarboksilacija *N*-zaštićenog treonina **3**.²⁶

U prisutnosti izvora halogena (CCl_4 , BrCCl_3 , CHI_3) moguće je dobiti odgovarajuće kloride, bromide i jodide iz Bartonovih estera (što podrazumijeva cijepanje N-O veze, eliminaciju CO_2 i nastajanje C-radikala na koji se potom veže halogen) pod blagim uvjetima, a kvantni prinosi nastajanja produkata su visoki (spoj **5** (slika 6) – $\Phi_R = 60$).²⁷ Iz estera *trans*-dekalinkarboksilne kiseline **6** (izvor klora - CCl_4) dobiven je odgovarajući *trans*-klordekalin **7** (shema 5), a analogno su dobiveni i odgovarajući *trans*-bromid (izvor broma - BrCCl_3 u CCl_4) i *trans*-jodid (izvor joda - CHI_3 u CCl_4) u iskorištenjima od 75 i 85 %.²⁸

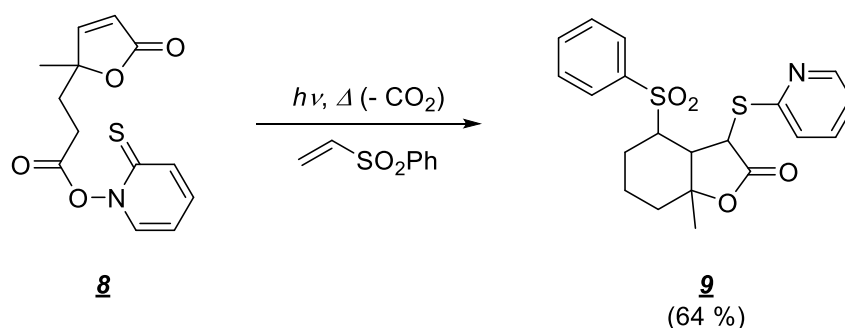


Slika 6. Kinazolintionski derivat palmitinske kiseline **5**.



Shema 5. Fotodekarboksilacijsko halogeniranje spoja **6**.²⁸

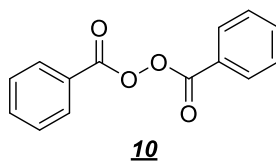
Osvjetljavanjem Bartonovih estera u prisutnosti crnog ili crvenog Se dobiveni su dialkil-diselenidi,²⁹ a u prisutnosti SO₂ odgovarajući tiosulfonati.³⁰ Nastajanje alkil-2-piridilsulfida (shema 3) često dolazi do izražaja kod adicije na alkene kao neželjeni reakcijski put. Međutim, uz modifikaciju uvjeta može se povećati učinkovitost adicije na alkene, kao u slučaju dobivanja spoja **9** iz **8**, gdje je povećanjem temperature postignuto veće iskorištenje (shema 6).³¹ Fotokemijska fragmentacija Bartonovih estera 2-azetidinon-4-karboksilne kiseline u prisutnosti Michaelovih akceptora je korisna metoda sinteze funkcionaliziranih β-laktamskih spojeva,³² a kinonski seskviterpeni se također mogu dobiti adicijom iz odgovarajućih prekursora.³³



Shema 6. Fotodekarboksilacijska adicija spoja **8** na (vinilsulfonil)benzen.³¹

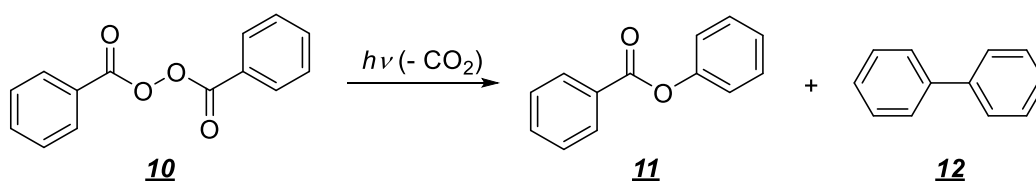
2.1.2. Fotodekarboksilacija organskih peroksida, peroksiestera i anhidrida

U fotokemijskoj reakcijama organskih peroksida dolazi do pucanja O-O veze i nastajanja aciloksi-radikala. Nastali radikali su nestabilni i dolazi do sekundarnog homolitičkog cijepanja, odnosno dekarboksilacije.² Organski peroksidi imaju primjenu kao inicijatori radikalnih polimerizacija, a posebno su zanimljivi diaroil-peroksidi. Najproučavaniji takvi spojevi su dibenzoil-peroksid (**10**) i njegovi derivati (slika 7). Spoj **10** se raspada prilikom osvjetljavanja, pri čemu nastaju radikali koji reagiraju s različitim organskim supstratima, što je potvrđeno elektronskom paramagnetskom rezonancijom.³⁴ Osvjetljavanjem smjese spoja **10** i aminokiselina dolazi do dekarboksilacije aminokiselina.³⁵



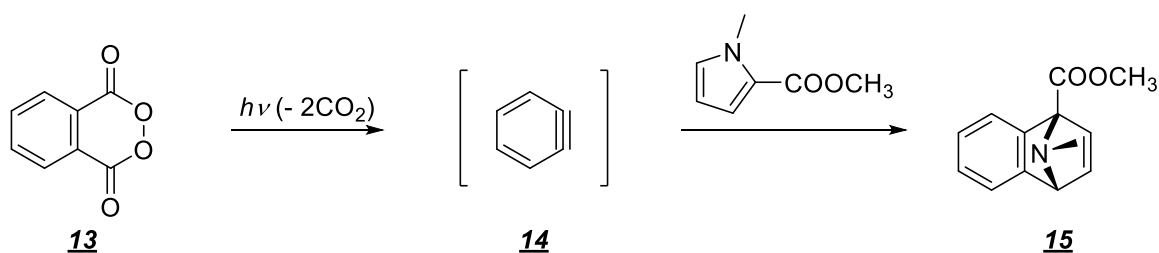
Slika 7. Dibenzoil-peroksid.

Istraživan je utjecaj strukture na učinkovitost dekarboksilacije različitih supstituiranih dibenzoil-peroksida u CH_3CN i CCl_4 , pri čemu su nastali benzoiloksi-radikali svrstani u četiri skupine (tablica 1).³⁶ Treća skupina (III) podrazumijeva benzoiloksi-radikale koji imaju supstituente na položajima 2 i 6. Za njih je karakteristično da podliježu bržoj dekarboksilaciji nego ostali, što posebno vrijedi za 2,6-dimetilbenzoiloksi-radikal. Suprotno tome, 2- i 4-metoksibenzoiloksi-radikali,³⁷ kao i 1-naftilbenzoiloksi-radikal, podliježu najsporijoj dekarboksilaciji (druga skupina, II), pri čemu je konstanta brzine dekarboksilacije u CH_3CN mnogo manja nego u CCl_4 . Ipak, ne podliježu svi takvi spojevi dekarboksilaciji, nego kod pojedinih benzoiloksi-radikala dolazi i do intramolekulskog prijenosa vodika (H-prijenosa), kao u slučaju 2-etilbenzoiloksi-radikala (četvrta skupina, IV).³⁶ Također, spoj **10** podliježe fotodekarboksilaciji i u krutom stanju. Osvjetljavanjem kristala spoja **10** nastaje fenil-benzoat (**11**) i bifenil (**12**) (shema 7), pri čemu spoj **11** nastaje pretežito intramolekulskim, a spoj **12** intermolekulskim putem.³⁸



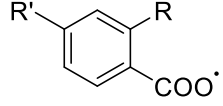
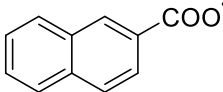
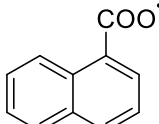
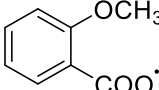
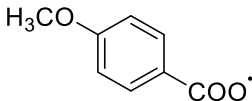
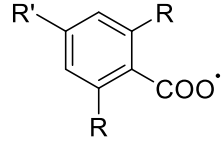
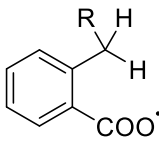
Shema 7. Fotodekarboksilacija dibenzoil-peroksida (**10**) u krutom stanju.³⁸

Fotodekarboksilacija se također odvija kod aroil-alkanoil-peroksida³⁹ i dialkanoil-peroksida.⁴⁰ Alkenoiloksi- i alkinoiloksi-radikali su također podložni fotodekarboksilaciji.⁴¹ Laserskom pulsnom fotolizom (LFP) ftaloil-peroksida (**13**) je ustanovljeno da u CH_3CN učinkovito nastaje 1,2-didehidrobenzen (**14**) koji pritom brzo reagira s metil-*N*-metilpirol-2-karboksilatom, dajući odgovarajući adukt **15** (shema 8),⁴² a osvjetljavanjem derivata malonil-peroksida nastaju odgovarajući α -laktoni.^{43,44}



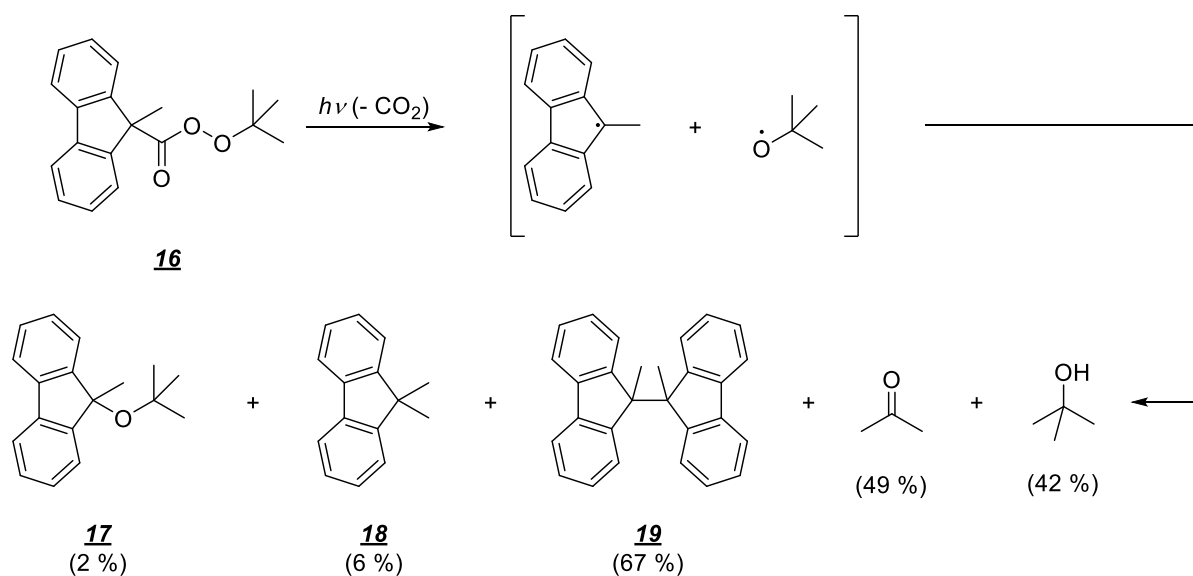
Shema 8. Fotodekarboksilacija peroksida **13** u prisutnosti metil-*N*-metilpirol-2-karboksilata.⁴²

Tablica 1. Apsorpcijski maksimumi ($\lambda_{\max}$) i konstante brzine reakcije dekarboksilacije (k_R) aroiloksi-radikala.³⁶

Skupina	Radikali	$\lambda_{\max} / \text{nm}$	k_R / s^{-1}	
			CH ₃ CN	CCl ₄
I	 $R = R' = \text{H}$ $R = \text{Cl}, R' = \text{H}$ $R = \text{H}, R' = \text{CH}_3, \text{Cl}$ 	> 800	10^6	10^6
II	  	> 800	10^5	10^5 - 10^6
III	 $R = \text{CH}_3, R' = \text{H}$ $R = \text{Cl}, R' = \text{H}$ $R = R' = \text{CH}_3$	≈ 700	10^6 - 10^7	10^7 - 10^8
IV	 $R = \text{H}, \text{Ph}, \text{CH}_3$	> 800	10^7 ^a	10^7 ^a

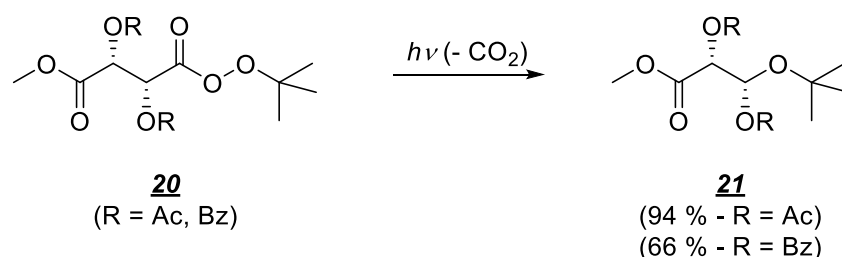
^a Prijenos vodika (H-prijenos).

Peroksiesteri također podliježu fotodekarboksilaciji. Osvjetljavanjem spoja **16** nastaje više produkata – eter **17**, 9,9-dimetilfluoren (**18**) i bifluoren **19** u različitim iskorištenjima (shema 9), te $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ i $t\text{-BuOH}$.⁴⁵



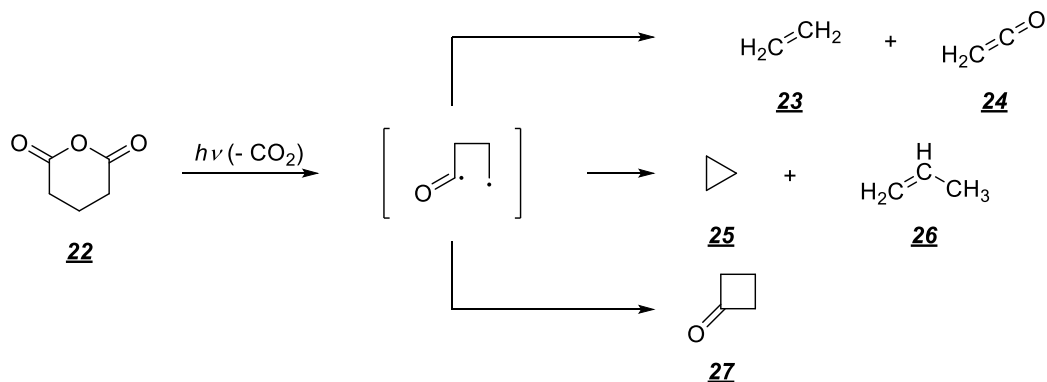
Shema 9. Fotodekarboksilacija peroksiestera 16.⁴⁵

Ciklički peroksiestri (peroksilaktoni) osvjetljavanjem također gube CO₂, poput derivata 1,2-dioksolan-3-ona, pri čemu nastaju odgovarajući oksatrimetilenski biradikali.⁴⁶ Iz peroksitartarata 20 se osvjetljavanjem pri -78 °C mogu dobiti kiralni aciklički acetali 21 s retencijom konfiguracije (*dv* = 95 %) na α-ugljikovom atomu (shema 10).⁴⁷



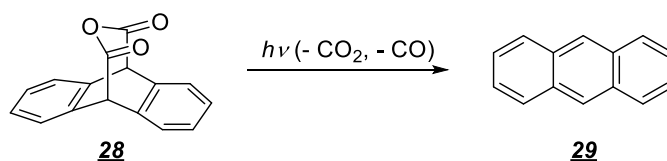
Shema 10. Sintaza kiralnih acikličkih acetala 21 fotodekarboksilacijom peroksitartarata 20.⁴⁷

Anhidridi karboksilnih kiselina također podliježu fotodekarboksilaciji, pri čemu se često istovremeno odvija i fotodekarbonilacija.^{48,49} Osvjetljavanjem anhidrida glutarne kiseline (22) dobiveni su eten (23), keten (24), ciklopropan (25), propen (26) i ciklobutanon (27) (shema 11).⁴⁸ Osvjetljavanjem anhidrida *o*- ili *p*-metoksifeniloctene kiseline i feniloctene kiseline dobiveni su različiti esteri i bibenzili.⁴⁹



Shema 11. Fotodekarboksilacija anhidrida glutarne kiseline (**22**).⁴⁸

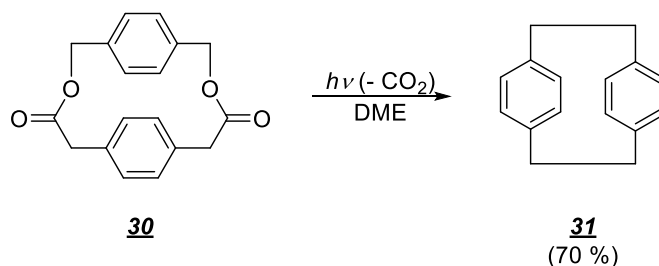
Osvjetljavanjem derivata dihidroantracena **28** u različitim uvjetima (tanki kruti filmovi ili KBr matrica) dolazi do istovremene dekarboksilacije i dekarbonilacije (shema 12), pri čemu je dobiven antracen (**29**).⁵⁰ Korištenjem IR spektroskopije u niskotemperaturnoj Ar matrici utvrđeno je i nastajanje različitih naftdina prilikom osvjetljavanja odgovarajućih dianhidrida naftalentetrakarboksilnih kiselina.^{51,52}



Shema 12. Fotokemijska reakcija anhidrida **28**.⁵⁰

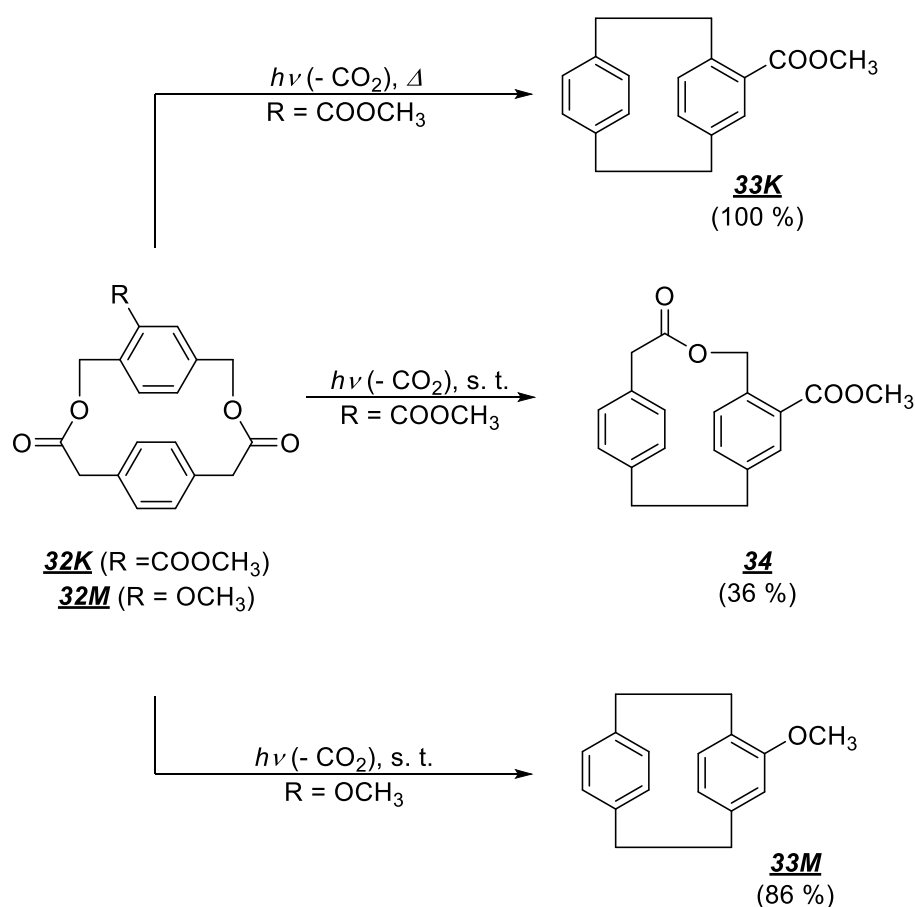
2.1.3. Fotodekarboksilacija prekursora ciklofana i heterofana

Fotokemijskom dekarboksilacijom je omogućena i sinteza ciklofana - spojeva koji imaju dvije ili više aromatskih jezgara povezanih alifatskim lancima i koji zbog napetosti poprimaju neuobičajene konformacije. Primjerice, osvjetljavanjem cikličkog diestera **30** dobiven je paraciklofan **31** u visokom iskorištenju (shema 13).⁵³



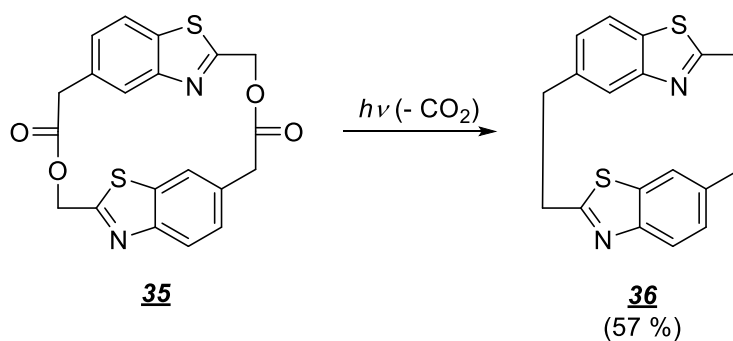
Shema 13. Sintaza ciklofana **31** iz cikličkog diestera **30**.⁵³

Supstituenti na jednoj benzenskoj jezgri [2.2]paraciklofana imaju značajan utjecaj na učinkovitost fotodekarboksilacije (shema 14). Dok je iz metoksi-supstituiranog dilaktona **32M** dobiven paraciklofan **33M** u visokom iskorištenju (86 %) nakon osvjetljavanja pri 20 °C kroz 50 minuta, iz dilaktona **32K** je, nakon osvjetljavanja pri 20 °C kroz 20 sati, dobiven samo monolakton **34** u umjerenom iskorištenju (36 %). Međutim, povišenjem temperature je postignuta i učinkovitija fotodekarboksilacija dilaktona **32K** te je, nakon osvjetljavanja pri 58 °C kroz 105 minuta, dobiven paraciklofan **33K** u kvantitativnom iskorištenju.⁵⁴



Shema 14. Fotodekarboksilacija ciklofana s različitim supstituentima na benzenskoj jezgri.⁵⁴

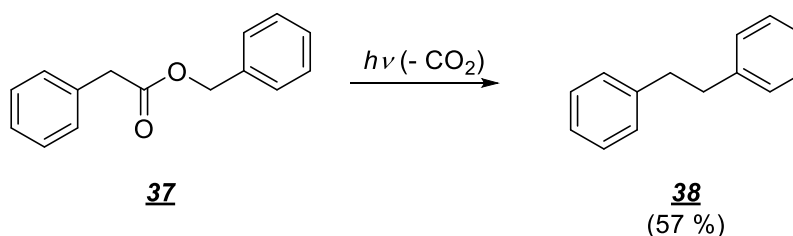
Fotodekarboksilacijom su dobiveni i heterofani, primjerice, benzotiazolofan **36** iz bislaktona **35** u umjerenom iskorištenju, pri čemu se radi o prvom primjeru [2.2]benzofuzioniranog heterofana (shema 15).⁵⁵



Shema 15. Sinteza heterofana **36** fotodekarboksilacijom heterocikličkog diestera **35**.⁵⁵

2.1.4. Fotodekarboksilacija arilnih estera i estera fenilactone kiseline

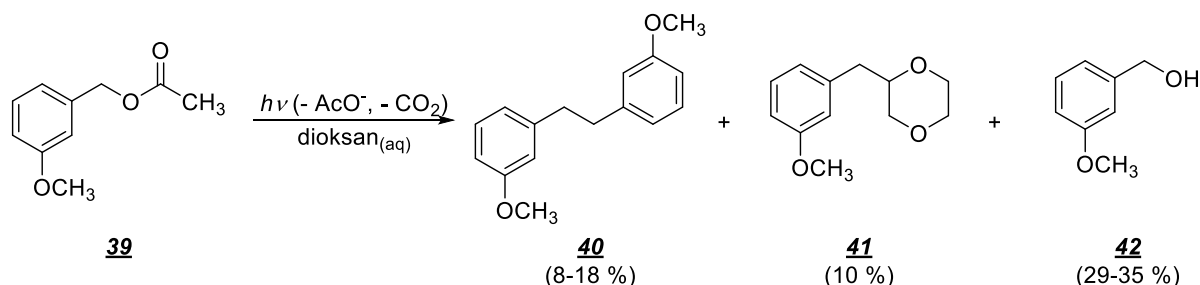
Homolitička fotodekarboksilacija je glavni fotokemijski put pri osvjetljavanju određenih benzilnih estera. Jedan od takvih estera je i benzil-2-fenilacetat (**37**) čijim je osvjetljavanjem dobiven 1,2-difeniletan (**38**) u umjerenom iskorištenju (shema 16) s relativno malim kvantnim prinosom dekarboksilacije ($\Phi_R = 0,031$).⁵⁶ Supstituirani benzil-fenilacetati također podliježu fotodekarboksilaciji homolitičkim putem, pri čemu kvantni prinosi nastajanja produkata ovise o strukturi i variraju od 0,02 do 0,22.⁵⁷



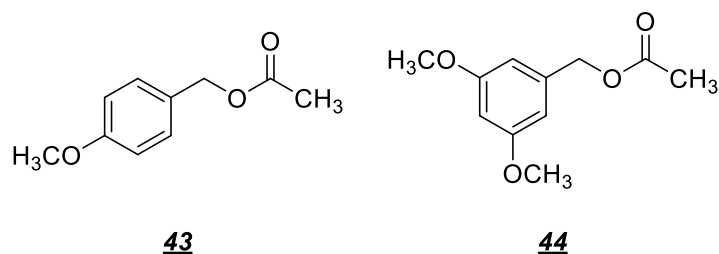
Shema 16. Fotodekarboksilacija benzil-2-fenilacetata (**37**).⁵⁶

S druge strane, osvjetljavanjem metoksibenzil-acetata u smjesi dioksana i vode, pored produkata homolitičke fotodekarboksilacije, dobiveni su i produkti ionske rekombinacije, što dolazi do izražaja za 3-metoksibenzil-acetat (**39**) i 3,5-dimetoksibenzil-acetat (**44**) (slika 8).⁵⁸ U slučaju osvjetljavanja *m*-derivata **39**, spojevi **40** i **41** su produkti rekombinacije radikala nastalih fotodekarboksilacijom, dok je spoj **42** produkt hidrolize nastao iz fotogeneriranog benzilnog kationa (shema 17).⁵⁸ Osvjetljavanjem spoja **44** nije opaženo nastajanje produkata analognih spojevima **40** i **41**, već samo odgovarajući benzilni alkohol u visokom iskorištenju (79 %).⁵⁸

Nasuprot tome, osvjetljavanjem spoja **43** (slika 8) odgovarajući benzilni alkohol je dobiven u maloj količini, dok su radikalski produkti, analogni spojevima **40** i **41**, dobiveni u umjerenim iskorištenjima (31-36 % i 23-31 %).⁵⁸

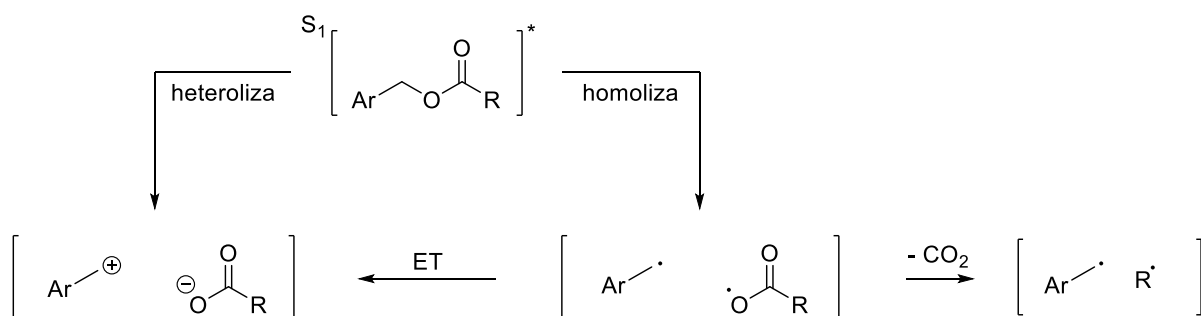


Shema 17. Fotodekarboksilacija 3-metoksibenzil-acetata (**39**).⁵⁸



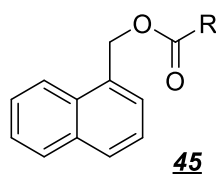
Slika 8. 4-metoksibenzil-acetat (**43**) i 3,5-dimetoksibenzil-acetat (**44**).

Nastajanje produkata ionske rekombinacije, kao u slučaju spojeva **39** i **44**, može se objasniti kompeticijom prijenosa elektrona (ET) i dekarboksilacije aciloksi-radikala. Ukoliko su brzine spomenutih procesa usporedive ili se odvija heterolitičko cijepanje, moguće je nastajanje produkata ionske rekombinacije (shema 18).⁵⁹ Moguće je i nastajanje tripletnog pobuđenog stanja arilmetilnih estera međusustavnim križanjem, međutim, utvrđeno je da ono nije reaktivno.^{60,61}



Shema 18. Mogući reakcijski mehanizmi u fotolizi arilnih estera.⁵⁹

Brzina dekarboksilacije različitih aciloksi-radikala nastalih osvjetljavanjem 1-naftalenmetil-alkanoata **45** je povezana sa stabilnošću odgovarajućih alkilnih radikala ($R\cdot$), a manja brzina dekarboksilacije benzoiloksi-radikala (u odnosu na *t*-butanoiloksi-radikal) je pripisana nepovoljnom entropijskom utjecaju fenilne skupine u prijelaznom stanju (slika 9, tablica 2).⁶² Još veća brzina dekarboksilacije ($k_R = 8 \times 10^{11} \text{ s}^{-1}$) je karakteristična za 2,2-difenil-2-hidroxiacetiloksi-radikal ($\text{Ph}_2\text{C}(\text{OH})\text{COO}\cdot$).⁶³

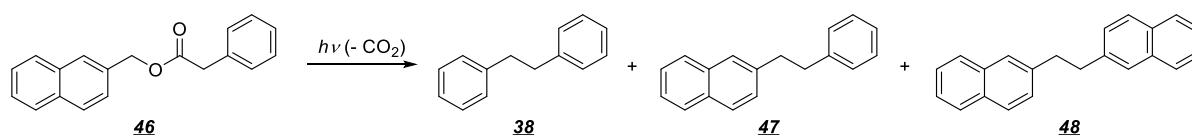


Slika 9. Istraživani 1-naftalenmetil-alkanoati **45** ($R = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{C}(\text{CH}_3)_3, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$).⁶²

Tablica 2. Konstante brzine reakcije dekarboksilacije aciloksi-radikala nastalih fotolizom spojeva **45**.⁶²

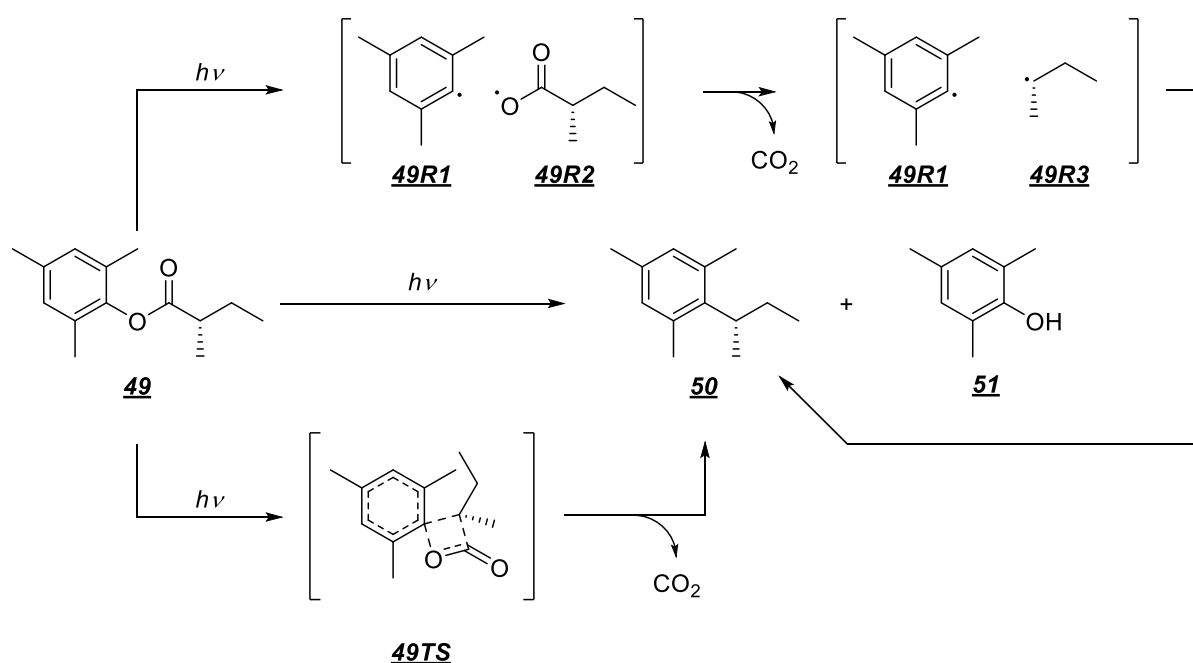
R	$k_R / 10^9 \text{ s}^{-1}$
CH_3	$1,3 \pm 0,2$
CH_3CH_2	$2,0 \pm 0,3$
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$	$6,5 \pm 0,8$
$(\text{CH}_3)_3\text{C}$	11 ± 2
PhCH_2	$5,0 \pm 0,8$
PhCH_2CH_2	$2,3 \pm 0,4$

Osvjetljavanjem nekolicine α - i β -naftalenmetilnih derivata također su dobiveni produkti homolitičke fotodekarboksilacije, pri čemu je taj proces bio najučinkovitiji kod spoja **46**, a produkti **38**, **47** i **48** su rezultat radikalske rekombinacije nakon fotodekarboksilacije (shema 19).⁶⁴



Shema 19. Fotodekarboksilacija spoja **46**.⁶⁴

Fotolizom spoja **49** u različitim otapalima nastaje fenolni derivat **51**, ali i spoj **50** s potpunom retencijom konfiguracije, za čije nastajanje su pretpostavljeni homolitički (radikalni međuprodukti **49R1-49R3**), kao i usklađeni mehanizam (prijelazno stanje **49TS**) fotodekarboksilacije (shema 20).^{65,66} U CH₃CN s određenom količinom etanola 2,4,6-trimetilbenzen-1-karboksilati reagiraju analogno spoju **49**, međutim, ukoliko se istoj smjesi doda katalitička količina kiseline, do izražaja dolazi fototransesterifikacija.^{67,68} Fotodekarboksilaciju s retencijom konfiguracije su također opazili Finnegan i Knutson,^{69,70} te Hageman,⁷¹ a opažanje je objašnjeno fotolizom putem usklađenog mehanizma.

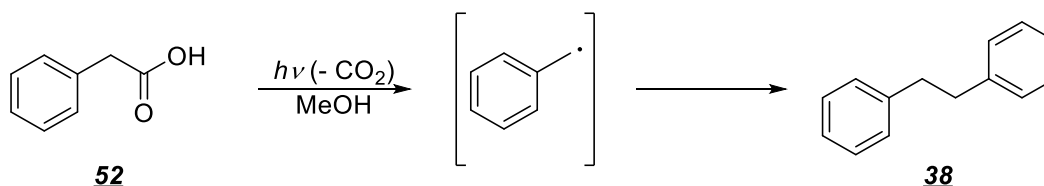


Shema 20. Predloženi mehanizmi fotodekarboksilacije kiralnog estera **49**.⁶⁶

2.1.5. Fotodekarboksilacija arilactenih kiselina s elektron-donorskim supstituentima

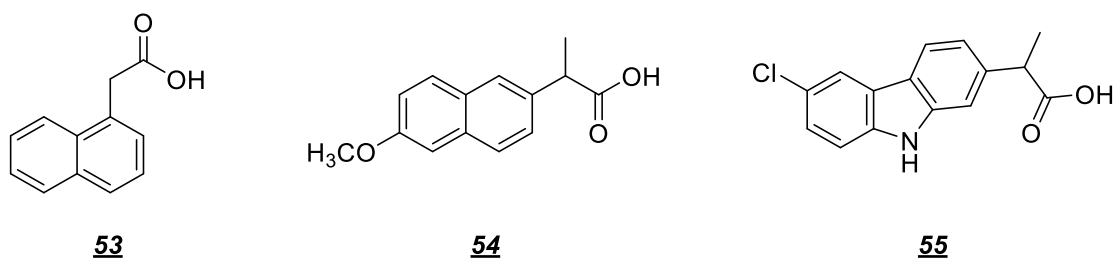
Fotodekarboksilacija nekih arilactenih kiselina s elektron-donorskim supstituentima je radikalnog karaktera, što podrazumijeva ili izravnu homolizu ili fotoionizaciju te eliminaciju CO₂. Osvjetljavanjem najjednostavnijeg takvog spoja – fenilactene kiseline (**52**) – u MeOH dobiven je difeniletan **38** (shema 21). U fotokemijskoj reakciji dolazi do homolize kojom nastaje benzilni radikal, a kvantni prinos dekarboksilacije je malen ($\Phi_R = 0,037$).^{72,73} Tranzijentnom apsorpcijskom spektroskopijom detektiran je tranzijent koji je pripisan benzilnom radikalu ($\lambda_{\text{max}} = 302$ i 314 nm).^{72,73}

Fenilacetat ($\text{PhCH}_2\text{COO}^-$) podliježe dekarboksilaciji u vodi sa sličnom niskom učinkovitošću, premda je mehanizam fotodekarboksilacije drugačiji – nakon fotoionizacije (vrlo vjerojatno uslijed dvofotonske apsorpcije) nastaje fenilacetilni radikal koji potom eliminacijom CO_2 prelazi u benzilni radikal.⁷⁴

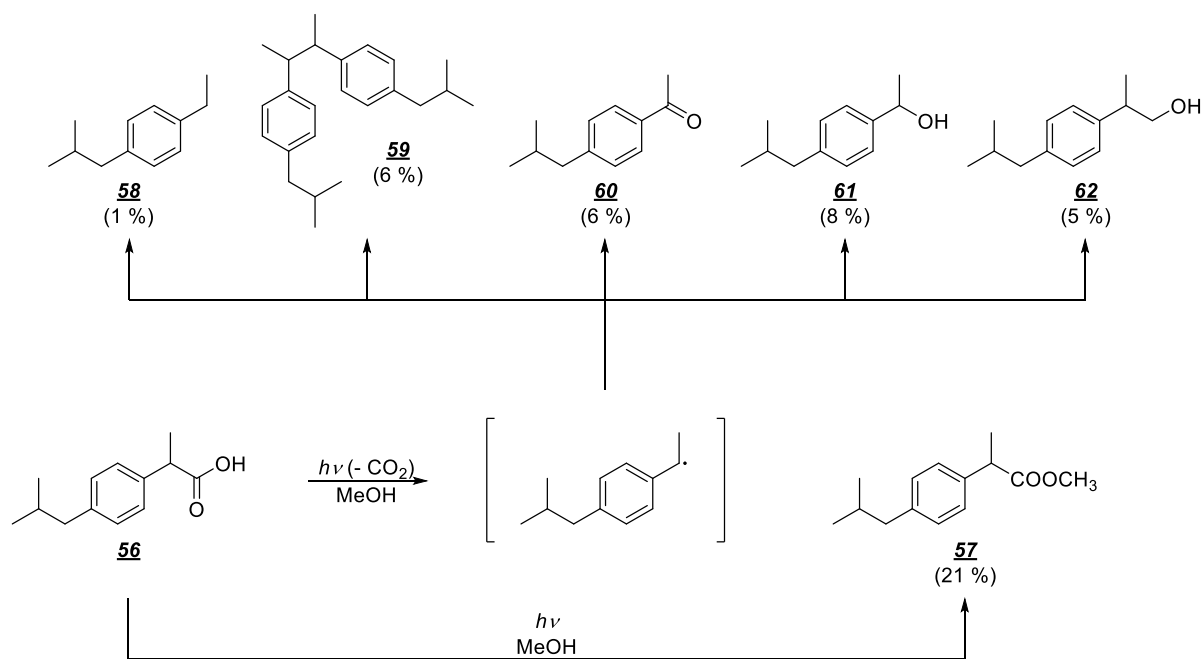


Shema 21. Fotodekarboksilacija fenilactene kiseline (**52**).⁷³

Osvjetljavanjem 1-naftalenoctene kiseline (**53**) dolazi do fotoionizacije, fotodekarboksilacije i nastajanja odgovarajućeg radikala, a rezultat je kompleksna smjesa produkata.⁷⁵ Isti mehanizam fotodekarboksilacije je predložen i za nesteroidne protuupalne lijekove (slika 10) naproksen (**54**) i karprofen (**55**), pri čemu je kvantni prinos fotodekarboksilacije tih spojeva malen ($\Phi_R \approx 0,01$).⁷⁶⁻⁷⁹ Osvjetljavanjem ibuprofena (**56**) dobiveni su spojevi **57-62** (shema 22). Svi produkti, osim metilnog estera **57**, nastaju homolitičkom fotodekarboksilacijom.⁸⁰

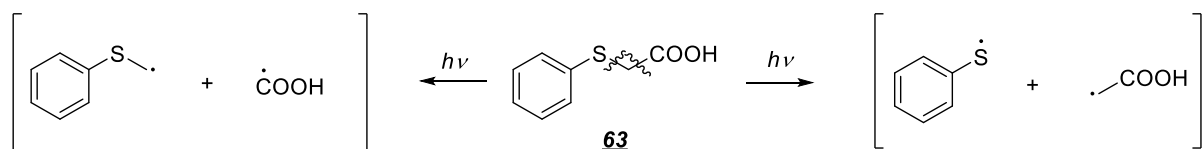


Slika 10. 1-naftalenoctena kiselina (**53**), naproksen (**54**) i karprofen (**55**).



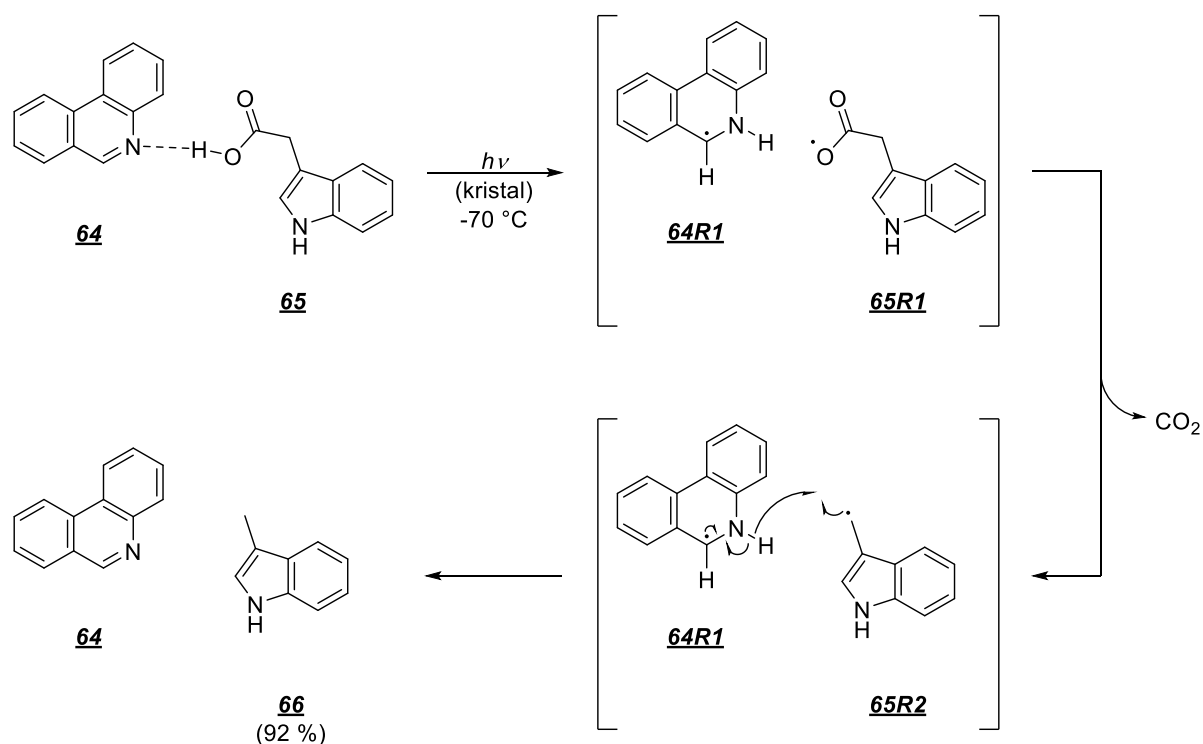
Shema 22. Fotodekarboksilacija ibuprofena (**56**).⁸⁰

Prilikom fotolize 2-(feniltio)octene kiseline (**63**) opažena su dva različita homolitička puta od kojih jedan vodi do fotodekarboksilacije (shema 23).⁸¹



Shema 23. Mogući reakcijski putevi u fotolizi 2-(feniltio)octene kiseline (**63**).⁸¹

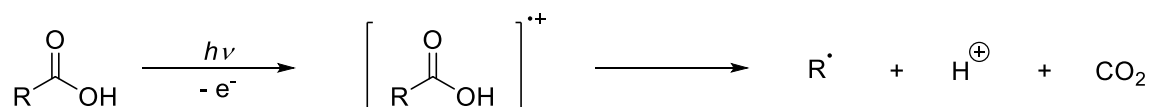
Do fotodekarboksilacije homolitičkim mehanizmom dolazi i prilikom osvjetljavanja dvokomponentnih kristala. Primjerice, osvjetljavanjem kokristala fenantridina (**64**) i 3-indolactone kiseline (**65**) dolazi do fotodekarboksilacije spoja **65** (shema 24) i nastajanja 3-metilindola (**66**) u visokom iskorištenju, pri čemu fenantridin ima ulogu fotosenzibilizatora u stehiometrijskoj količini.⁸² Osim jednostavne fotodekarboksilacije,⁸³ u sličnim dvokomponentnim kristalima može doći do fotodekarboksilacijske kondenzacije komponenti, često s izraženom enantioselektivnošću,⁸⁴⁻⁸⁸ a moguć je i simultan nastanak produkata oba procesa.^{89,90}



Shema 24. Mehanizam fotodekarboksilacije 3-indolotene kiseline (**64**) u kokristalu s fenantridinom (**65**).⁸²

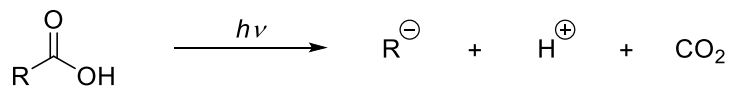
2.2. Heterolitička i mezolitička fotodekarboksilacija

Mezolitička fotokemijska dekarboksilacija alkankarboksilnih kiselina (RCOOH) podrazumijeva fotoionizaciju, pri čemu nastaje radikal-kation $[\text{RCOOH}]^{\cdot+}$, te cijepanje C-C veze između karboksilnog ugljikovog atoma i α -ugljikovog atoma uz nastajanje radikalskih međuprodukata ($\text{R}^{\cdot}$), ali i ionskih međuprodukata (H^+), uz eliminaciju CO_2 (shema 25).⁹



Shema 25. Mezolitička fotodekarboksilacija alkankarboksilnih kiselina.⁹

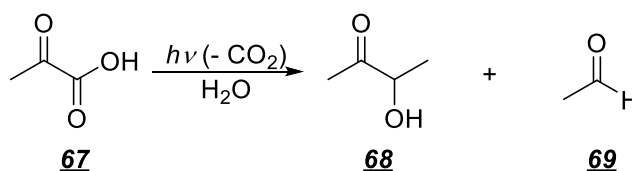
Heterolitička fotokemijska dekarboksilacija alkankarboksilnih kiselina (RCOOH) podrazumijeva fotoinducirano heterolitičko cijepanje veze između karboksilnog ugljikovog atoma i α -ugljikovog atoma, pri čemu nastaju ionski međuprodukti (R^- i H^+) uz eliminaciju CO_2 (shema 26).⁹



Shema 26. Heterolitička fotodekarboksilacija alkankarboksilnih kiselina.⁹

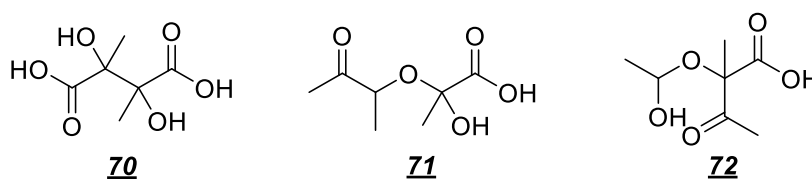
2.2.1. Fotodekarboksilacija α -oksokarboksilnih kiselina

Fotokemijska dekarboksilacija je jedna od karakterističnih fotokemijskih reakcija α -oksokarboksilnih kiselina. Za piruvatnu kiselinu (**67**) je karakteristična fotoredukcija u otapalima koji su ujedno i donori vodika, no u H_2O glavni fotokemijski put je veoma učinkovita fotodekarboksilacija ($\Phi_{\text{R}} = 0,79$), pri čemu su dobiveni acetoin (**68**) i tragovi acetaldehida (**69**) (shema 27).⁹¹



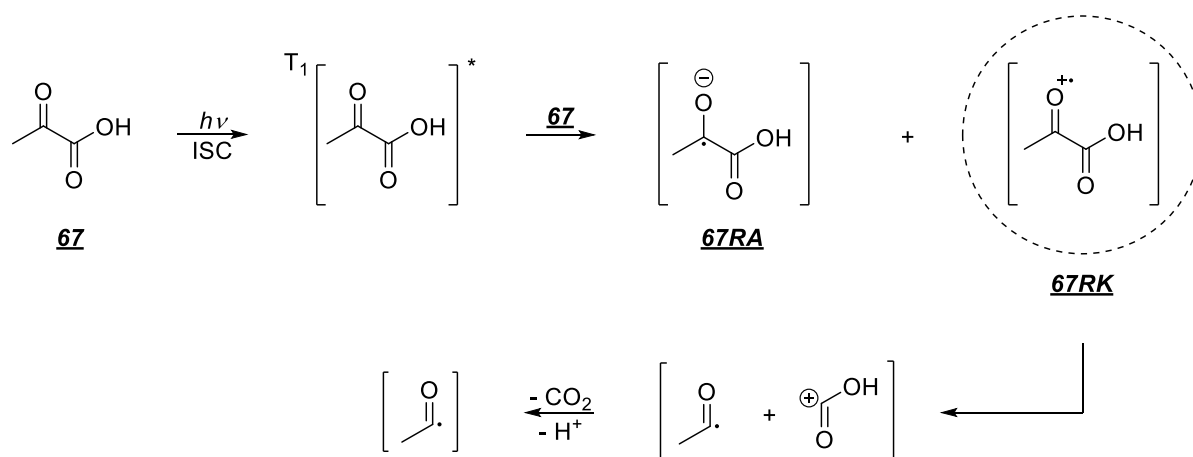
Shema 27. Fotodekarboksilacija piruvatne kiseline (**67**) u vodenom mediju.⁹¹

Novijim istraživanjima je utvrđeno nastajanje 2,3-dimetiltartaratne kiseline (**70**), kao i karboksilnih kiselina **71** i **72**, ali ne i spoja **68** (slika 11), prilikom fotodekarboksilacije piruvatne kiseline.⁹²



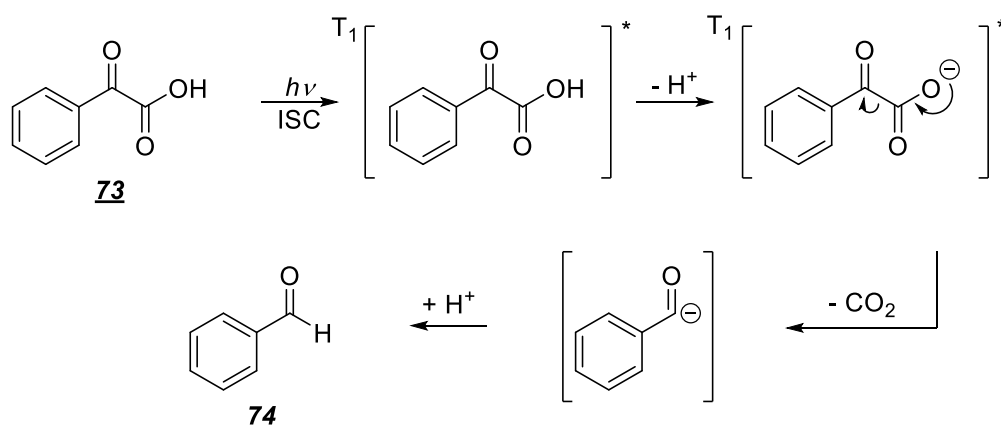
Slika 11. Fotoproducti dekarboksilacije spoja **67** dobiveni novijim istraživanjima.⁹²

Prvotni predloženi mehanizam fotodekarboksilacije spoja **67** je bila homolitička fotodekarboksilacija.^{91,93} Međutim, predložen je i bimolekulski mehanizam prema kojemu se odvija prijenos elektrona između spoja **67** u tripletnom pobuđenom stanju i spoja **67** u osnovnom stanju, pri čemu nastaju radikal-anion **67RA** i radikal-kation **67RK**, te dolazi do dekarboksilacije nastalog **67RK** (shema 28).^{94,95}



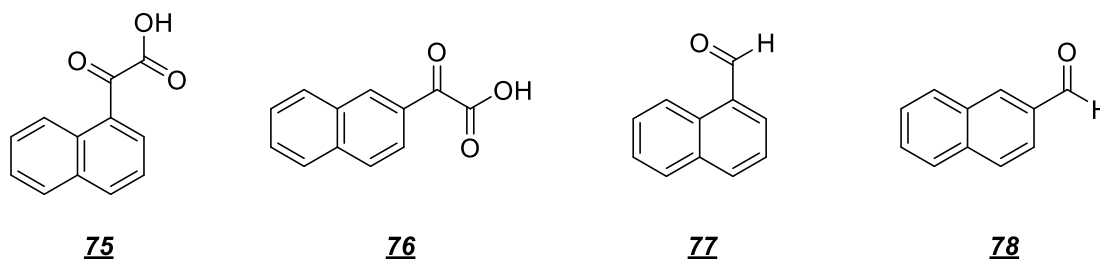
Shema 28. Bimolekulski prijenos elektrona i mezolitička fotodekarboksilacija radikal-kationa 67RK.^{94,95}

Dok je fotokemijska dekarboksilacija benzoilmravlje kiseline (73) relativno neučinkovita u nevodenom mediju (C_6H_6 ili CH_3CN – $\Phi_R < 0,05$), u vodenom mediju je fotodekarboksilacija spoja 73 znatno učinkovitija ($\Phi_R \approx 0,3$ pri $\text{pH} \approx 1$), pri čemu je glavni fotoproduct benzaldehid (74),^{96,97} a u prisutnosti D_2O dobiven je deuterirani benzaldehid.⁹⁸ Udio H_2O u CH_3CN drastično mijenja učinkovitost fotodekarboksilacije spoja 73, a kvantni prinos fotodekarboksilacije je najveći kada je volumni udio H_2O u CH_3CN 15 % ($\Phi_R \approx 0,8$).⁹⁹ Predložen je mehanizam koji uključuje pobudu spoja 73 u prvo tripletno pobuđeno stanje (T_1), nakon čega slijedi heterolitičko cijepanje veze između karbonilnih ugljika i dekarboksilacija (shema 29).¹⁰⁰



Shema 29. Mehanizam nastajanja benzaldehida (74) iz benzoilmravlje kiseline (73).¹⁰⁰

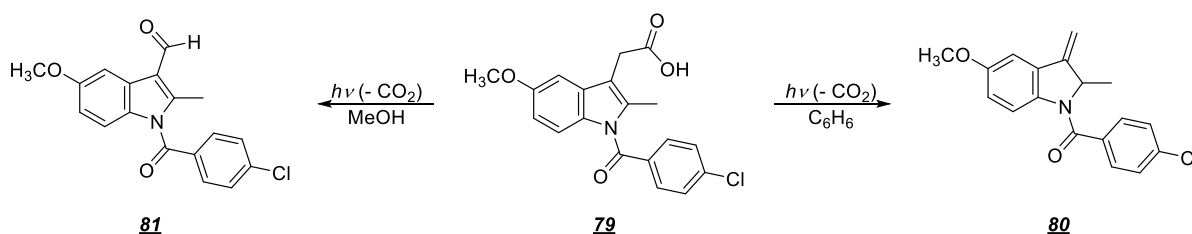
Fotokemija 1-naftoil- (**75**) i 2-naftoilmravlje kiseline (**76**) je analogna onoj spoja **73**, tj. osvjetljavanjem navedenih spojeva dolazi do fotodekarboksilacije i nastajanja 1- i 2-naftaldehida (**77** i **78**) (slika 12).¹⁰¹



Slika 12. 1- (**75**) i 2-naftoilmravlja kiselina (**76**) te 1- (**77**) i 2-naftaldehid (**78**).

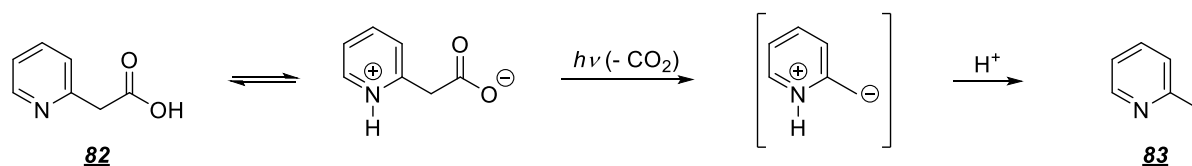
2.2.2. Fotodekarboksilacija heteroaril- i diariloctenih kiselina

Indometacin (**79**), inhibitor sinteze prostaglandina, ima protuupalna, antipiretička i analgetička svojstva. Za razliku od drugih *N*-karbonilindola, koji podliježu foto-Friesovoj pregradnji i adiciji na alkene,¹⁰² osvjetljavanjem indometacina dolazi samo do fotodekarboksilacije. Tako je osvjetljavanjem u C₆H₆ dobiven spoj **80**, dok je u MeOH dobiven aldehid **81** (shema 30).¹⁰²

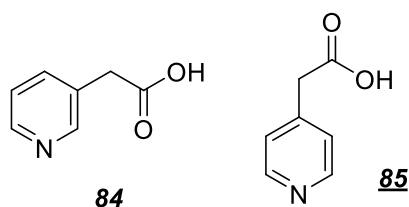


Shema 30. Fotodekarboksilacija indometacina (**79**) u različitim otapalima.¹⁰²

Piridiloctene kiseline, poput ariloctenih kiselina s elektron-akceptorskim supstuentima, podliježu učinkovitoj fotodekarboksilaciji.^{103,104} Proces je najučinkovitiji kod kiseline **82** (shema 31) uz nastajanje 2-metilpiridina (**83**), a kvantni prinos dekarboksilacije je visok ($\Phi_R = 0,49$).¹⁰³ Fotodekarboksilacije kiselina **84** ($\Phi_R = 0,46$)¹⁰³ i **85** ($\Phi_R = 0,22$)¹⁰³ su malo manje učinkovite (slika 13). Za spojeve **82**, **84** i **85** je fotodekarboksilacija najučinkovitija oko izoelektrične točke ($\text{pH} \approx 4$).^{103,104}

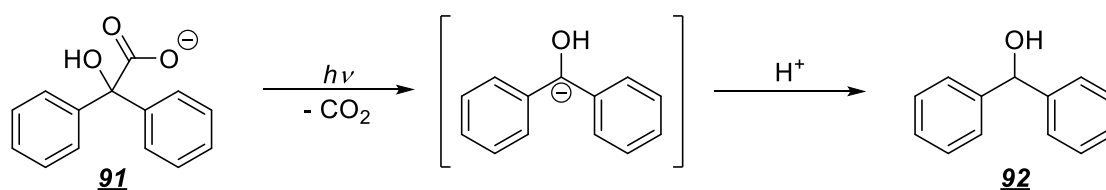


Shema 31. Fotodekarboksilacija 2-piridilactene kiseline (**82**).^{103,104}



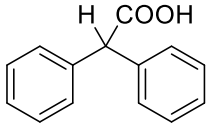
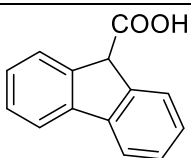
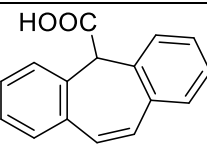
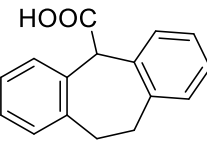
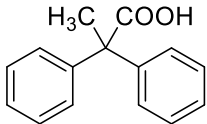
Slika 13. Piridilactene kiseline **84** i **85**.

Za diarilactene kiseline je karakteristična heterolitička fotodekarboksilacija iz najnižeg singletnog pobuđenog stanja (S_1) i nastajanje odgovarajućih alkana, no učinkovitost fotodekarboksilacije je različita (spojevi **86-90** - tablica 3).^{105,106} Ukoliko nastaje aromatičan anion u najnižem singletnom pobuđenom stanju¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ ($4n \pi$ elektrona, npr. iz spoja **88**), reakcija je najučinkovitija i najbrže se odvija. Poput arilactenih kiselina s elektron-akceptorskim supstituentima, i kod diarilactenih kiselina je konjugirana baza ($\text{Ar}_2\text{C(R)COO}^-$) podložnija fotodekarboksilaciji nego kiselina ($\text{Ar}_2\text{C(R)COOH}$).^{105,106} Također, osvjetljavanjem konjugirane baze 2,2-difenil-2-hidroksiactene kiseline (**91**) dobiven je difenilmetanol (**92**) putem odgovarajućeg karbaniona stabiliziranog induktivnim efektom hidroksilne skupine (shema 32).¹¹⁰



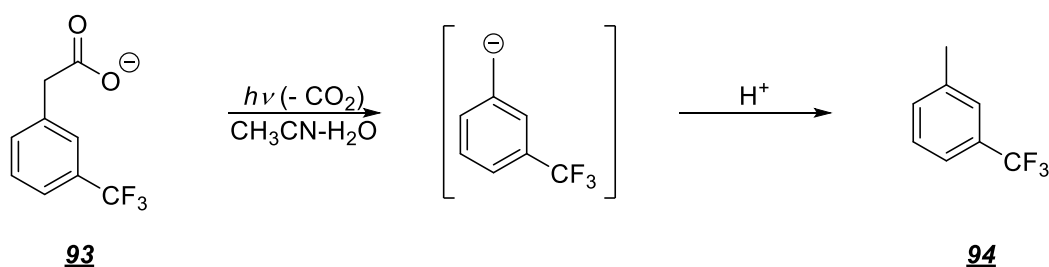
Shema 32. Fotodekarboksilacija 2,2-difenil-2-hidroksiactata (**91**).¹¹⁰

Tablica 3. Kvantni prinosi (Φ_R) i konstante brzine reakcije dekarboksilacije (k_R) spojeva **86**-**90** u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:4) (pH = 7).^{105,106}

Spoj	Φ_R	k_R / s^{-1}
 86	0,19	$1,0 \times 10^8$
 87	0,042	$8,8 \times 10^6$
 88	0,60	6×10^9
 89	0,20	$1,2 \times 10^8$
 90	0,38	4×10^9

2.2.3. Fotodekarboksilacija trifluormetilfeniloctenih kiselina

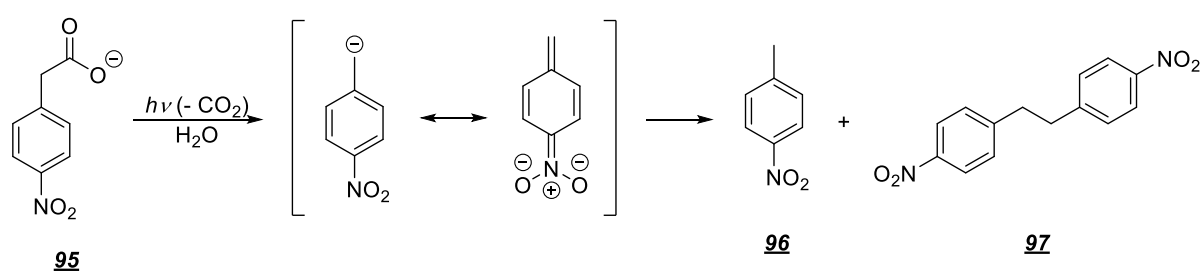
Za razliku od ariloctenih kiselina s elektron-donorskim supstituentima, kiseline s elektron-akceptorskim supstituentima podliježu puno učinkovitijoj fotodekarboksilaciji. Osvjetljavanjem trifluormetil-supstituirane feniloctene kiselina, posebice u lužnatom vodenom mediju, dolazi do učinkovite eliminacije CO_2 , pri čemu nastaju odgovarajući derivati toluena i benzilnog alkohola ($\Phi_R = 0,37-0,74$).¹¹¹ Heterolitička fotodekarboksilacija se gotovo isključivo odvija iz singletnog pobuđenog stanja preko odgovarajućih benzilnih karbaniona koji su stabilizirani trifluormetilnim skupinama (shema 33). Primjerice, prilikom osvjetljavanja acetata **93** nastaje 3-(trifluormetil)toluen (**94**).¹¹¹



Shema 33. Fotodekarboksilacija *m*-supstituiranog trifluormetilfenilacetata **93**.¹¹¹

2.2.4. Fotodekarboksilacija nitro-supstituiranih ariloctenih kiselina i *N*-arilaminokiselina

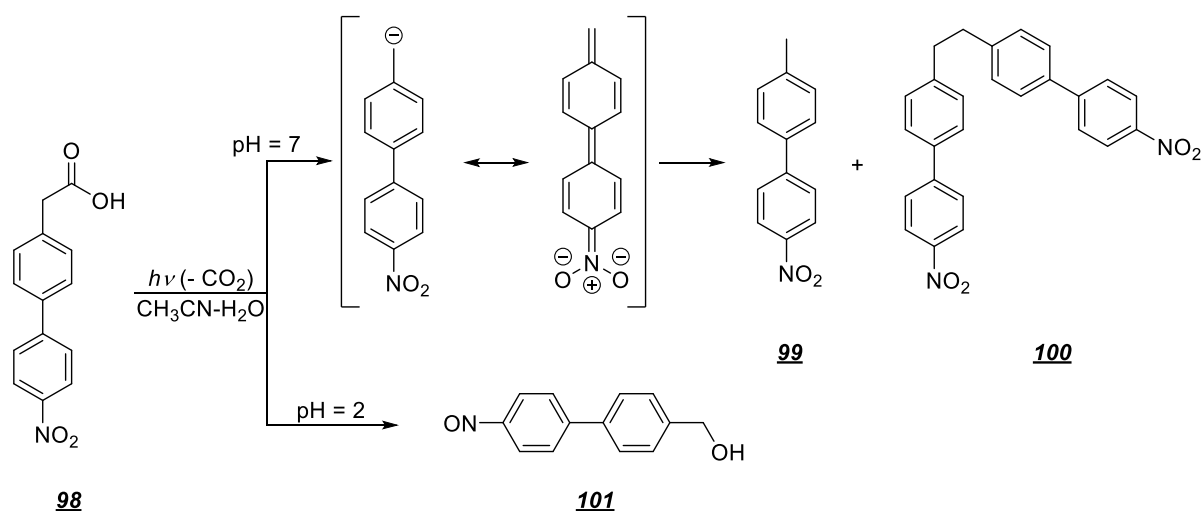
Poput njihovih trifluormetilnih analoga, i nitrofeniloctene kiseline podliježu učinkovitoj fotodekarboksilaciji, pri čemu su kvantni prinosi dekarboksilacije za *m*- i *p*-derivate znatno veći ($\Phi_R \approx 0,6$)¹¹² u odnosu na *o*-derivat ($\Phi_R \approx 0,04$).¹¹² Dok se osvjetljavanjem *o*- i *m*-derivata dobiju odgovarajući nitrotolueni, osvjetljavanjem *p*-derivata **95** dobivena su dva produkta (shema 34) – *p*-nitrotoluen (**96**) i 1,2-bis(4-nitrofenil)etan (**97**).^{112,113} Spoj **96** je dominantan fotokemijski produkt pri nižim pH vrijednostima, dok je **97** dominantan pri pH > 11.¹¹⁴ Međuprodukt je dugoživi rezonancijski stabilizirani karbanion koji se može lako detektirati ($\lambda_{\max} = 355$ nm, $\tau \approx 90$ s).¹¹⁵ Nije opažen značajan ¹⁴C izotopni efekt prilikom fotodekarboksilacije spoja **95** s obilježenim karboksilnim ugljikom ($IE_{\max} \approx 1,09$).¹¹⁶ Također, utvrđeno je nastajanje CO₂ IR spektroskopijom prilikom osvjetljavanja kako spoja **95**, tako i odgovarajućih *o*- i *m*-derivata.¹¹⁷⁻¹¹⁹



Shema 34. Fotodekarboksilacija *p*-supstituiranog nitrofenilacetata **95**.^{112,113}

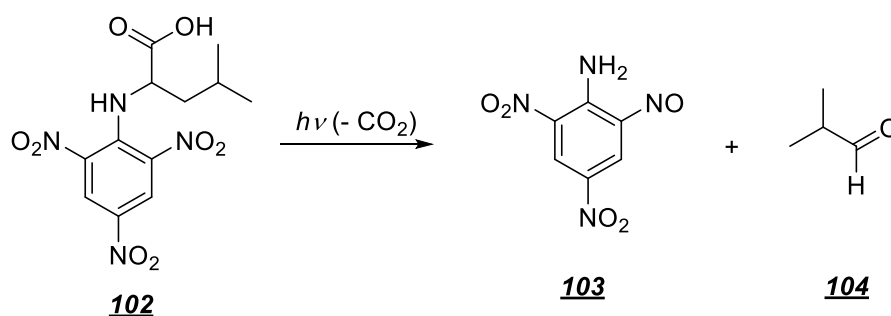
Još učinkovitija fotodekarboksilacija se odvija kod nitrobifenilnih spojeva. Osvjetljavanjem nitrobifeniloctene kiseline **98** u neutralnom mediju (pH $\approx$ 7) dobiveni su odgovarajući nitrofeniltoluen **99**, kao i dimer **100**, u veoma učinkovitoj reakciji ($\Phi_R \approx 1$) preko odgovarajućeg karbaniona (shema 35).¹²⁰

Spoj **98** se učinkovito dekarboksilira i pri nižim pH vrijednostima ($\Phi_R \approx 0,4$), premda se uz fotodekarboksilaciju odvija i fotoredoks reakcija – dobiven je isključivo nitrozo-derivat **101**.^{120,121}



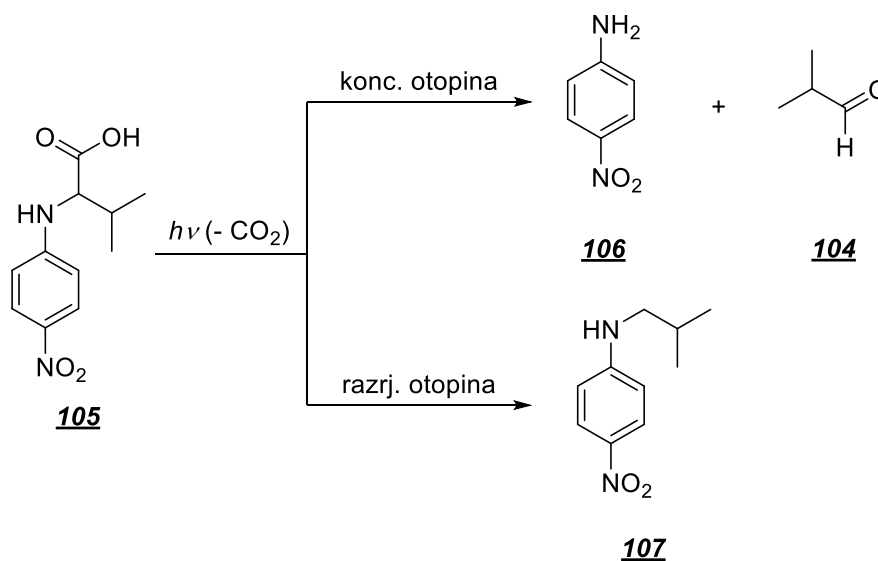
Shema 35. Fotodekarboksilacija nitrobifenilactene kiseline **98** pri različitim pH vrijednostima.^{120,121}

N-(nitrofenil)aminokiseline su također podložne fotodekarboksilaciji, pri čemu su moguće i fotoredoks reakcije. Osvjetljavanjem derivata leucina **102** dobiveni su nitrozoanilin **103** i 2-metilpropanal (**104**) (shema 36).¹²²



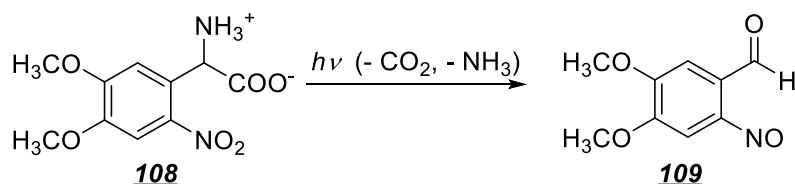
Shema 36. Fotodekarboksilacija derivata leucina **102**.¹²²

Reakcijski uvjeti mogu utjecati na ishod fotolize *N*-(nitrofenil)aminokiselina. Fotolizom koncentrirane otopine *N*-(4-nitrofenil)valina (**105**) dobiveni su aldehid **104** i 4-nitroanilin (**106**), dok je fotolizom razrijeđene otopine spoja **105** opažen jednostavan dekarboksilacijski produkt – nitroanilin **107** (shema 37).¹²³

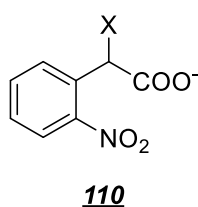


Shema 37. Fotodekarboksilacija spoja **105** pri različitim uvjetima reakcije.¹²³

Osvjetljavanjem spoja **108** dolazi do fotodekarboksilacije, ali i do fotodeaminacije, pri čemu nastaje nitrozobenzaldehid **109** (shema 38).¹²⁴ Spoj **108** ima strukturu srodnu spojevima s α -karboksi-2-nitrobenzilnom fotouklonjivom zaštitnom skupinom **110** (slika 14), kod kojih se, osim otpuštanja skupine X, događa i fotodekarboksilacija, ovisno o strukturi spoja i uvjetima osvjetljavanja.¹²⁵⁻¹²⁷



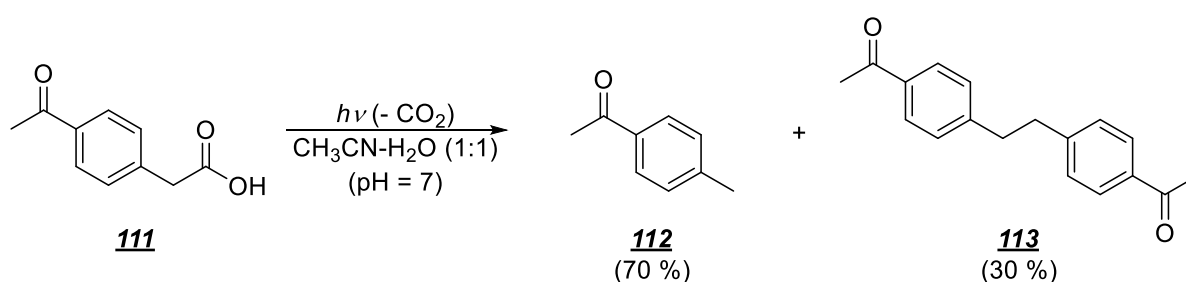
Shema 38. Fotodekarboksilacija i fotodeaminacija spoja **108**.¹²⁴



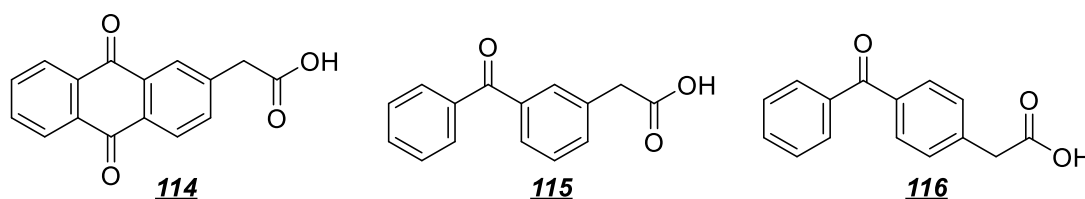
Slika 14. Spojevi s α -karboksi-2-nitrobenzilnom fotouklonjivom zaštitnom skupinom.

2.2.5. Fotodekarboksilacija keto-supstituiranih arilactenih kiselina

Aroil-supstituirane octene kiseline podliježu učinkovitoj fotodekarboksilaciji, posebno u neutralnom i lužnatom vodenom mediju. Osvjetljavanjem (4-acetilfenil)octene kiseline (**111**) u neutralnom mediju (shema 39) nastaje 4-metilacetofenon (**112**), ali i dimerni produkt **113** ($\Phi_R = 0,20$). S druge strane, spojevi **114** ($\Phi_R = 0,22$), **115** ($\Phi_R = 0,66$) i **116** ($\Phi_R = 0,63$) (slika 15) podliježu heterolitičkoj fotodekarboksilaciji putem odgovarajućih benzilnih karbaniona, pri čemu su dobiveni odgovarajući metilbenzofenoni iz spojeva **115** i **116**, kao i odgovarajući metilantrakinon iz spoja **114**.¹²⁸

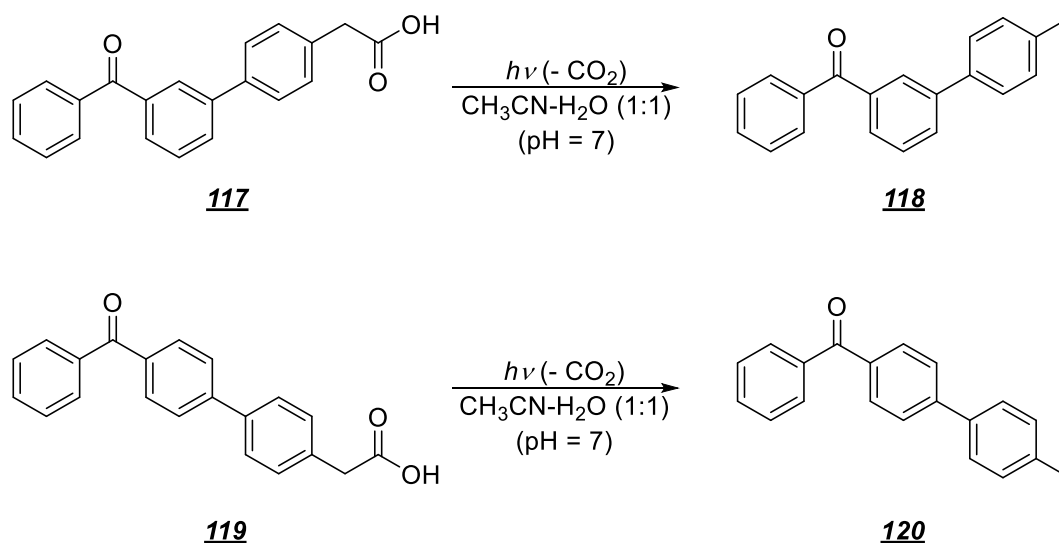


Shema 39. Fotodekarboksilacija acetil-supstituirane fenilactene kiseline **111**.¹²⁸



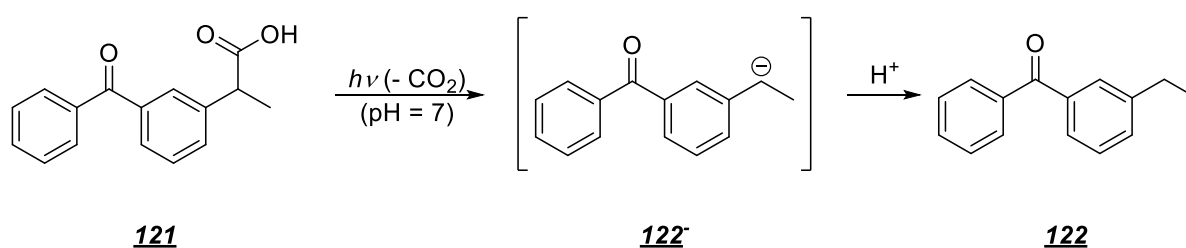
Slika 15. Istraživani antrakinonski derivat **114** i benzofenonski derivati **115** i **116**.¹²⁸

Benzoil-supstituirane bifenilactene kiseline slično reagiraju prilikom osvjetljavanja, tj. odvija se heterolitička fotodekarboksilacija i nastaju dekarboksilirani spojevi s visokim kvantnim prinosom. Kiseline **119** ima značajno manji kvantni prinos dekarboksilacije ($\Phi_R = 0,30$)¹²⁹ od kiseline **117** ($\Phi_R = 0,73$),¹²⁹ što je pripisano *meta* efektu.^{130,131} Dobiveni su odgovarajući dekarboksilirani produkti **120** i **118** (shema 40).¹²⁹



Shema 40. Fotodekarboksilacija benzoil-supstituiranih bifeniloctenih kiselina **117** i **119**.¹²⁹

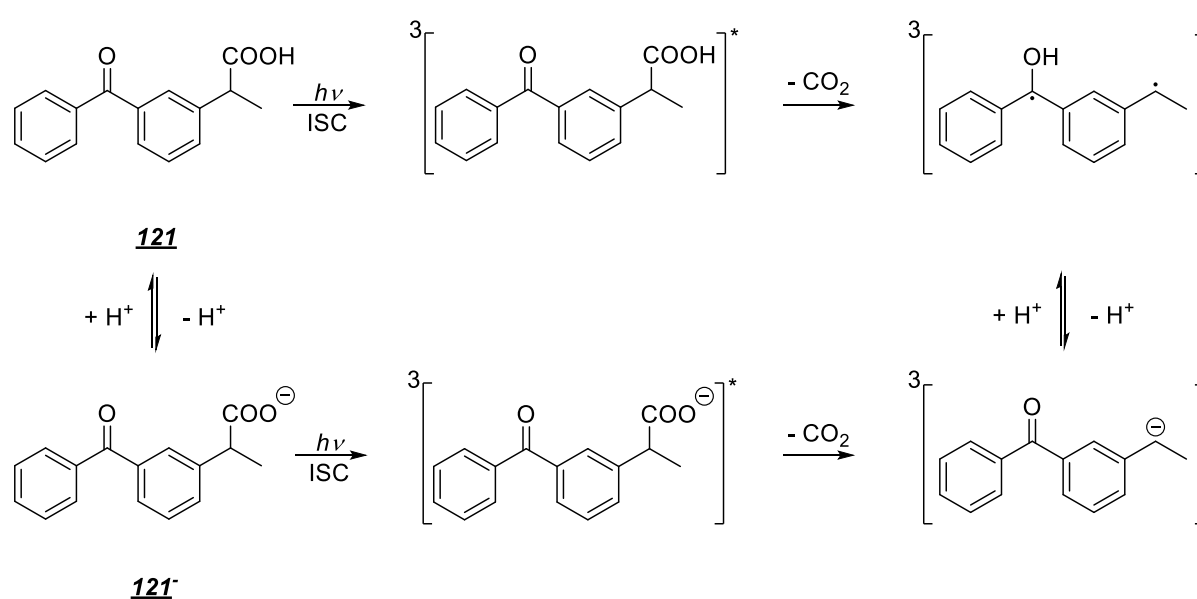
Ketoprofen (**121**) i njegovi derivati su najproučavaniji predstavnici keto-supstituiranih feniloctenih kiselina. Ketoprofen je nesteroidni protuupalni lijek koji u neutralnom vodenom mediju podliježe učinkovitoj fotodekarboksilaciji s visokim kvantnim prinosom ($\Phi_R = 0,75$), a produkt koji nastaje jest 3-etilbenzofenon (**122**) (shema 41).¹³² Spoju **121** je također proučavana reaktivnost u prisutnosti trietilamina,¹³³ odnosno bazičnih aminokiselina i dipeptida.^{134,135}



Shema 41. Fotodekarboksilacija ketoprofena (**121**) u neutralnom vodenom mediju.¹³²

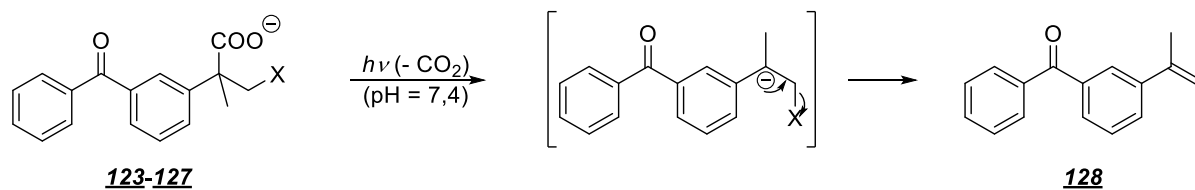
Budući da je fotodekarboksilacija konjugirane baze ketoprofena (**121⁻**) veoma brza i nastajanje karbaniona **122⁻** brzo (< 10 ns),¹³⁶ predložen je mehanizam stvaranja karbaniona **122⁻** izravno iz **121⁻** putem singletnog ili vrlo kratkoživućeg tripletnog stanja.¹³⁷ Karbanion **122⁻** u H₂O ima vrijeme života od približno 200 ns, no pod pažljivo kontroliranim uvjetima u tetrahidrofuranu (THF) vrijeme života je nekoliko sati.¹³⁸ Korištenjem nano- i pikosekundne laserske pulsne fotolize utvrđeno je odvijanje adijabatske fotodekarboksilacije.¹³⁹

Scaiano i Cosa su zaključili da se **121** ponaša kao tipični derivat benzofenona, karakteriziran visokim kvantnim prinosom međusustavnog križanja i tripletnom biradikalском prirodom te da **121** podliježe fotodekarboksilaciji iz singletnog pobuđenog stanja.^{132,140} Međutim, Phillips i suradnici su, korištenjem vremenski razlučene rezonantne Ramanove spektroskopije i femtosekundne tranzijentne apsorpcije, uz DFT i CASSCF/CASPT2 račune, zaključili da je tripletno pobuđeno stanje podložno fotodekarboksilaciji u medijima s različitim udjelima H₂O i pri različitim pH vrijednostima, kako neutralnog oblika **121**, tako i anionskog oblika **121**⁻ (shema 42).¹⁴¹⁻¹⁴⁴



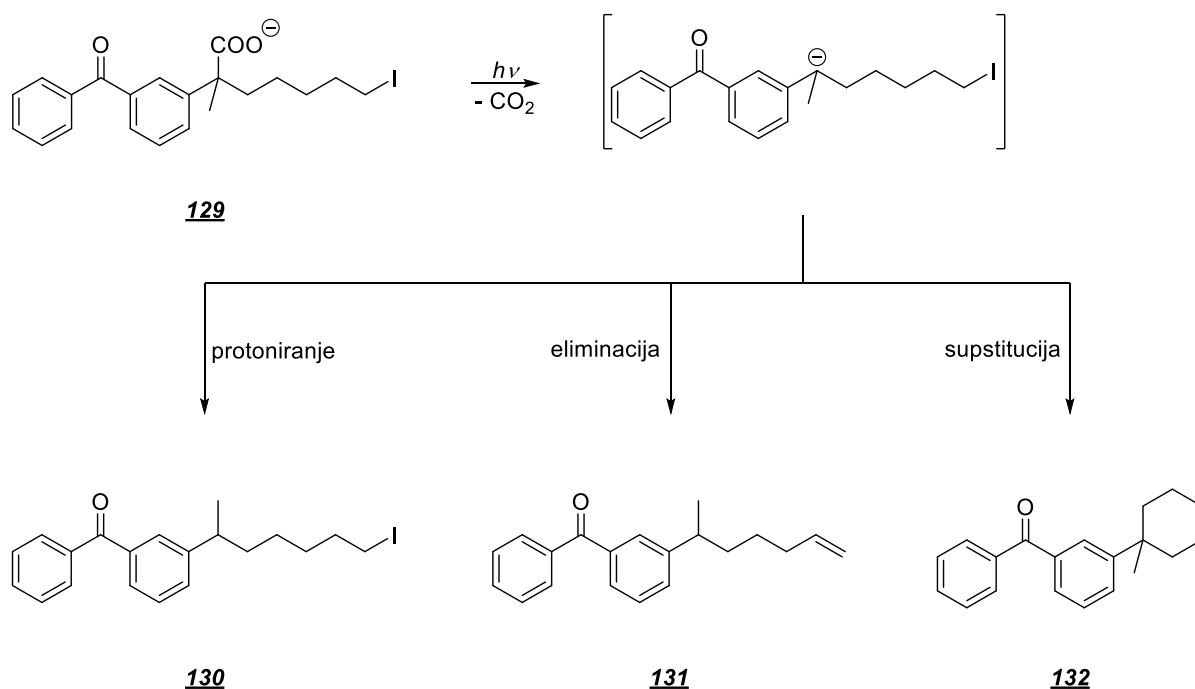
Shema 42. Mehanizam fotodekarboksilacije spoja **121** i njegove konjugirane baze **121**⁻.¹⁴²

Fotouklonjive zaštitne skupine konjugirane baze ketoprofena su veoma dobre fotouklonjive zaštitne skupine. Ako je odlazeća skupina u β-položaju u odnosu na karboksilnu skupinu (spojevi **123-127**), fotodekarboksilacijom nastaje benzilni karbanion i dolazi do otejepljenja odlazeće skupine E1cb mehanizmom i nastajanja alkena **128** (shema 43).¹⁴⁵ Zaštitne skupine konjugirane baze ketoprofena imaju prednost pred o-nitrobenzilnim zaštitnim skupinama zbog visokog kvantnog prinosa dekarboksilacije ($\Phi_R > 0,7$), dobre topljivosti u vodi i stvaranja neinterferirajućih produkata.¹⁴⁶



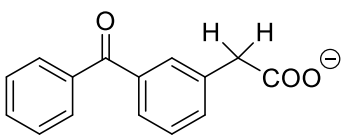
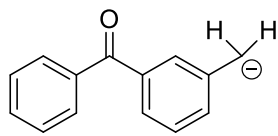
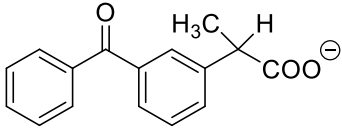
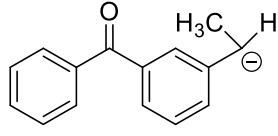
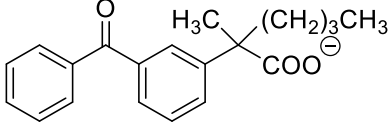
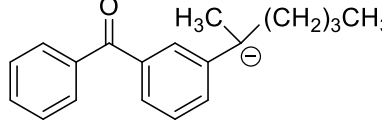
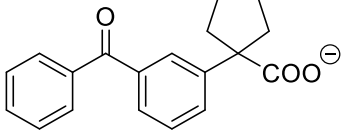
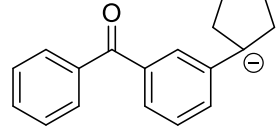
Shema 43. Mehanizam fotodeprotekcije spojeva sa zaštitnom skupinom konjugirane baze ketoprofena (X = Cl (**123**), Br (**124**), I (**125**), OC(O)R (**126**), OCH₃ (**127**)).¹⁴⁵

Osvjetljavanjem spoja **129** u različitim medijima nastupa fotodekarboksilacija i nastaje karbanion. U aprotičnom mediju (DMSO) su favorizirane intramolekulska S_N2 supstitucija (nastaje cikloheksan **132**) i/ili eliminacija (nastaje alken **131**), dok je u lužnatom vodenom mediju dominantno protoniranje, pri čemu nastaje dekarboksilirani spoj **130** (shema 44).^{147,148} Alkilni supstituenti na benzilnom ugljikovom atomu smanjuju brzinu protoniranja karbaniona nastalih fotodekarboksilacijom derivata ketoprofena **134-136** u usporedbi sa spojem **133** (tablica 4).¹⁴⁹

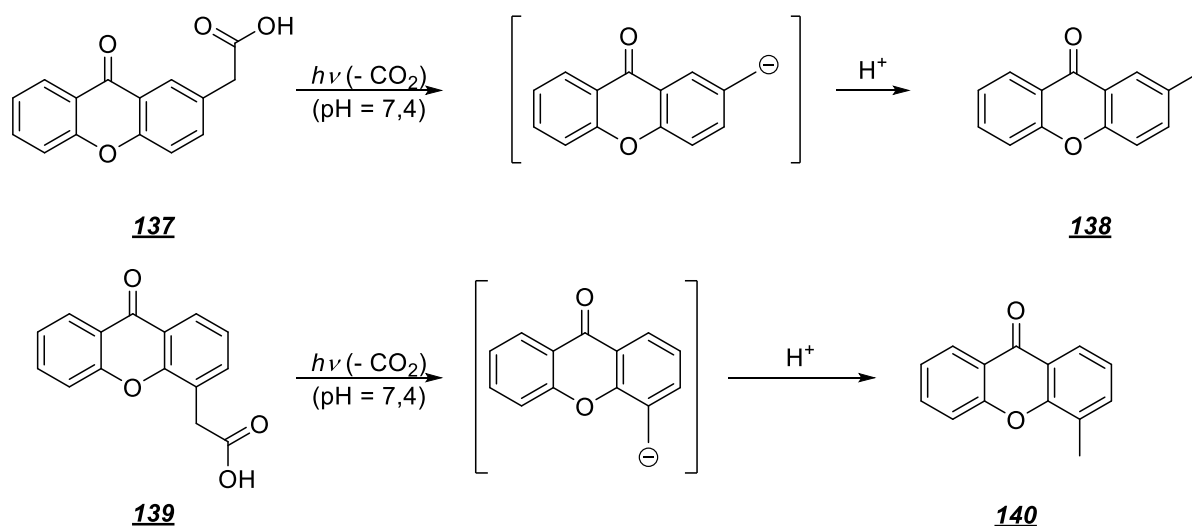


Shema 44. Moguće sekundarne reakcije nakon fotodekarboksilacije spoja **129**.^{147,148}

Tablica 4. Konstante brzine reakcije protoniranja karbaniona nastalih iz **133-136**.¹⁴⁹

Spoj	Karbanion	$k_R / 10^6 \text{ s}^{-1}$
 133		26,8
 134		4,63
 135		2,17
 136		2,04

Ksantonoctene kiseline **137** i **139** u neutralnom vodenom mediju su podložne učinkovitoj fotodekarboksilaciji (Φ_R (**137**) = 0,67, Φ_R (**139**) = 0,64), što nije slučaj i za 3-ksantonoctenu kiselinu.¹⁵⁰ Odgovarajući metilksantoni **138** i **140** su očekivani produkti nastali iz karbanionskog međuprodukta, a posljedica su heterolitičke fotodekarboksilacije (shema 45). Za ove spojeve je karakteristična fotodekarboksilacija isključivo iz najnižeg singletnog pobuđenog stanja. Fotouklonjive zaštitne skupine konjugirane baze ksantona su veoma dobre u toj ulozi, s time da, u usporedbi s onima konjugirane baze ketoprofena, imaju značajno veću apsorpciju u UVA području.^{150,151}

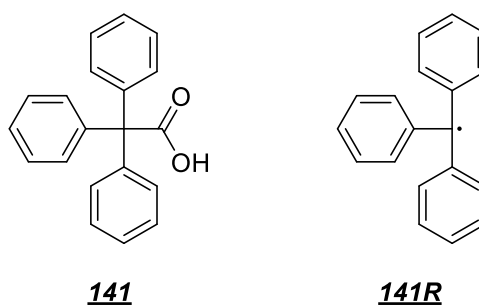


Shema 45. Fotodekarboksilacija ksantonoctenih kiselina **137** i **139**.¹⁵⁰

2.3. Fotokatalitička dekarboksilacija

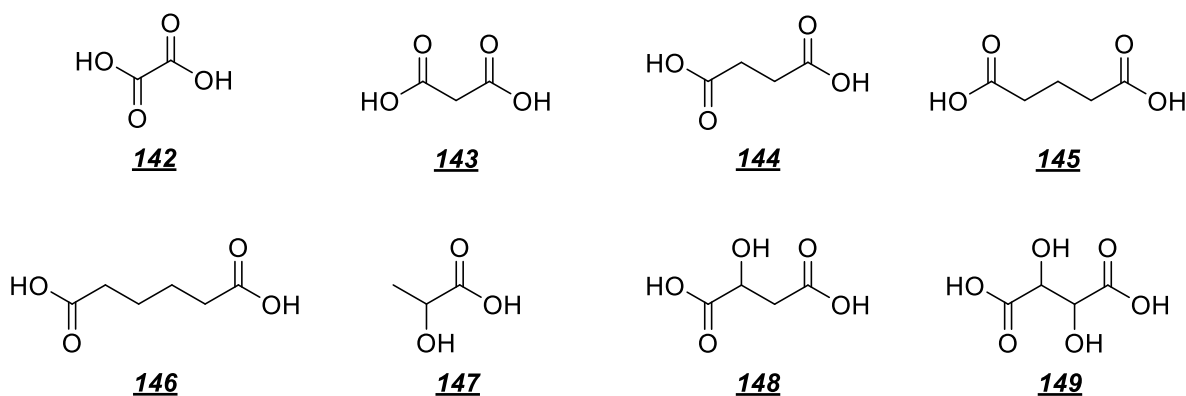
2.3.1. Fotodekarboksilacija s poluvodičima kao katalizatorima

Poluvodiči imaju veliku primjenu kao katalizatori u reakcijama fotokemijske dekarboksilacije. Najznačajniji među njima je titanov dioksid (TiO_2), bilo u formi rutila ili anatasa. Širok raspon spojeva podliježe fotodekarboksilaciji u prisutnosti TiO_2 , posebice pri nižim temperaturama.¹⁵² Dokazano je da u prisutnosti TiO_2 mravlja kiselina¹⁵³ i octena kiselina¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ podliježu fotodekarboksilaciji, kao i butanska kiselina,^{157,158} a osvjetljavanjem otopina različitih zasićenih monokarboksilnih kiselina u prisutnosti platiniranog TiO_2 dobiveni su alkani.^{159,160} Nastajanje radikala prilikom osvjetljavanja dokazano je elektronskom spinskom rezonancijom pri osvjetljavanju smjese trifeniloctene kiseline (**141**) i tetra-*n*-butilamonijeve soli spoja **141** u CH_3CN , također u prisutnosti Pt-TiO_2 , pri čemu je izravno opažen trifenilmetilni radikal **141R** (slika 16).¹⁵⁴



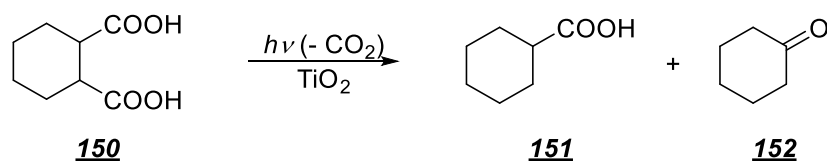
Slika 16. Trifeniloctena kiselina (**141**) i trifenilmetilni radikal (**141R**).¹⁵⁴

Benzojeva kiselina također podliježe fotodekarboksilaciji u prisutnosti TiO_2 ,¹⁶⁰ kao i izomeri klorbenzojeve kiseline,¹⁶¹ a istraživani su i čitav niz spojeva strukture ArXCOOH u prisutnosti TiO_2 , pri čemu je oksidativna fotodekarboksilacija opažena samo kod aril- ($\text{X} = \text{CH}_2$) i ariloksiocetnih kiselina ($\text{X} = \text{OCH}_2$), dok ariltiooctene ($\text{X} = \text{S}$), arilsulfiniloctene ($\text{X} = \text{SO}$) i arilsulfoniloctene kiseline ($\text{X} = \text{SO}_2$) ne podliježu fotodekarboksilaciji.¹⁶² Alifatske i aromatske polikarboksilne kiseline također podliježu fotodekarboksilaciji u prisutnosti TiO_2 . Zanimljiv trend je opažen prilikom osvjetljavanja niza alifatskih dikarboksilnih kiselina (slika 17) - oksalne (**142**), malonske (**143**), sukcininske (**144**), glutarne (**145**) i adipinske kiseline (**146**). Naime, fotodekarboksilacija je učinkovitija kod dikarboksilnih kiselina s neparnim brojem ugljikovih atoma (**143** i **145**) u odnosu na one s parnim brojem ugljikovih atoma (**142**, **144** i **146**).¹⁶³ Osvjetljavanjem spoja **146** u prisutnosti TiO_2 dobiveni su butan i pentankarboksilna kiselina (valerijanska kiselina).¹⁶⁰ Dokazano je ATR-IR spektroskopijom da se prilikom osvjetljavanja spojeva **143** i **144** doista odvija fotodekarboksilacija.¹⁶⁴ Hidroksilirane alkankarboksilne i alkandikarboksilne kiseline (slika 17) - mliječna (**147**),^{165,166} jabučna (**148**)¹⁶⁷ i vinska kiselina (**149**)^{167,168} - također podliježu fotodekarboksilaciji u prisutnosti TiO_2 .



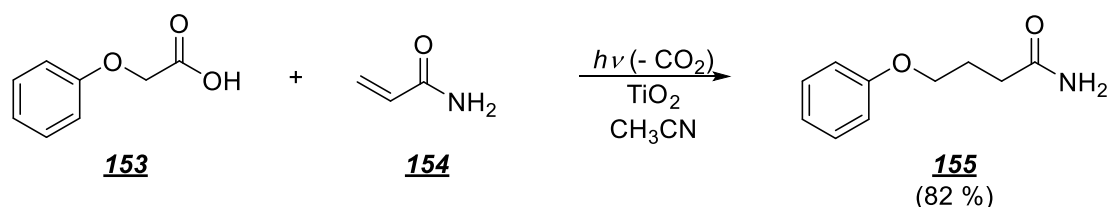
Slika 17. Dikarboksilne kiseline **142-146** i hidroksikarboksilne kiseline **147-149** podložne fotodekarboksilaciji u prisutnosti TiO_2 .

Osvjetljavanjem cikloheksan-1,2-dikarboksilne kiseline (**150**) u prisutnosti TiO_2 dobiveni su cikloheksankarboksilna kiselina (**151**) i cikloheksanon (**152**), bilo da je osvjetljavan *trans* ili *cis* izomer spoja **150** (shema 46).¹⁶⁹ Aromatske dikarboksilne kiseline,¹⁷⁰ kao i aromatske trikarboksilne kiseline,¹⁷¹ podliježu fotodekarboksilaciji u prisutnosti TiO_2 .



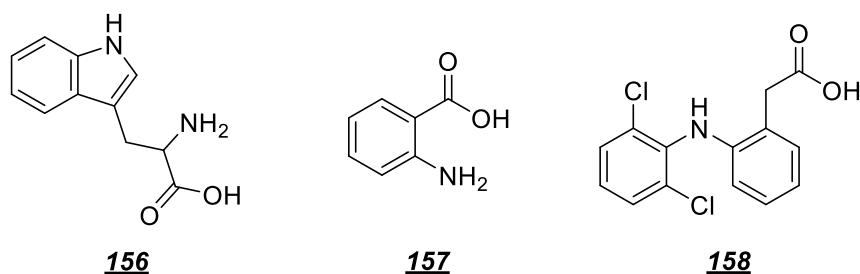
Shema 46. Fotodekarboksilacija dikarboksilne kiseline **150**.¹⁶⁹

Dekarboksilacijske adicije su također moguće u prisutnosti TiO_2 . Osvjetljavanjem smjese fenoksiotene kiseline (**153**) i akrilamida (**154**) u prisutnosti TiO_2 dobiven je adukt **155** u visokom iskorištenju (shema 47).¹⁷² Provedena je i dekarboksilacijska trifluormetilacija supstituiranih benzena i *N*-heteroarena s trifluorocetenom kiselinom (CF_3COOH) u prisutnosti Rh-TiO_2 .¹⁷³



Shema 47. Fotodekarboksilacijska adicija fenoksiotene kiseline (**153**) na akrilamid (**154**).¹⁷²

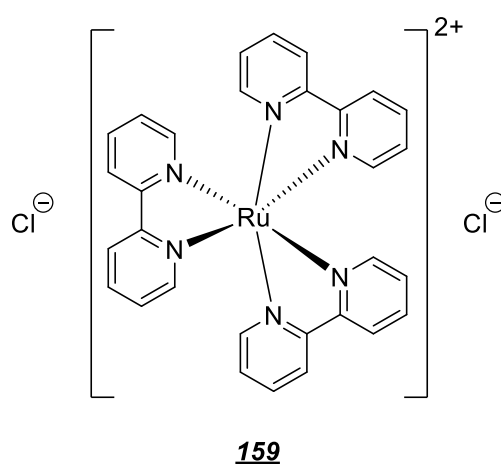
Fotodekarboksilacija u prisutnosti TiO_2 je opažena prilikom osvjetljavanja različitih prirodnih i neprirodnih aminokiselina, primjerice, triptofana (**156**)¹⁷⁴ i antranilne kiseline (**157**),¹⁷⁵ a i mnogobrojni drugi sintetski spojevi, poput nesteroidnih protuupalnih lijekova naproksena (**54**)¹⁷⁶ i ketoprofena (**121**),¹⁷⁷ te diklofenaka (**158**)¹⁷⁸ (slika 18), podliježu fotodekarboksilaciji u prisutnosti TiO_2 .



Slika 18. Triptofan (**156**), antranilna kiselina (**157**) i diklofenak (**158**).

2.3.2. Fotodekarboksilacija s organometalnim spojevima kao katalizatorima

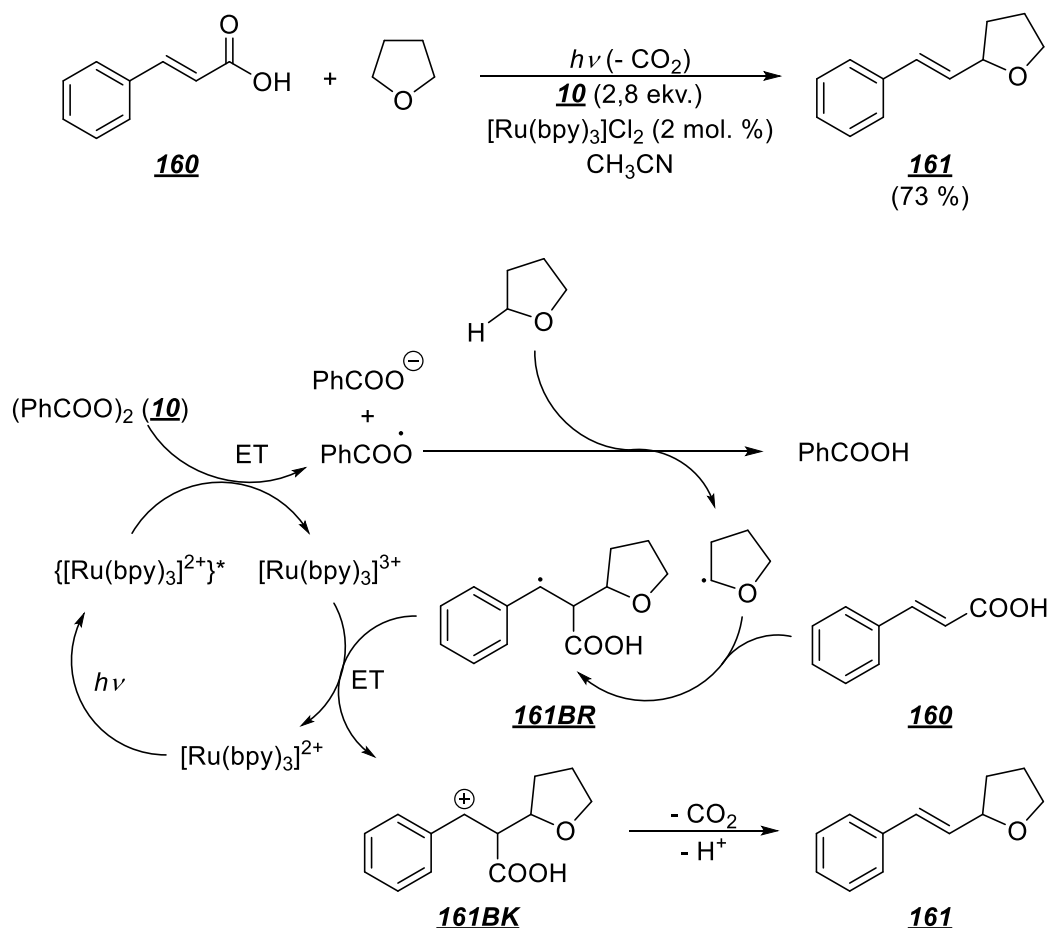
Organometalni katalizatori također imaju značajnu primjenu u reakcijama fotodekarboksilacije. Među njima se posebno ističu rutenijevi i iridijevi organometalni kompleksi. Najpoznatiji i najvažniji rutenijev organometalni katalizator je tris(2,2'-bipiridil)rutenij(II)-klorid, odnosno $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ (**159**) (slika 19), kojeg karakteriziraju apsorpcija u vidljivom dijelu spektra ($\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$), dugo vrijeme života njegovog MLCT stanja ($\tau \approx 1100 \text{ ns}$) i jako oksidacijsko, odnosno reduksijsko djelovanje u pobuđenom stanju.¹⁷⁹ Navedene karakteristike čine katalizator **159** pogodnim za široku primjenu u fotokatalitičkim reakcijama, pa i u onima dekarboksilacije.



Slika 19. Tris(2,2'-bipiridil)rutenij(II)-klorid, često korišten fotokatalizator.

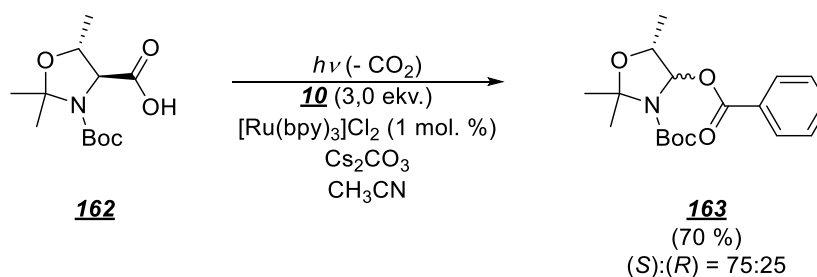
Fotokatalitičkom dekarboksilacijom u prisutnosti spoja **159** moguća je sinteza nove C-C veze.¹⁸⁰ Primjerice, osvjetljavanjem smjese cimetne kiseline (**160**) i tetrahidrofurana u prisutnosti dibenzoil-peroksida (**10**) i katalizatora **159** dobiven je produkt **161** u visokom iskorištenju (shema 48).¹⁸¹ Predložen je mehanizam reakcije prema kojemu se pobuđuje katalizator, nakon čega dolazi do njegove oksidacije i prijenosa elektrona na spoj **10**. Spoj **10** se razlaže na benzoat i benzoil-radikal, nakon čega dolazi do H-prijenosa s tetrahidrofurana na benzoil-radikal i nastajanja tetrahidrofuranilnog radikala. Taj radikal reagira s cimetnom kiselinom, pri čemu nastaje benzilni radikal **161BR**, koji pak prijenosom elektrona reducira katalizator i prelazi u benzilni kation **161BK**. Naposljetku, gubitkom CO_2 i H^+ nastaje konačni produkt.¹⁸¹

Pored alkenilacije, u prisutnosti katalizatora **159** moguća je i fotodekarboksilacijska alkinilacija, kao u slučaju fotodekarboksilacijske α -alkinilacije β -oksokarbonilnih spojeva.¹⁸² Osim $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$, često se u fotokatalitičkim dekarboksilacijskim metodama nastajanja nove C-C veze primjenjuje i heksafluorofosfatna sol, odnosno $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$, kao u slučaju fotodekarboksilacijske alilacije,¹⁸³ alkenilacije¹⁸⁴ i alkinilacije.¹⁸⁵



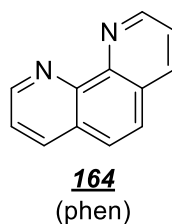
Shema 48. Mehanizam fotodekarboksilacijske alkenilacije tetrahidrofurana.¹⁸¹

Nadalje, katalizator **159** je korišten i u fotodekarboksilacijskoj benzoiloksilaciji β -hidroksiaminokiselina. Osvjetljavanjem smjese treoninskog derivata **162** i dibenzoil-peroksida (**10**) u prisutnosti $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ i Cs_2CO_3 dobiven je spoj **163** u visokom iskorištenju (shema 49) i s umjerenim diastereomernim viškom ($dv = 50\%$).¹⁸⁶ Simultano dekarboksilacijsko nastajanje C-C i C-O veze je također moguće, kao u slučaju dekarboksilacijske alkilesterifikacije vinilarena.¹⁸⁷

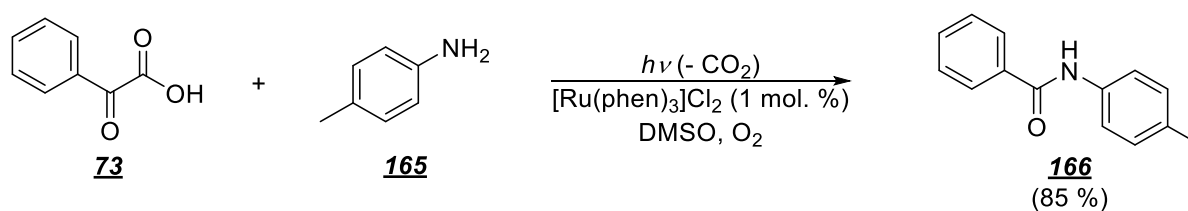


Shema 49. Fotodekarboksilacijska benzoiloksilacija treoninskog derivata **162**.¹⁸⁶

Osim rutenijevih kompleksa s 2,2'-bipiridilom, u fotokatalitičkim dekarboksilacijama se koriste i rutenijevi kompleksi i s drugim heteroarilnim ligandima, poput 1,10-fenantrolina (**164**) (slika 20). Osvjetljavanjem smjese benzoilmravlje kiseline (**73**) i 4-metilanilina (**165**) u prisutnosti [Ru(phen)₃]Cl₂ i pod atmosferom O₂ dobiven je amid **166** u visokom iskorištenju (shema 50).¹⁸⁸



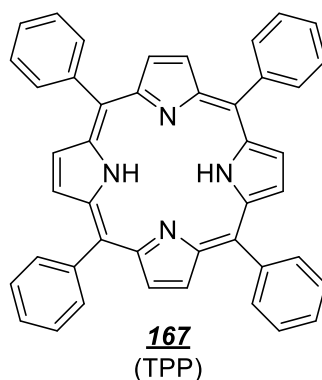
Slika 20. 1,10-fenantrolin, ligand čiji je kompleks s rutenijem često korišten fotokatalizator.



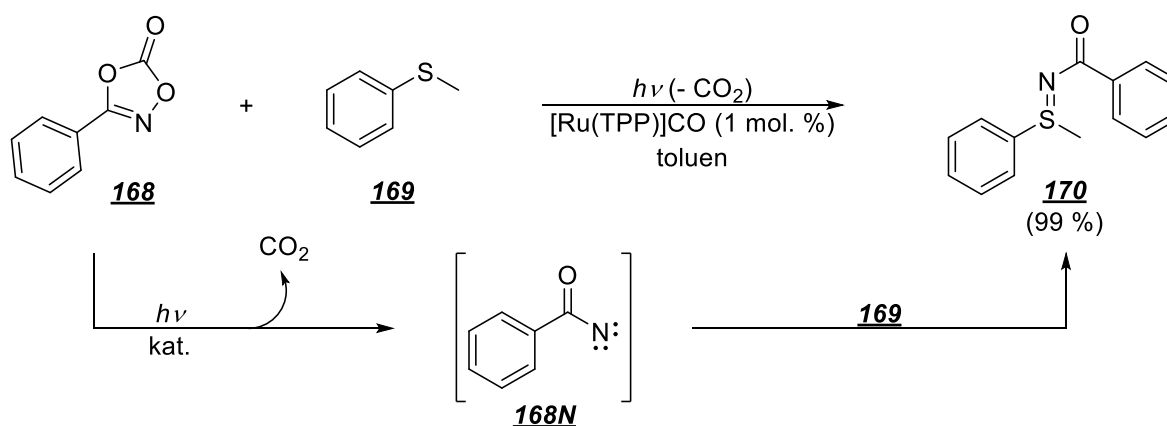
Shema 50. Oksidativna dekarboksilacijska amidacija spoja **73**.¹⁸⁸

Poznato je da su 1,4-dioksa-2-azol-5-oni podložni termo- i fotodekarboksilaciji, pri čemu kao međuprodukti nastaju *N*-acilnitreni.¹⁸⁹ Fotokemijskom reakcijom nastalih *N*-acilnitrena s organskim sulfidima i sulfoksidima, uz rutenijev kompleks tetrafenilporfirina **167** (slika 21) i ugljikovog monoksida (CO) - [Ru(TPP)]CO - kao katalizator, dobiveni su *N*-acilsulfimidi i *N*-acilsulfoksimini.

U reakciji nastaje nova veza između dva heteroatoma - dvostruka N=S veza. Tako je osvijetljavanjem smjese dioksazolona **168** i *S*-metiltiofenola (**169**) u prisutnosti [Ru(TPP)]CO dobiven spoj **170** u gotovo kvantitativnom iskorištenju (shema 51), a međuprodukt je nitren **168N**.¹⁸⁹

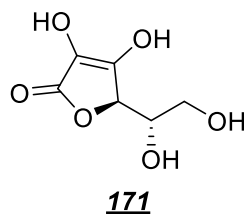


Slika 21. 5,10,15,20-tetrafenilporfirin, ligand za rutenijev katalizator korišten u fotodekarboksilaciji.

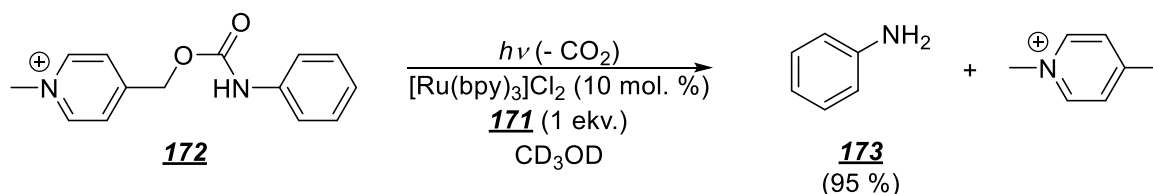


Shema 51. Fotodekarboksilacijska sinteza *N*-acilsulfimida **170**.¹⁸⁹

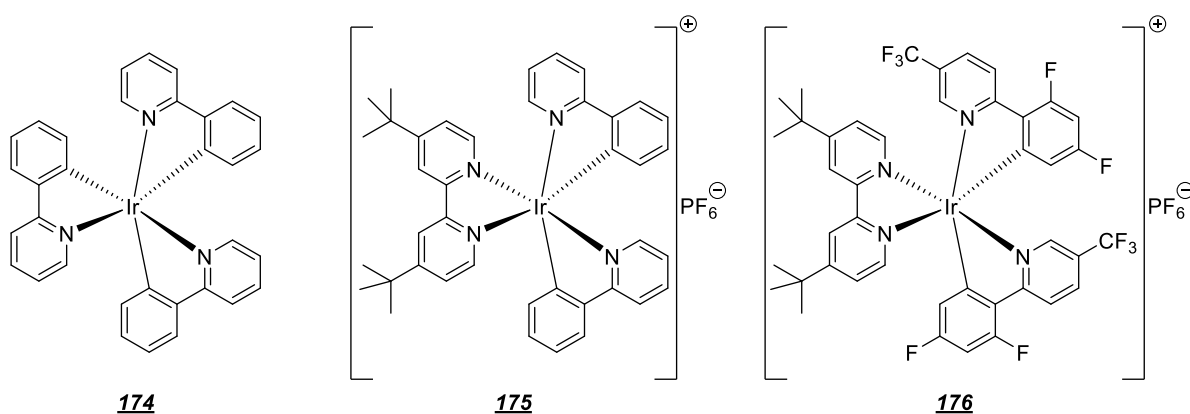
N-metilpikolinijevi karbamati također podliježu fotodekarboksilaciji u prisutnosti katalizatora **159**, pri čemu su dobiveni amini. Tako je osvijetljavanjem soli **172** (protuion - triflat) u prisutnosti katalizatora **159** i askorbinske kiseline (**171**) (slika 21) dobiven anilin (**173**) u visokom iskorištenju (shema 52), a kao nusprodukt nastaje *N*-metilpikolinij-triflat.¹⁹⁰



Slika 21. Askorbinska kiselina.

Shema 52. Fotodekarboksilacija soli **172**.¹⁹⁰

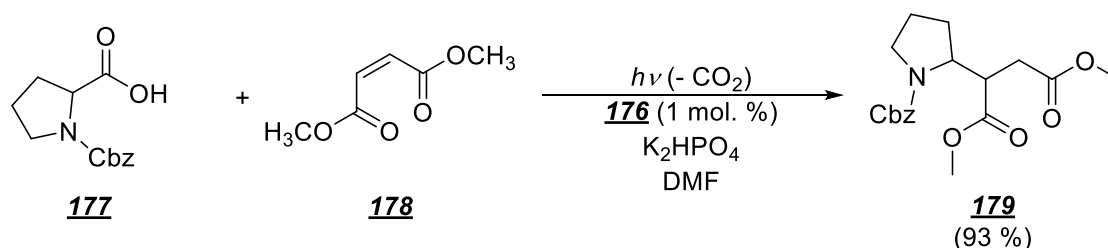
Poput rutenijevih, i iridijevi organometalni katalizatori imaju veliku primjenu u reakcijama fotodekarboksilacije, prije svega kompleksi iridija(III) s različitim biarilnim ligandima. Tri najpoznatija i najvažnija takva katalizatora su Ir(ppy)₃ (**174**), Ir[(ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (**175**) i Ir[[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)]PF₆ (**176**), prikazani na slici 23.



Slika 23. Najvažniji iridijevi katalizatori za fotodekarboksilacije.

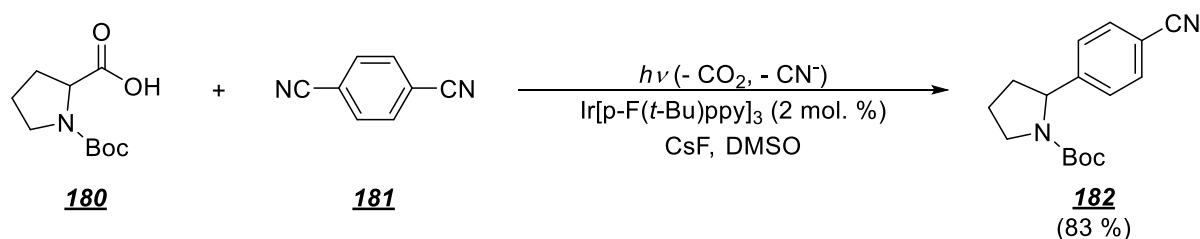
Iridijevi katalizatori su korišteni u fotodekarboksilacijskoj Michaelovoj adiciji. Tako je osvjetljavanjem smjese *N*-Cbz-prolina (**177**) i dimetil-maleata (**178**) u prisutnosti katalizatora **176** dobiven Michaelov adukt **179** u visokom iskorištenju (shema 53).¹⁹¹

U prisutnosti iridijevih katalizatora, na alkene smanjene elektronske gustoće mogu se adirati i radikali nastali fotodekarboksilacijom drugih α -aminokiselina,^{192,193} arilactenih kiselina,¹⁹⁴ α -oksokarboksilnih kiselina¹⁹⁵ i acetala glioksalne kiseline.¹⁹⁶ Katalizator **176** je korišten i u adiciji različitih karboksilnih kiselina na aktivirane alkene s arilnom skupinom u β -položaju u odnosu na karbonilnu skupinu dotičnih alkena.¹⁹⁷



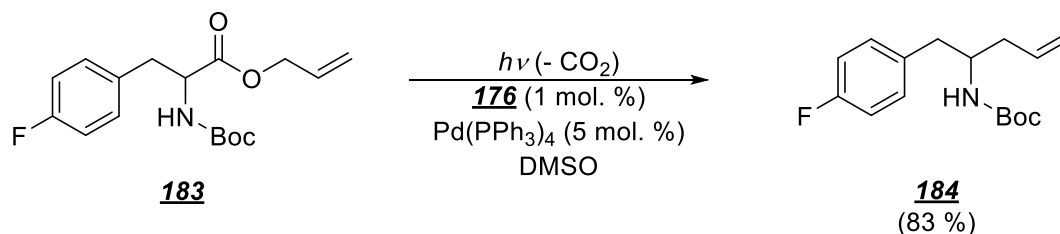
Shema 53. Fotodekarboksilacijska Michaelova adicija maleata **178** na *N*-Cbz-prolin (**177**).¹⁹¹

U prisutnosti iridijevih katalizatora moguće je provesti i fotodekarboksilacijske arilacije. Osvjetljavanjem *N*-Boc-prolina (**180**) i 1,4-dicijanobenzena (**181**) u prisutnosti iridijevog katalizatora dobiven je arilirani zaštićeni prolin **182** u visokom iskorištenju (shema 54).¹⁹⁸ Katalizator **176** je korišten za fotodekarboksilacijsku arilaciju arilkarboksilnih kiselina (prethodno *in situ* prevedenih u odgovarajuće arilhipobromite).¹⁹⁹ Nadalje, moguća je i dvojna kataliza, primjerice, iridij-paladij kataliza fotodekarboksilacijskog spajanja α -oksokarboksilnih kiselina i aril-halida²⁰⁰ ili iridij-nikal kataliza iste reakcije,²⁰¹ kao i arilacije različitih karboksilnih kiselina u protočnom reaktoru.²⁰²



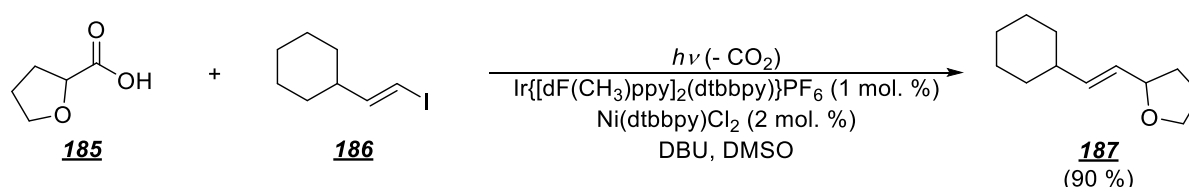
Shema 54. Fotodekarboksilacijska arilacija *N*-Boc-prolina (**180**).¹⁹⁸

Dvojna kataliza s iridijevim i paladijevim kompleksom ima primjenu i u fotodekarboksilacijskim alilacijama aminoalkanoatnih kiselina i estera.^{203,204} Osvjetljavanjem *N*-zaštićenog α -alilnog estera **183** u prisutnosti spoja **176** i paladijevog katalizatora dobiven je *N*-zaštićeni homoalilni amin **184** u visokom iskorištenju (shema 55).²⁰³



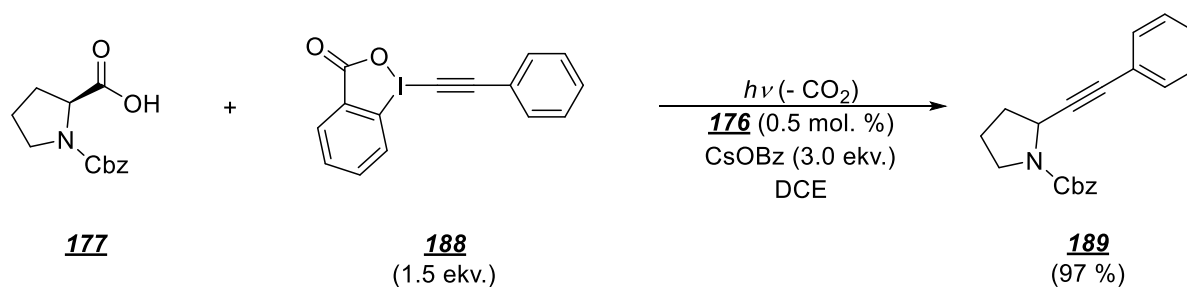
Shema 55. Fotodekarboksilacija *N*-zaštićenog α -alilnog estera **183**.²⁰³

Fotodekarboksilacijske alkilacije i alkenilacije su također moguće primjenom iridijevih katalizatora. Dvojna fotokataliza uz iridij i nikal je primijenjena u fotodekarboksilacijskoj alkilaciji heteroaril-bromida sa *S*-supstituiranim tiomliječnim kiselinama,²⁰⁵ kao i u fotodekarboksilacijskom spajanju različitih α -heteroatomkarboksilnih kiselina s alkilbromidima.²⁰⁶ S druge strane, osvjetljavanjem smjese kiseline **185** i alkena **186** u prisutnosti iridijevog i niklovog katalizatora dobiven je produkt **187** u visokom iskorištenju (shema 56).²⁰⁷ Fotokatalitičkom dekarboksilacijskom di- i trifluormetilacijom α,β -nezasićenih kiselina dobiveni su odgovarajući di-²⁰⁸ i trifluormetilalkeni,²⁰⁹ a provedene su i fotodekarboksilacijska alkenilacija arilnih α -oksokarboksilnih kiselina,²¹⁰ fotodekarboksilacijska monofluoralkenilacija α -aminokiselina *gem*-difluoralkenima²¹¹ i fotoreakcija α -oksokarboksilnih kiselina s α -trifluormetilalkenima, pri čemu se u toj reakciji, osim dekarboksilacije, odvija i dehidrofluorinacija.²¹²



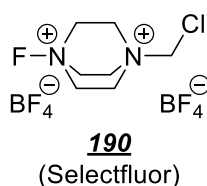
Shema 56. Fotodekarboksilacijska alkenilacija kiseline **185**.²⁰⁷

Fotodekarboksilacijske alkinilacije su isto provedive primjenom iridijevih katalizatora. Osvjetljavanjem smjese *N*-Cbz-prolina (**177**) i benzjodoksolona **188** u prisutnosti katalizatora **176** dobiven je alkinski produkt **189** u visokom iskorištenju (shema 57).²¹³ Benzjodoksoloni su hipervalentni jod(III) reagensi koji pronalaze primjenu u fotodekarboksilacijskim alkinilacijama (i u fotodekarboksilacijama općenito), a spoj **188** je korišten i u fotodekarboksilacijskoj alkinilaciji drugih karboksilnih kiselina, poput α -oksokarboksilnih kiselina i cikloalkankarboksilnih kiselina.²¹⁴

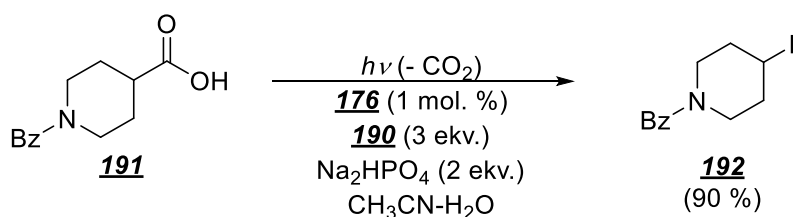


Shema 57. Fotodekarboksilacijska alkinilacija *N*-Cbz-prolina (**177**).²¹³

Iridijevi katalizatori imaju primjenu i u fotodekarboksilacijskim halogeniranjima. Primjerice, osvjetljavanjem karboksilne kiseline **191** u prisutnosti Selectfluora (**190**), često primjenjivanog sredstva za fluoriranje (slika 24), i katalizatora **176** dobiven je 4-fluoropiperidin **192** u visokom iskorištenju (shema 58).²¹⁵ Osim fluoriranja, u prisutnosti katalizatora **176** je provedeno i fotodekarboksilacijsko kloriranje, bromiranje i jodiranje alkankarboksilnih kiselina.²¹⁶

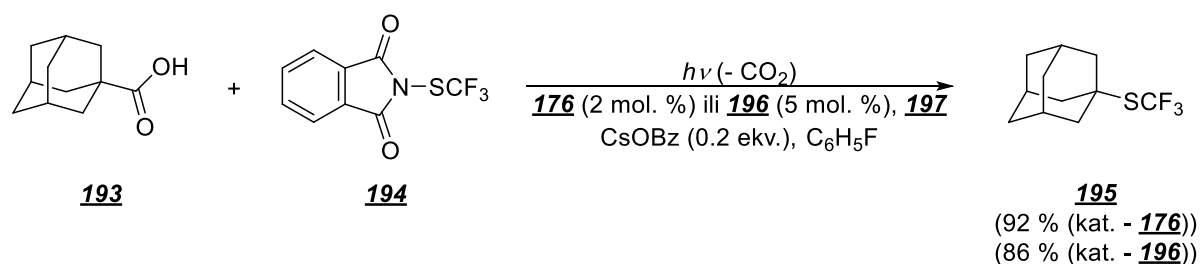


Slika 24. Selectfluor, reagens za fluoriranje.

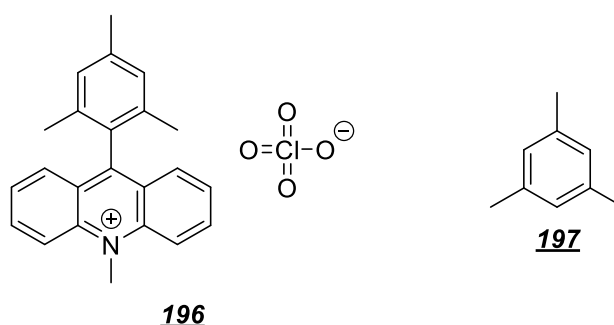


Shema 58. Fotodekarboksilacijsko fluoriranje karboksilne kiseline **191**.

Osvjetljavanjem smjese 1-adamantankarboksilne kiseline (**193**) i ftalimida **194** u prisutnosti katalizatora **176** i mezitilena (**197**) kao donora vodika dobiven je produkt **195** u visokom iskorištenju (shema 59). Ista reakcija se može izvesti s visokim iskorištenjem i kad se koristi organski fotokatalizator (slika 25) - Fukuzumijev akridin **196**.²¹⁷



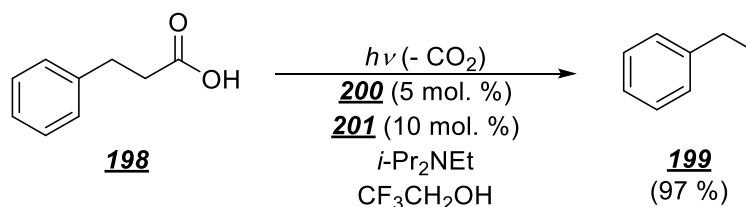
Shema 59. Fotodekarboksilacijska trifluormetiltiolacija kiseline **193**.²¹⁷



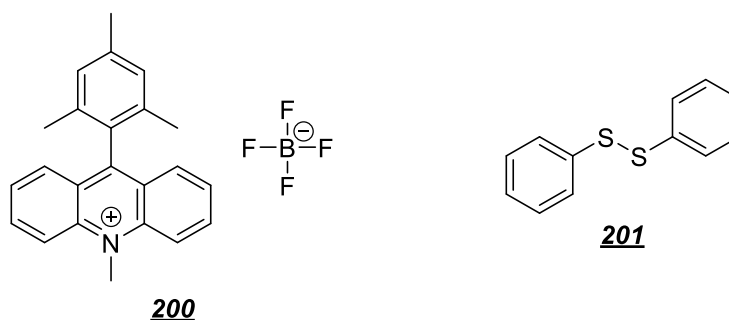
Slika 25. Fukuzumijev akridin **196** i mezitilen (**197**), katalizator i H-donor korišteni u fotodekarboksilaciji spoja **193**.²¹⁷

2.3.3. Fotodekarboksilacija s organskim spojevima kao katalizatorima

Fukuzumijev akridin ima široku primjenu u fotokatalitičkim reakcijama, pa i u onima reduktivne dekarboksilacije. Tako je, primjerice, osvjetljavanjem 3-fenilpropanske kiseline (**198**) u prisutnosti Fukuzumijevog akridina **200** i difenildisulfida (**201**) (slika 26) dobiven etilbenzen (**199**) u visokom iskorištenju (shema 60).²¹⁸ Ariloctene, α -hidroksi- i α -aminokiseline podliježu reduktivnoj fotodekarboksilaciji u prisutnosti istog katalizatora.²¹⁹

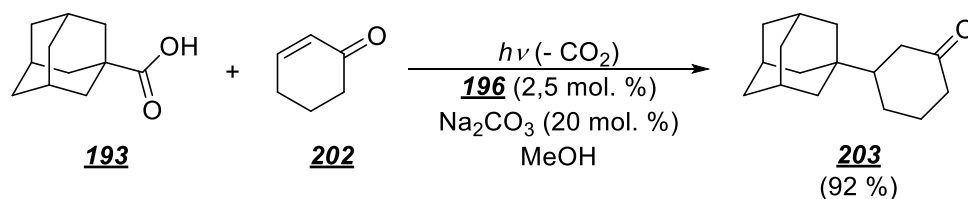


Shema 60. Fotodekarboksilacija 3-fenilpropanske kiseline (**198**).²¹⁸



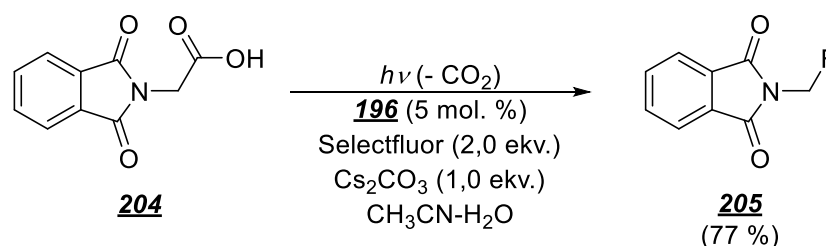
Slika 26. Fukuzumijev akridin **200** i disulfid **201** korišteni u fotodekarboksilaciji spoja **198**.²¹⁸

U prisutnosti katalizatora **196** ili **200** je također moguće fotokatalitičko nastajanje nove C-C veze. Primjerice, osvjetljavanjem smjese 1-adamantankarboksilne kiseline (**193**) i cikloheks-3-enona (**202**) u prisutnosti katalizatora **196** dobiven je 3-adamantilcikloheksanon (**203**) u visokom iskorištenju (shema 61).²²⁰ U prisutnosti **196** i paladijevog katalizatora je provedena i fotodekarboksilacijska acilacija azo- i azoksibenzena α -oksokarboksilnim kiselinama.²²¹

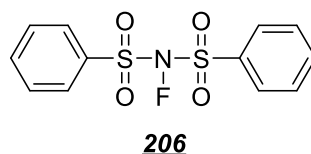


Shema 61. Fotodekarboksilacijska adicija kiseline **193** na cikloheksenon **202**.²²⁰

C-X (X = F, O, N) veze se također mogu stvarati fotokatalitičkom dekarboksilacijom u prisutnosti katalizatora **196** ili **200**. Poznata je, između ostalog, i sinteza *N*-(fluormetil)ftalimida (**205**) iz *N*-ftaloilglicina (**204**) fotodekarboksilacijskim fluoriranjem u prisutnosti katalizatora **196** i Selectfluora (**190**) s visokim iskorištenjem (shema 62).²²² Fotodekarboksilacijsko fluoriranje je moguće provesti i bez fotokatalizatora, a uz učinkovita sredstva za fluoriranje - spoj **190**²²³ ili *N*-fluorbenzensulfonimid (**206**).²²⁴ Fotodekarboksilacijskom hidroksilacijom karboksilnih kiselina u prisutnosti katalizatora **196** i O_2 su dobiveni odgovarajući alkoholi.²²⁵ Supstituirani hidrazini su dobiveni fotodekarboksilacijskom adicijom kiselina na azo spojeve u prisutnosti katalizatora **200**.²²⁶

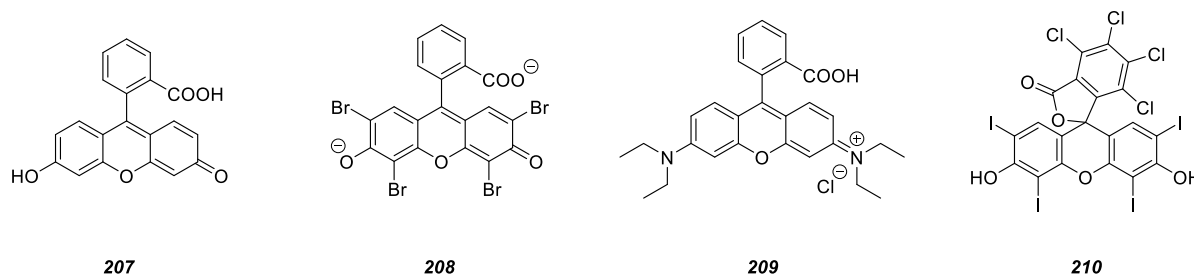


Shema 62. Fotodekarboksilacijsko fluoriranje *N*-ftaloilglicina (204).²²²

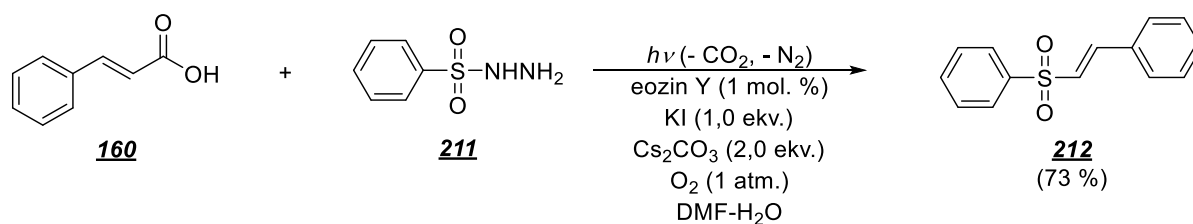


Slika 27. *N*-fluorbenzensulfonimid, reagens za fluoriranje.

Ksantenska organska bojila su također često korišteni organokatalizatori u reakcijama fotokemijske dekarboksilacije, a među njima se posebno ističu fluorescein (207), eozin Y (208), rodamin B (209) i bengalsko rozo (210) (slika 28). Bengalskim rozim je, primjerice, katalizirana fotodekarboksilacijska sinteza aziridina²²⁷ i 3-acilindola,²²⁸ dok je fluoresceinom katalizirano fotodekarboksilacijsko spajanje različitih *N*-arilglicina i acetona.²²⁹ Rodaminom B je katalizirana fotodekarboksilacijska acilacija i ekspanzija prstena vinilciklobutanola s α -oksokarboksilnim kiselinama.²³⁰ Kombinirano fotokatalitičko djelovanje eozina Y i paladijevog katalizatora je iskorišteno u fotodekarboksilacijskoj *o*-acilaciji acetanilida s α -oksokarboksilnim kiselinama,²³¹ a u prisutnosti samog eozina Y moguća je provedba fotodekarboksilacijske sulfonilacije nezasićenih kiselina sulfonilhidrazidima. Tako je osvjetljavanjem smjese cimetne kiseline (160) i benzensulfonhidrazida (211) u prisutnosti eozina Y dobiven produkt 212 u visokom iskorištenju (shema 63).²³²

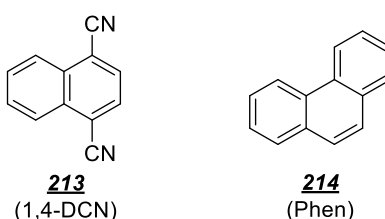


Slika 28. Ksantenska bojila korištena u fotokatalizi – fluorescein (207), eozin Y (208), rodamin B (209) i bengalsko rozo (210).

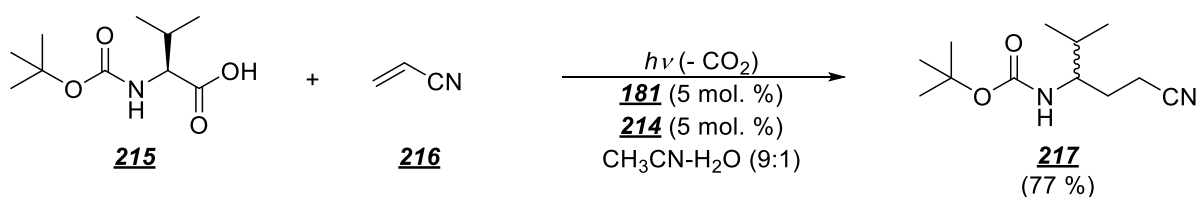


Shema 63. Fotodekarboksilacijska alkenilacija benzonsulfonhidrazida (**211**).²³²

Različite α -okso-, α -hidroksi- i α -aminokiseline podliježu fotodekarboksilacijskoj alkenilaciji u prisutnosti 9,10-dicijanoantracena kao fotokatalizatora.²³³ Za fotodekarboksilacijsku adiciju zaštićenih aminokiselina na alkene smanjene elektronske gustoće kao fotokatalizator korišten je 1,4-dicijanonaftalen (**213**) (slika 29).²³⁴ Moguće je i fotodekarboksilacijsko spajanje karboksilnih kiselina²³⁵ i alkohola²³⁶ s cijanoarenima. Vrlo često se za fotodekarboksilacije primjenjuje kombinacija 1,4-dicijanobenzena (**181**) i fenantrena (**214**) (slika 29), što je primijenjeno u sintezi α -supstituiranih α -aminoestera,²³⁷ sintezi γ -aminokiselina i makrocikličkih laktona,²³⁸ fotodekarboksilacijskoj ekspanziji makrocikličkih laktona u makrocikličke laktame i ketone²³⁹ i u fotodekarboksilacijskoj adiciji karboksilnih kiselina na alkene s manjkom elektrona. Osvjetljavanjem smjese *N*-Boc-L-valina (**215**) i akrilonitrila (**216**) u prisutnosti katalitičkih količina spojeva **181** i **214** dobiven je adukt **217** u visokom iskorištenju (shema 64),^{240,241} a za istu reakciju su korištena i druga otapala te areni i cijanoareni u svrhu istraživanja njihovog utjecaja na učinkovitost te reakcije.²⁴²

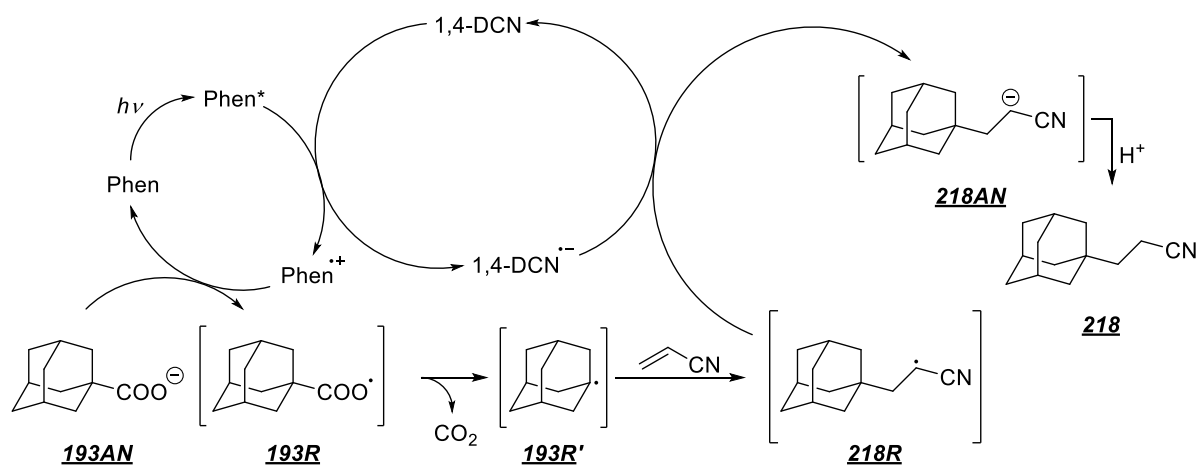


Slika 29. Fotokatalizator fenantren (**214**) i 1,4-dicijanonaftalen (**213**), često korišteni par spojeva u reakcijama fotodekarboksilacije.



Shema 64. Fotodekarboksilacijska adicija spoja **215** na akrilonitril (**216**).^{240,241}

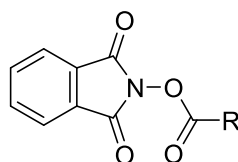
Mehanizam fotodekarboksilacijske adicije karboksilnih kiselina, među njima i spoja **193**, na akrilonitril (**216**) podrazumijeva pobuđivanje fenantrena (Phen, **214**) i prijenos elektrona s njega na 1,4-dicijanonaftalen (1,4-DCN, **213**). Nastali radikal-kation fenantrena prima elektron od karboksilata **193AN**, čime nastaje radikal **193R**. Dekarboksilacijom tog radikala i adicijom **193R'** na akrilonitril nastaje novi radikal **218R**, nakon čega dolazi do prijenosa elektrona s radikal-aniona 1,4-dicijanonaftalena i nastajanja aniona **218AN**. Protoniranjem tog aniona se dobije konačni produkt **218** (shema 65).²⁴¹



Shema 65. Mehanizam fotodekarboksilacijske adicije **193AN** na akrilonitril.²⁴¹

2.3.4. Fotodekarboksilacija *N*-(aciloksi)ftalimida

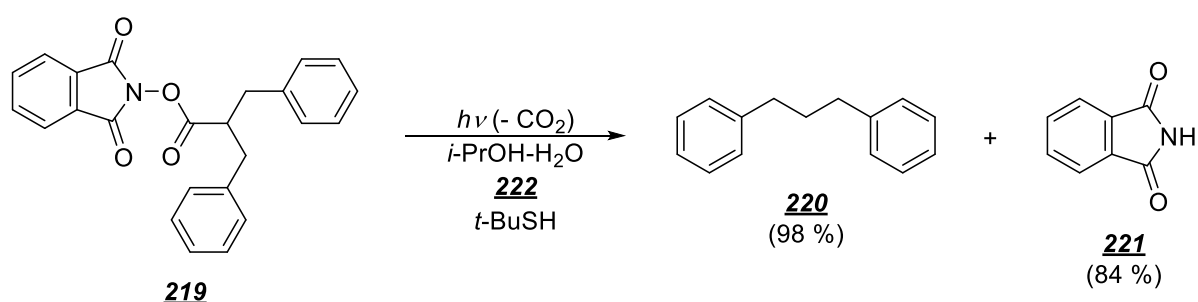
N-(aciloksi)ftalimidi su derivati ftalimida koji imaju izravno povezan ftalimidni kromofor s karboksilnom skupinom preko N-O veze (slika 30). Sintaza tih spojeva je jednostavna i podrazumijeva reakciju karboksilne kiseline s *N*-hidroksiftalimidom u prisutnosti reagensa za peptidno spajanje (npr. DCC). Spojevi su stabilni i lako se izoliraju.



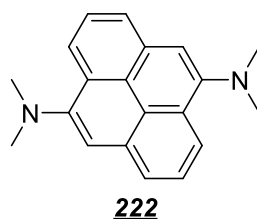
Slika 30. Opća struktura *N*-(aciloksi)ftalimida.

Istraživanje fotokemije *N*-(aciloksi)ftalimida postalo je intenzivnije od 1988. godine kada je pokazano da oni podliježu reduktivnoj fotodekarboksilaciji u alkane.²⁴³

Tako je iz spoja **219** dobiven 1,3-difenilpropan (**220**) u gotovo kvantitativnom iskorištenju, kao i ftalimid (**221**) u nešto nižem iskorištenju. Osvjetljavanje spoja **219** je provedeno u prisutnosti pirena **222** (slika 31) i *t*-butantiola u smjesi otapala *i*-PrOH-H₂O (shema 66), a spoj **222** služi kao fotosenzibilizator. Kvantni prinosi dekarboksilacije u smjesi THF-H₂O su relativno mali ($\Phi_R = 0,09-0,12$).²⁴³ Reduktivna fotodekarboksilacija je moguća i prilikom osvjetljavanja vidljivom svjetlosti u prisutnosti katalizatora kao što je Ru(bpy)₃Cl₂,²⁴⁴ a fotokatalizirana dekarboksilacija *N*-(aciloksi)ftalimida, kojom su dobiveni zaštićeni amini, predstavlja sigurnu alternativu Curtiusovoj pregradnji.²⁴⁵



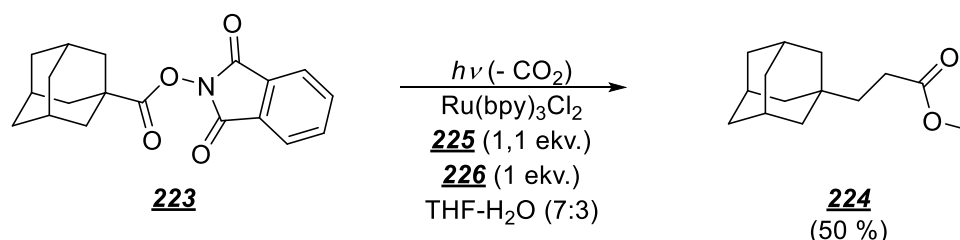
Shema 66. Fotodekarboksilacija *N*-(aciloksi)ftalimida **219**.²⁴³



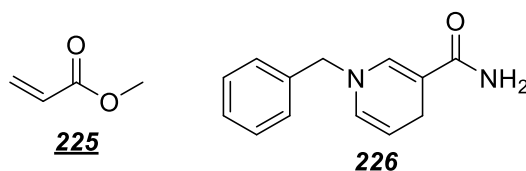
Slika 31. 1,6-bis(dimetilamino)piren, fotosenzibilizator korišten u fotokemijskoj dekarboksilaciji spoja **219**.²⁴³

N-(aciloksi)ftalimidi podliježu i fotodekarboksilacijskoj adiciji na alkene.²⁴⁶⁻²⁴⁸ Osvjetljavanjem ftalimida **223** u smjesi otapala THF-H₂O, uz mali suvišak metil-akrilata (**225**) i u prisutnosti Ru(bpy)₃Cl₂ te ekvimolarne količine nikotinamida **226** (slika 32) dobiven je produkt **224** u dobrom iskorištenju (shema 67).²⁴⁹ Metoksikarbonilni radikali, nastali osvjetljavanjem odgovarajućih metil-(*N*-ftalimidoil)oksalata, također podliježu fotodekarboksilacijskoj adiciji na alkene s elektron-akceptorskim supstituentima.²⁵⁰

Poznata je i fotodekarboksilacijska alkilacija *N*-heteroarena s *N*-(aciloksi)ftalimidima,^{251,252} kao i alkilacija alkenkarboksilnih kiselina s *N*-(aciloksi)ftalimidima, pri čemu se odvija dvostruka dekarboksilacija.²⁵³ Alkilacija²⁵⁴ i alkinilacija²⁵⁵ *N*-(aciloksi)ftalimida su moguće i uz organske fotokatalizatore.

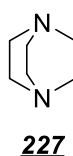


Shema 67. Fotodekarboksilacijska adicija spoja **223** na metil-akrilat (**225**).²⁴⁹

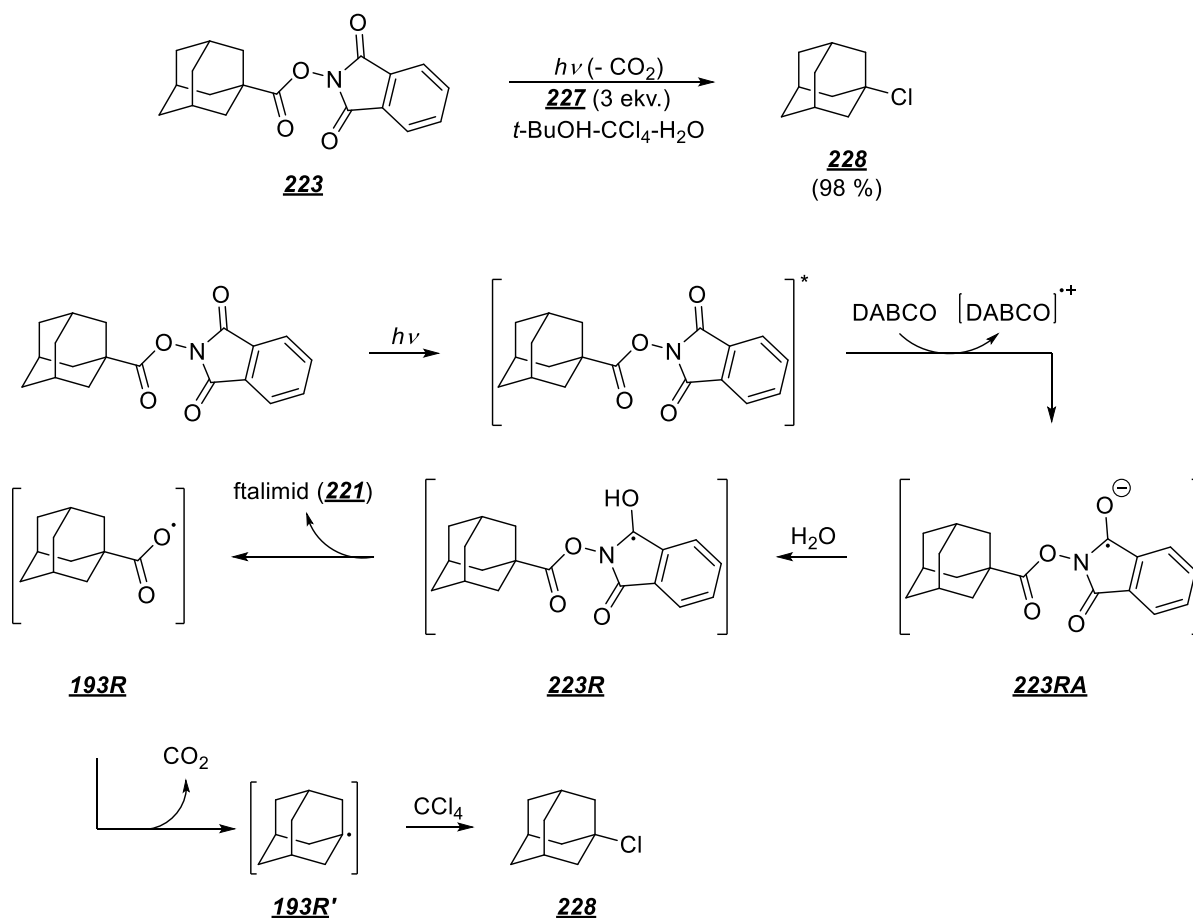


Slika 32. Metil-akrilat (**225**) i nikotinamid **226**, spojevi korišteni u fotodekarboksilacijskoj adiciji spoja **223** na **225**.²⁴⁹

Osvjetljavanjem spoja **223** u smjesi otapala *t*-BuOH-CCl₄-H₂O, uz suvišak 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktana (DABCO, **227**) (slika 33), dobiven je 1-kloradamantan (**228**) u izvrsnom iskorištenju (shema 68). Predloženi mehanizam te reakcije podrazumijeva pobuđivanje spoja **223** i prijenos elektrona sa spoja **227** na **223**, pri čemu nastaje radikal-anion **223RA** iz kojeg se protoniranjem dobije **223R**. Nastali radikal se cijepa na ftalimid i radikal **193R**, a **193R** dekarboksilacijom prelazi u **193R'**. Radikal **193R'** prelazi u klorid **228** uz CCl₄ kao izvor klora.²⁵⁶



Slika 33. 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan (DABCO).



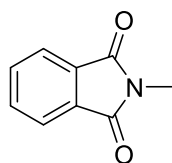
Shema 68. Mehanizam fotodekarboksilacijskog kloriranja spoja **223**.²⁵⁶

Fotoorganokatalitičkim dekarboksilacijskim fluoriranjem su iz alkankarboksilnih kiselina dobiveni fluoralkani,²²² a provedivo je fotodekarboksilacijsko stvaranje C-S^{257,258} i C-Se veze,^{259,260} kao i fotodekarboksilacijska cijanacija.^{261,262}

2.4. Fotodekarboksilacija ftalimidnih derivata

Ftalimidna skupina bez supstituenata je kromofor s dvije karakteristične UV-Vis apsorpcijske vrpce ($\lambda_{\text{max},1} \approx 220 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{max},2} \approx 295 \text{ nm}$). Uz prikladne supstituente na benzenskoj jezgri, UV-Vis apsorpcija se mijenja.^{263,264} Fotokemiju ftalimidnih derivata ponajprije karakteriziraju reakcije iz tripletnog pobuđenog stanja, budući da je kod većine *N*-alkilnih derivata populacija tripletnog pobuđenog stanja međusustavnim križanjem učinkovita ($\Phi_{\text{ISC}} = 0,5\text{-}1$) i vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja znatno dulje od onog singletnog pobuđenog stanja,²⁰ među ostalim, i za *N*-metilftalimid (**229**) (slika 34, tablica 5).²⁶⁵

Ftalimidi su u pobuđenom stanju, bilo singletnom ili tripletnom, jaka oksidacijska sredstva, i u prisutnosti elektron-donorskih skupina (primjerice, karboksilata) podliježu fotoinduciranom prijenosu elektrona.⁸

**229**

Slika 34. *N*-metilftalimid, najjednostavniji *N*-alkilftalimid.

Tablica 5. Fotofizička svojstva *N*-metilftalimida u CH₃CN.²⁶⁵

τ_s / ns ^a	Φ_F ^b	k_F / s ⁻¹ ^c	τ_t / s ^d	Φ_{ISC} ^{e,g}	k_{ISC} / s ⁻¹ ^{f,g}
0,185	0,0008	4×10^6	0,8	0,7	$3,9 \times 10^9$

^a Vrijeme života singletnog pobuđenog stanja.

^b Kvantni prinos fluorescencije.

^c Konstanta brzine fluorescencije.

^d Vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja pri 77 K.

^e Kvantni prinos međusustavnog križanja.

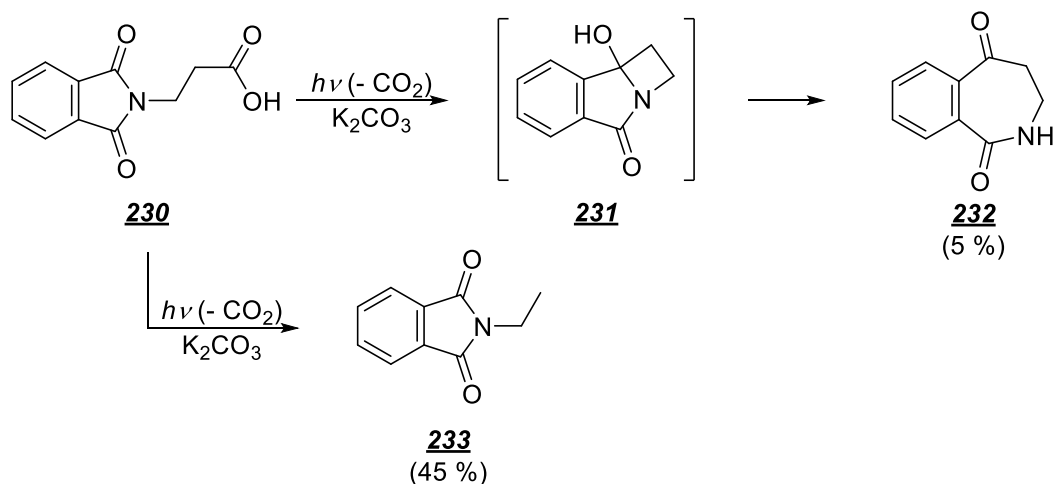
^f Konstanta brzine međusustavnog križanja.

^g Otopina *N*-metilftalimida u smjesi otapala butil-acetat–butanonitril (1:19).

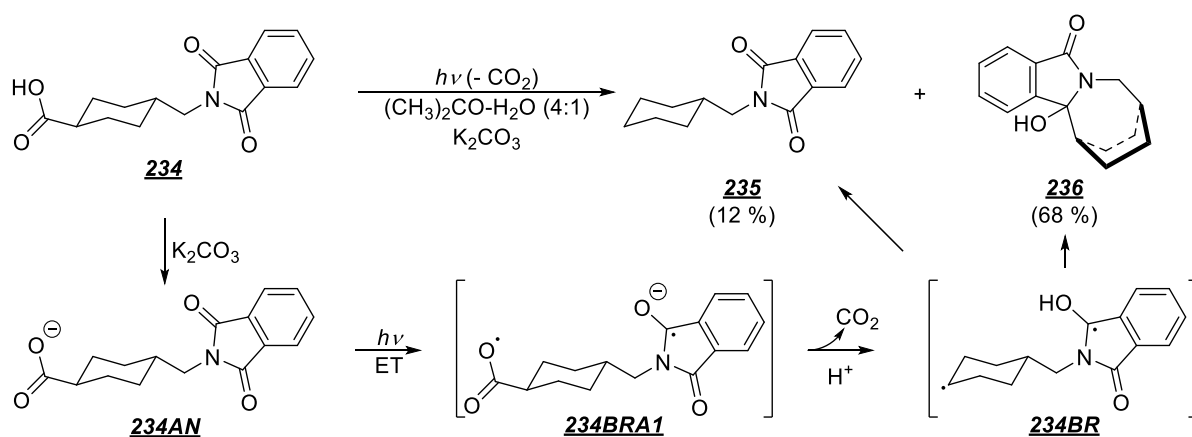
2.4.1. Fotodekarboksilacijska ciklizacija *N*-alkil- i *N*-arilftalimidnih derivata

Za ω -ftalimidoalkankarboksilne kiseline s duljim alkilnim lancem karakteristična je fotodekarboksilacijska ciklizacija. Dok je osvjetljavanjem *N*-ftaloilglicina (**204**) u prisutnosti baze dobiven samo jednostavan dekarboksilacijski produkt - spoj **229**, osvjetljavanjem 3-(*N*-ftalimido)propanske kiseline (**230**) u prisutnosti baze dobiven je, osim *N*-etilftalimida (**233**), i benzazepin-1,5-dion (**232**), ciklički produkt nastao naknadnom pregradnjom azetidinola **231** (shema 69).²⁶⁶ Ciklizacija je moguća i s rigidnijom poveznicom - osvjetljavanjem ftalimidnog derivata **234** u prisutnosti baze dobiveni su (*N*-ftalimidometil)cikloheksan (**235**) i policiklički produkt **236** (shema 70). Fotodekarboksilacija je učinkovitija ($\Phi_R = 0,3$) u neutralnom i lužnatom vodenom mediju u odnosu na kisel medij, što je potvrđeno vremenski razlučenom UV-Vis spektroskopijom i konduktometrijom.^{267,268} Mehanizam fotodekarboksilacije spoja **234** (deprotonirani oblik **234AN**) uključuje pobuđivanje ftalimidnog kromofora i prijenos elektrona s karboksilata na ftalimid (nastaje biradikal-anion **234BRA1**), nakon čega dolazi do dekarboksilacije i, nakon protoniranja, nastajanja biradikala **234BR**.

Biradikal **234BR** prelazi u jednostavni dekarboksilacijski produkt **235** ili rekombinacijom radikala u policiklički produkt **236**.^{267,268}

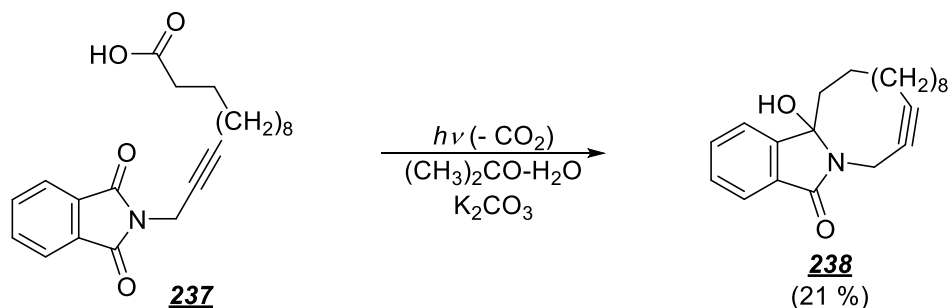


Shema 69. Fotodekarboksilacija 3-(N-ftalimido)propanske kiseline (**230**).²⁶⁶



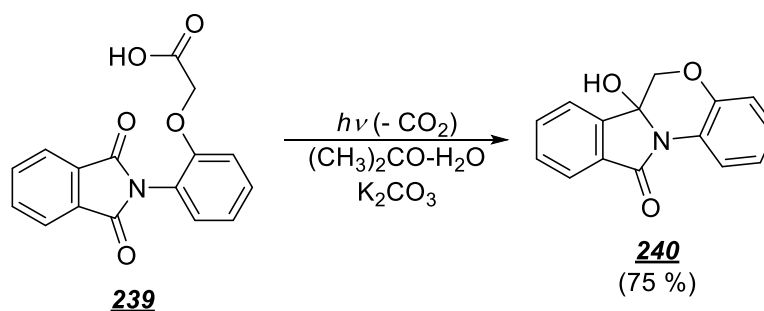
Shema 70. Mehanizam fotodekarboksilacije ftalimidnog derivata **234**.^{267,268}

Osvjetljavanjem ω -ftalimidoalkinkarboksilnih kiselina s kraćim alkinskim lancem u prisutnosti baze favorizirano je nastajanje jednostavnih dekarboksilacijskih produkata i ne dolazi do ciklizacije.^{269,270} U slučaju osvjetljavanja ω -ftalimidoalkinkarboksilnih kiselina s duljim alkinskim lancem, kao što je spoj **237**, favorizirano je nastajanje cikličkih produkata (spoj **238** - jedini fotoprodukt, shema 71).^{269,270}



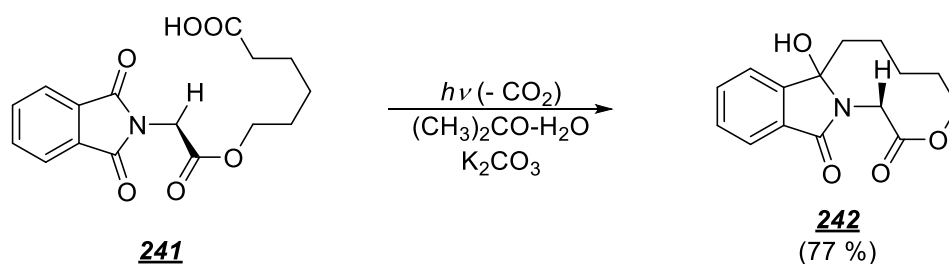
Shema 71. Fotodekarboksilacijska ciklizacija ftalimidnog derivata **237**.^{269,270}

Poznate su i fotodekarboksilacijske ciklizacije ω -ftalimido-*o*-fenoksikarboksilnih kiselina, pa tako ftalimid **239** osvjetljavanjem prelazi u fuzionirani morfolinski derivat **240** u visokom iskorištenju (shema 72).²⁷¹ Srodne ω -ftalimido-*p*-fenoksikarboksilne kiseline²⁷² i ω -ftalimido-*m*-fenoksikarboksilne kiseline, kao i ftalimidokateholkarboksilne kiseline, također podliježu fotodekarboksilacijskoj ciklizaciji.²⁷³

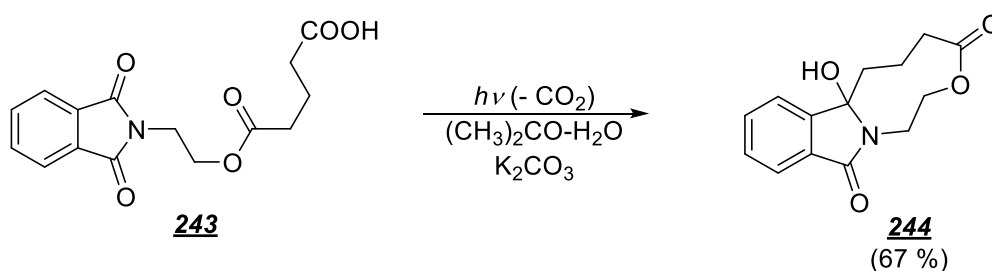


Shema 72. Fotodekarboksilacijska ciklizacija fenoksiotene kiseline **239**.²⁷¹

Fotodekarboksilacijskom ciklizacijom je moguća sinteza makrocikličkih spojeva.²⁷⁴ Osvjetljavanjem konjugata *N*-ftaloil- α -aminokiselina i ω -hidroksikarboksilnih kiselina, poput spoja **241** (shema 73), dobiveni su makrociklički laktoni u visokom iskorištenju (spoj **242**).²⁷⁴ Makrolaktoni su dobiveni u visokom iskorištenju i iz konjugata *N*-ftaloil- β -aminoalkohola i 1,*n*-dikarboksilnih kiselina, poput spoja **243**, osvjetljavanjem kojeg je dobiven makrolakton **244** (shema 74).²⁶⁶ Poput priprave makrocikličkih laktona, moguća je i sinteza makrocikličkih amina i polietera.²⁶⁶

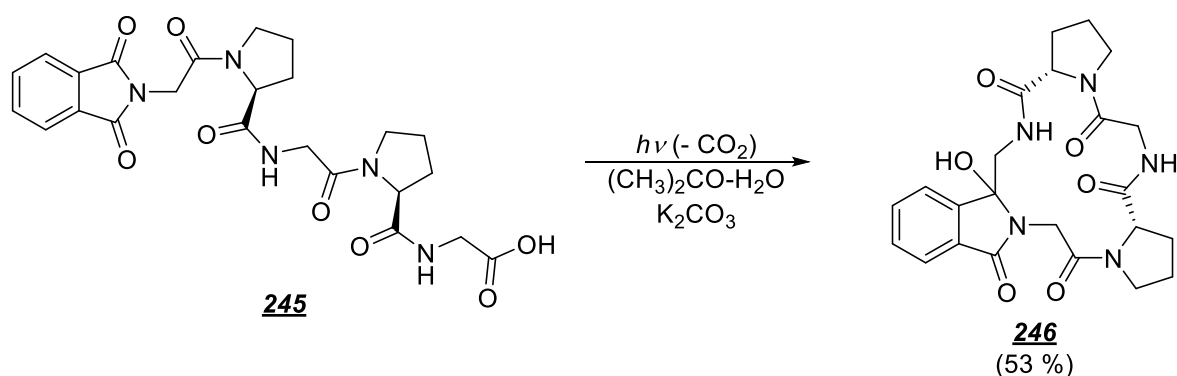


Shema 73. Fotodekarboksilacijska ciklizacija ftalimidnog derivata **241**.²⁷⁴



Shema 74. Fotodekarboksilacijska ciklizacija ftalimidnog derivata **243**.²⁶⁶

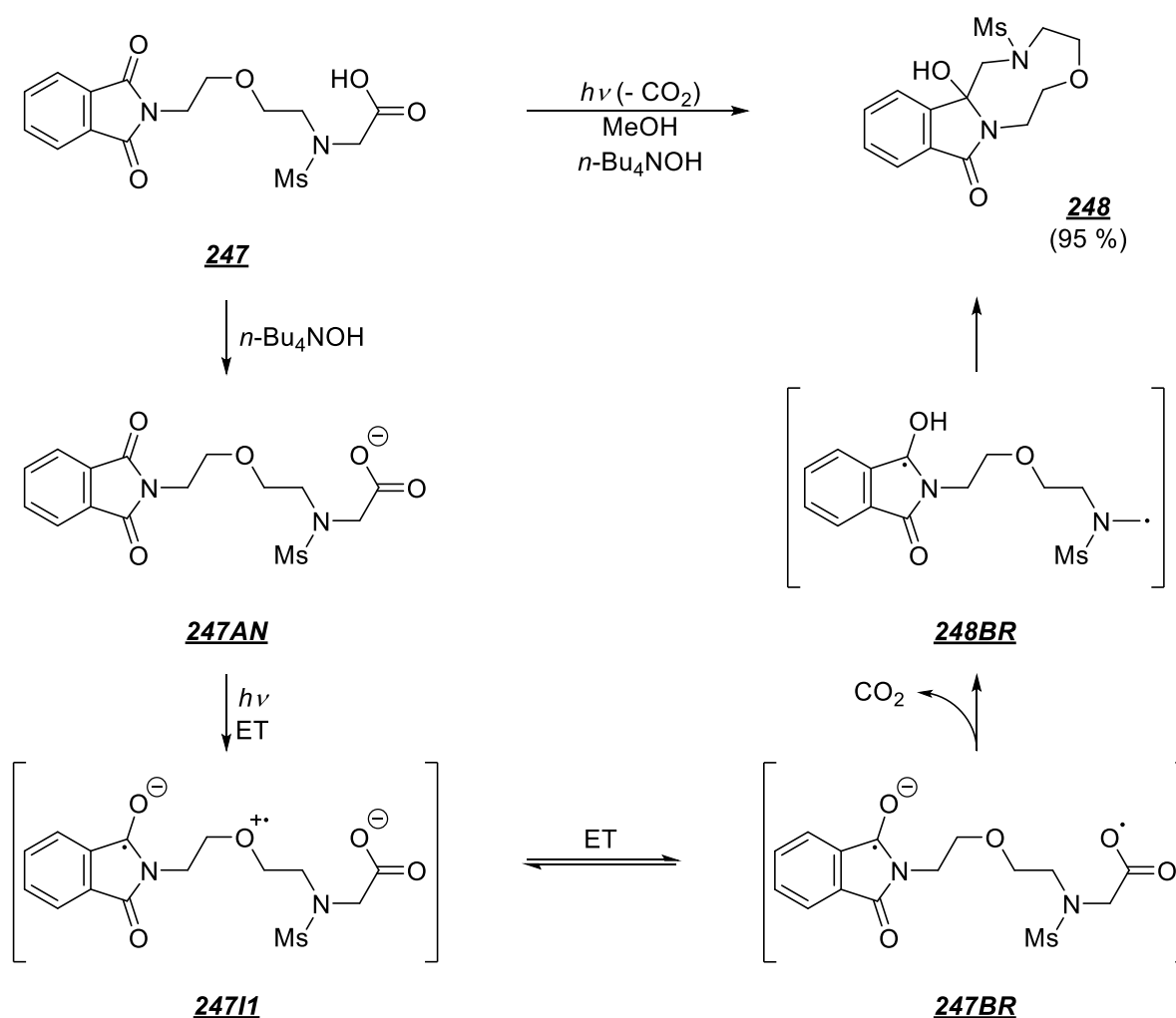
Fotodekarboksilacija *N*-ftaloilpeptida predstavlja elegantan put za dobivanje cikličkih peptida.^{275,276} Osvjetljavanjem *N*-ftaloilpentapeptida **245** dobiven je ciklički pentapeptid **246** u umjerenom iskorištenju (shema 75).²⁷⁷ Ciklopeptidi i drugi makrociklički spojevi mogu se dobiti i osvjetljavanjem ftalimidnih derivata s trimetilsililnom skupinom - dobrom odlazećom skupinom u fotokemijskim reakcijama.^{278,279}



Shema 75. Fotodekarboksilacijska ciklizacija pentapeptida **245**.²⁷⁷

Zanimljive su i fotodekarboksilacije ftalimidnih derivata koji imaju više donora elektrona u molekuli, tj. gdje je moguće nastajanje više ET stanja koja su u ravnoteži.²⁷⁹

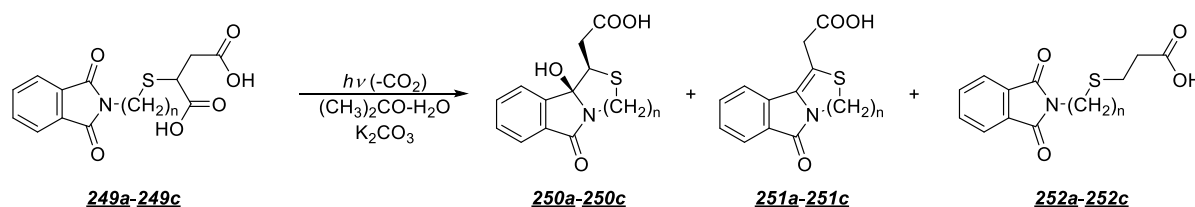
Osvjetljavanjem spoja **247** u prisutnosti baze dobiven je ciklički produkt **248** u visokom iskorištenju, pri čemu kod **247AN** najprije dolazi do prijenosa elektrona s kisikovog atoma na ftalimidni kromofor i nastajanja međuprodukta **247I1**. Iz **247I1**, nakon prijenosa elektrona s dušikovog na kisikov atom, a zatim i s karboksilatnog kisikovog atoma na dušikov atom, nastaje biradikal **247BR**. Dekarboksilacijom **247BR** nastaje biradikal **248BR**, a rekombinacijom radikala nastaje produkt **248** (shema 76).²⁷⁹



Shema 76. Mehanizam fotodekarboksilacije ftalimidnog derivata **247**.²⁷⁹

Osvjetljavanjem derivata merkaptosukcinske kiseline **249a-249c** u prisutnosti baze dolazi do eliminacije CO_2 samo s atoma ugljika u α -položaju do elektron-donorskog atoma sumpora, ali ne i s atoma ugljika u β -položaju.

Dobiveni su ciklički produkti **250a** i **250c**, a nastajanje alkena **251b** je posljedica dehidratacije primarnog produkta **250b** prilikom kisele obrade reakcije. Također nastaju i dekarboksilacijski produkti **252a-252c** u različitim iskorištenjima (shema 77, tablica 6).²⁸⁰

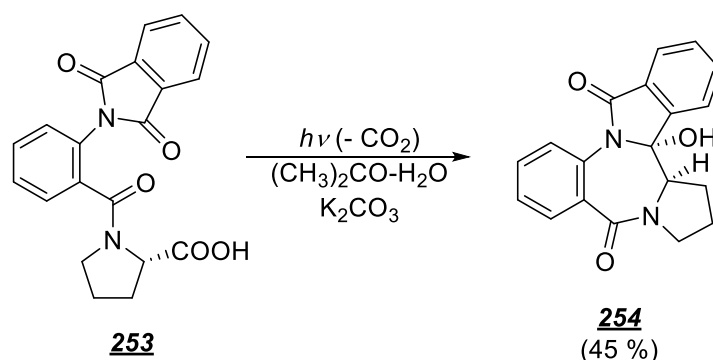


Shema 77. Fotodekarboksilacija dikarboksilnih kiselina **249a-249c**.²⁸⁰

Tablica 6. Iskorištenja fotoprodukata dobivenih osvijetljavanjem spojeva **249a-249c**.²⁸⁰

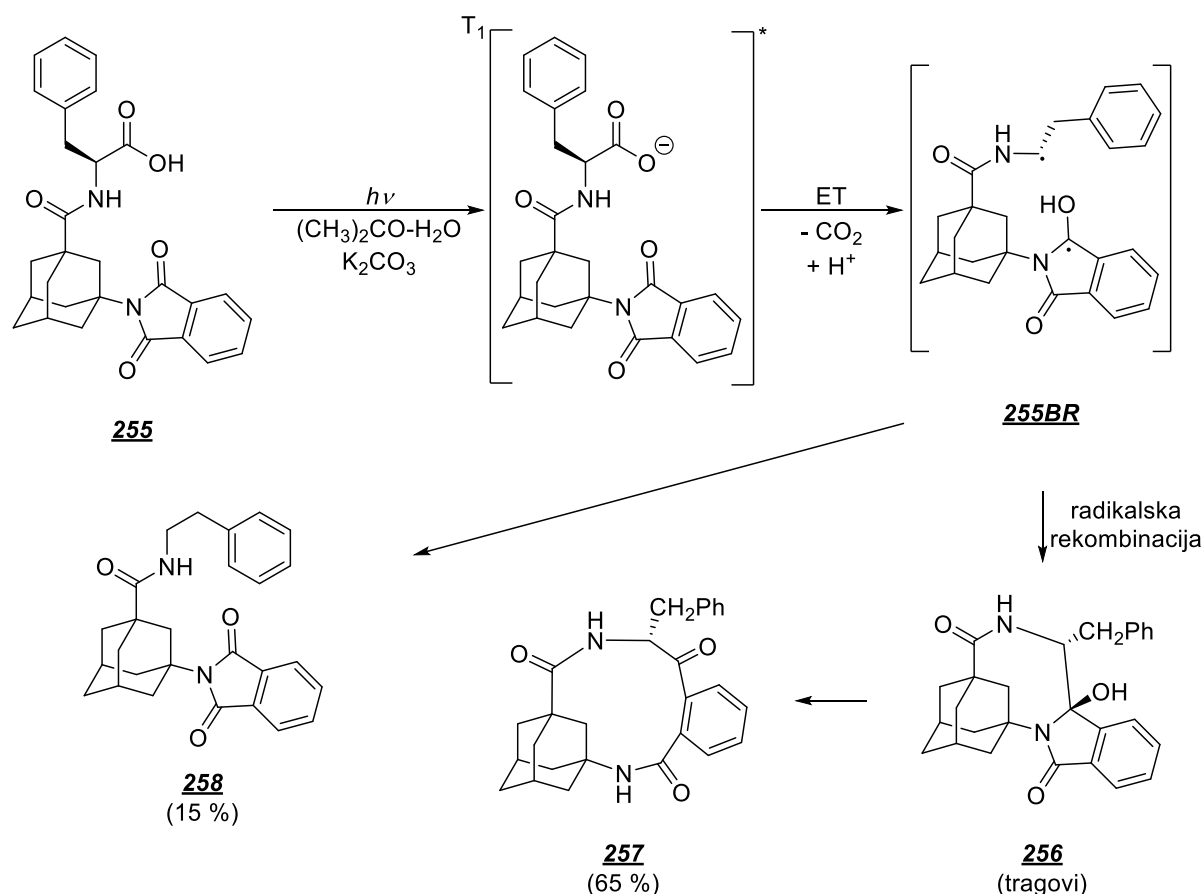
Reaktant	n	Iskorištenja fotoprodukata / %		
		250	251	252
249a	1	76	-	tragovi
249b	2	-	39	41
249c	3	57	-	28

Posebno zanimljive fotodekarboksilacijske ciklizacije su one u kojima do izražaja dolazi memorija kiralnosti, tj. ciklizacije u kojima se iz kiralnog reaktanta preko reaktivnog međuprodukta (koji nema isti element kiralnosti) dobiju kiralan produkt ili produkti.²⁸¹⁻²⁸³ Enantioselektivnost je, među ostalim, opažena prilikom sinteze derivata 1,4-benzodiazepina^{284,285} i benzopirolizidina.²⁷⁴ Tako je iz prolina **253** dobiven benzodiazepin **254** u dobrom iskorištenju (shema 78) i s visokim enantiomernim viškom (ev = 86 %).²⁸⁴



Shema 78. Enantioselektivna fotodekarboksilacijska ciklizacija ftalimida **253**.²⁸⁴

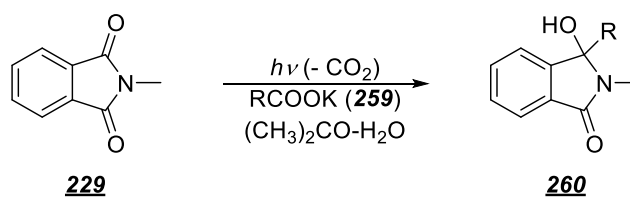
Osvjetljavanjem adamantanskog derivata (*S*)-fenilalanina **255** dobiven je kiralni laktam **257** u dobrom iskorištenju i s izvrsnom enantioselektivnošću ($ev > 99\%$) i u manjoj mjeri dekarboksilirani produkt **258**. U tragovima je dobiven i primarni ciklički produkt **256** koji ekspanzijom prstena prelazi u **257** (shema 79).²⁸⁶ Visoka enantioselektivnost je posljedica aksijalne kiralnosti nastalog biradikala **255BR**.



Shema 79. Mehanizam enantioselektivne fotodekarboksilacijske ciklizacije dipeptida **255**.²⁸⁶

2.4.2. Intermolekulska fotodekarboksilacijska adicija na *N*-alkil- i *N*-arilftalimidne derivate

Ftalimidni derivati podliježu i intermolekularnoj fotodekarboksilacijskoj adiciji. Osvjetljavanjem smjese alkankarboksilata (**259**) i *N*-metilftalimida (**229**) dobiveni su adukti **260** u različitim iskorištenjima (shema 80, tablica 7).²⁸⁷ Na isti način se odvija adicija kalijevih soli ω -arilalkankarboksilnih kiselina na ftalimidne derivate.²⁸⁸

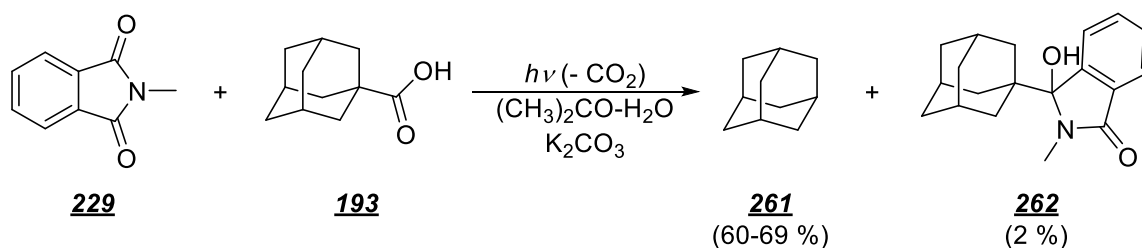


Shema 80. Fotodekarboksilacijska adicija karboksilata 259 na *N*-metilftalimid (229).²⁸⁷

Tablica 7. Iskorištenja adicije karboksilata 259 na *N*-metilftalimid (229).²⁸⁷

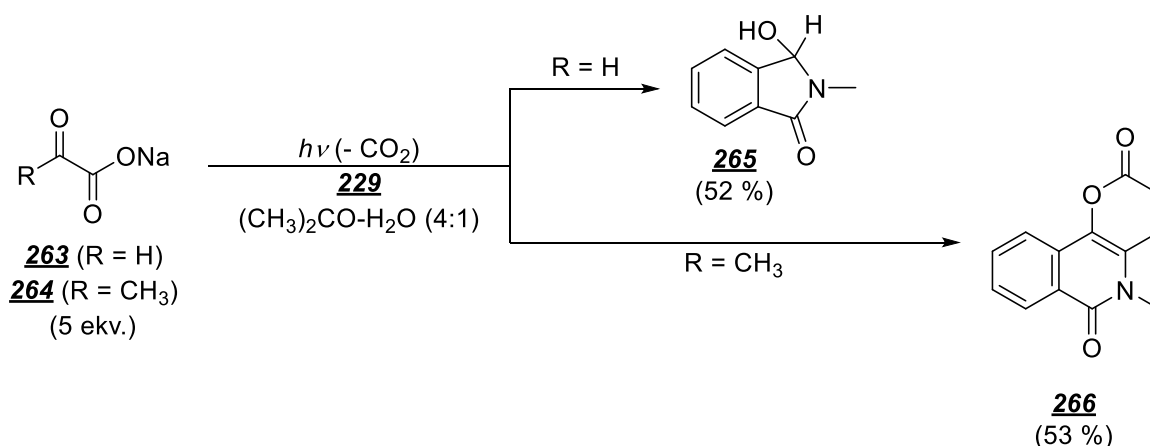
R	Iskorištenje / %
Me	38
Et	88
<i>i</i> -Pr	86
Bn	88
<i>t</i> -Bu	57
H	62
Ph	0

Ne podliježu svi alkankarboksilati fotodekarboksilacijskim adicijama na ftalimidne derivate. Na primjer, osvjetljavanjem smjese 1-adamantankarboksilne kiseline (193) i spoja 229 u prisutnosti baze odvija se praktički samo jednostavna dekarboksilacija uz nastajanje adamantana (261), a adukt 262 je opažen samo u tragovima (shema 81).²⁸⁹



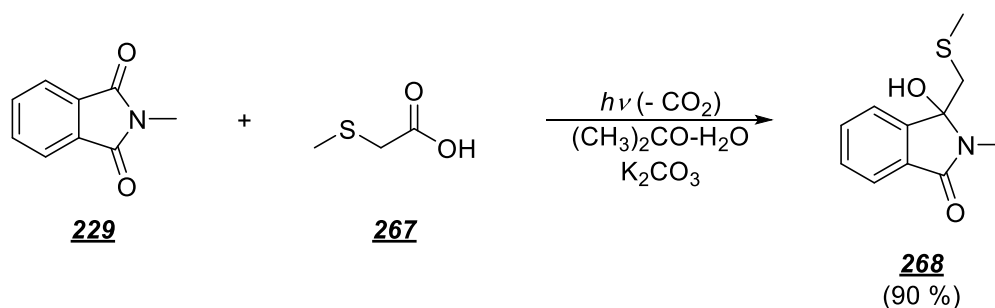
Shema 81. Neučinkovita fotodekarboksilacijska adicija kiseline 193 na ftalimid 229.²⁸⁹

Na *N*-metilftalimid se mogu fotodekarboksilacijski adirati i α -oksokarboksilati.²⁸⁷ Međutim, ovisno o strukturi α -oksokarboksilata, moguća je i ekspanzija prstena i/ili acilacija. Tako je osvjetljavanjem smjese *N*-metilftalimida (229) i natrijevog glioksilata (263) dobiven isključivo adukt 265, dok je osvjetljavanjem smjese spoja 229 i natrijevog piruvata (264) dobiven produkt ekspanzije ftalimidnog prstena 266 (shema 82).²⁹⁰



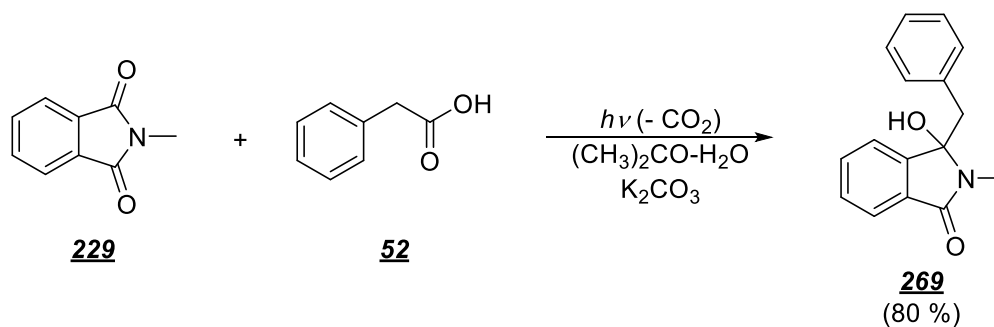
Shema 82. Fotokemijske reakcije *N*-metilftalimida (**229**) s različitim α -oksokarboksilatima.²⁹⁰

Alkankarboksilati sa sumporovim ili kisikovim atomom u alkilnom lancu, kao što su α -tioalkil-, α -oksoalkil- i β -oksoalkil-supstituirani karboksilati, podliježu fotodekarboksilacijskoj adiciji na *N*-metilftalimid. Osvjetljavanjem smjese spoja **229** i 2-(metiltio)octene kiseline (**267**) u prisutnosti baze dobiven je adukt **268** u visokom iskorištenju (shema 83).²⁹¹



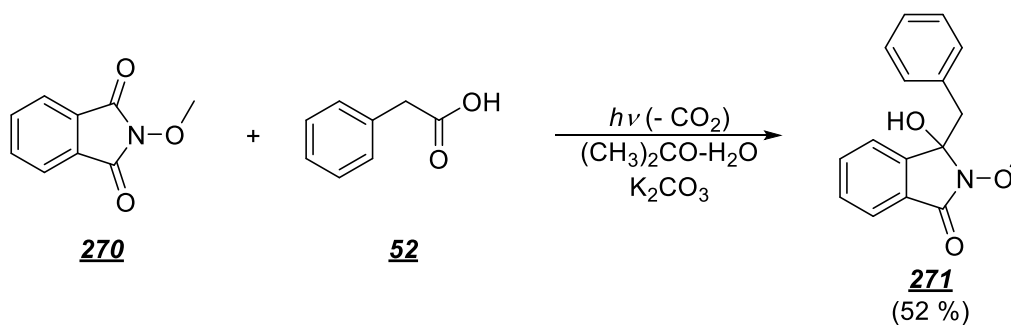
Shema 83. Fotodekarboksilacijska adicija kiseline **267** na ftalimid **229**.²⁹¹

Fotodekarboksilacijskom adicijom fenilacetata na ftalimidne derivate dobiveni su benzilirani hidroksiftalimidini, pa je tako i spoj **269** dobiven u visokom iskorištenju osvjetljavanjem smjese *N*-metilftalimida i feniloctene kiseline (**52**) u prisutnosti baze (shema 84).²⁹² Isti ishod ove reakcije opažen je, čak i uz veće iskorištenje, i u protočnim mikroreaktorima sa ili bez benzofenonskih senzibilizatora tripletnog pobuđenog stanja.²⁹³⁻²⁹⁵ Arilmetilacija ftalimida otvara put prema sintezi 3-arilmetilenizindolin-1-ona²⁹⁶ i aristolaktama,²⁹⁷ a za obje klase navedenih spojeva je poznato da su biološki aktivne.



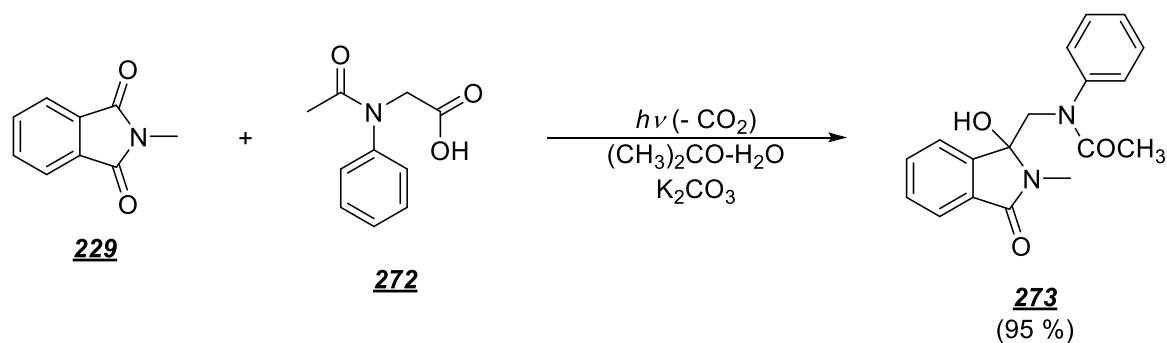
Shema 84. Adicija fenilactene kiseline (**52**) na *N*-metilftalimid (**229**).²⁹²

Nadalje, poznate su i fotodekarboksilacijske adicije fenoksiacetata na *N*-metilftalimid.²⁹⁸ Vrijedi spomenuti i fotodekarboksilacijske benzilacije *N*-metoksiftalimida (**270**), pri čemu ni u jednoj provedenoj reakciji nije opažena demetoksilacija. Osvjetljavanjem smjese spoja **270** i fenilactene kiseline (**52**) u prisutnosti baze dobiven je adukt **271** u umjerenom iskorištenju (shema 85).²⁹⁹



Shema 85. Adicija fenilactene kiseline (**52**) na *N*-metoksiftalimid (**270**).²⁹⁹

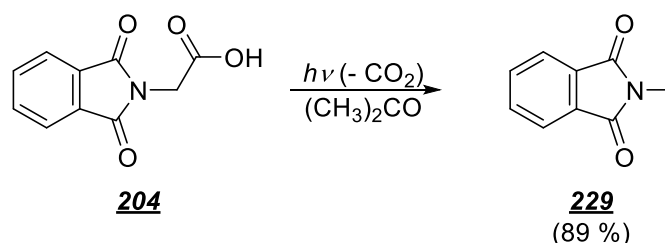
Za razliku od soli *N,N*-dimetil- α -aminokiselina, iz kojih su u istim uvjetima osvjetljavanja dobiveni fotoredukcijski produkti i produkti adicije acetona na *N*-metilftalimid,³⁰⁰ soli *N*-acil- α -aminokiselina su podložne fotodekarboksilacijskoj adiciji na *N*-metilftalimid. Tako je osvjetljavanjem smjese spoja **229** i *N*-zaštićenog glicina **272** dobiven adukt **273** u visokom iskorištenju (shema 86).³⁰⁰



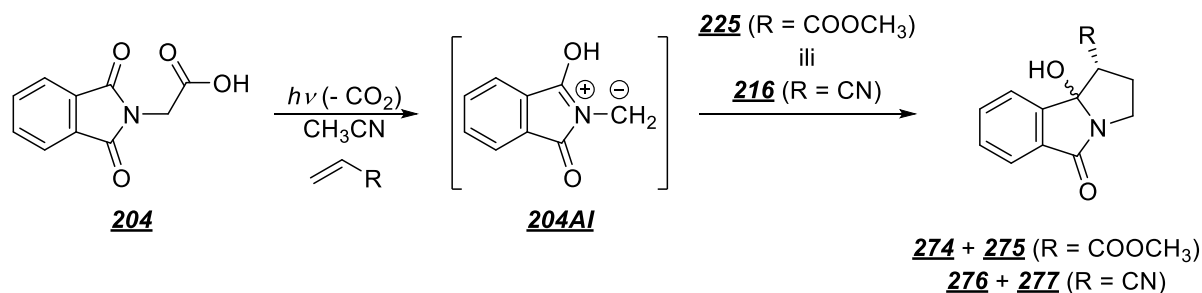
Shema 86. Fotodekarboksilacijska adicija derivata glicina 272 na *N*-metilftalimid (229).³⁰⁰

2.4.3. Fotodekarboksilacija *N*-ftaloil- α -aminokiselina

Fotodekarboksilacija ftalimidnih derivata α -aminokiselina predstavlja elegantan put za uklanjanje karboksilne skupine, među ostalim, u svrhu sinteze α -deuteroamina.³⁰¹ Osvjetljavanjem najjednostavnijeg derivata - *N*-ftaloilglicina (204) - dobiven je *N*-metilftalimid (229) u visokom iskorištenju (shema 87).³⁰² U mehanizmu fotodekarboksilacije spoja 204 je pretpostavljen nastanak azometin-ilida 204AI jer su prilikom osvjetljavanja smjese *N*-ftaloilglicina i različitih dipolarofila u CH_3CN , poput metil-akrilata (225) ili akrilonitrila (216), pored spoja 229 dobiveni i produkti dipolarne cikloadicije 274 i 275, odnosno 276 i 277 (shema 88).³⁰³

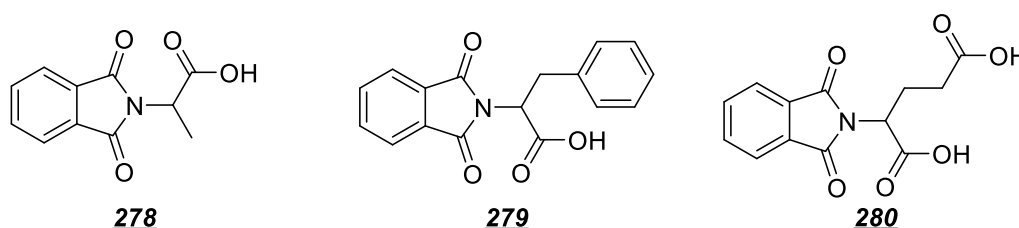


Shema 87. Fotodekarboksilacija *N*-ftaloilglicina (204).³⁰²



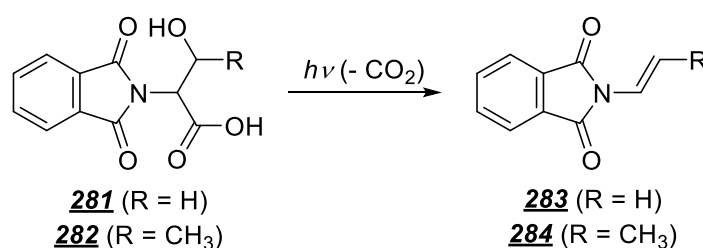
Shema 88. Fotodekarboksilacijska dipolarna cikloadicija spoja 204.³⁰³

Laserskom pulsnom fotolizom spoja **204** opažen je tranzijent s apsorpcijom na 345 i 392 nm, što je pripisano upravo međuproduktu **204AI**. Konstanta brzine bimolekularne reakcije **204AI** sa spojem **225** iznosi $2,7 \times 10^7 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$.³⁰⁴ U fotodekarboksilaciji spoja **204** značajnu ulogu ima i jaka vodikova veza između ftalimidnog karbonilnog kisikovog atoma i karboksilnog vodikovog atoma budući da potpomaže prijenos protona u pobuđenom stanju s karboksilne na karbonilnu skupinu ftalimidnog kromofora.^{305,306} Poput *N*-ftaloilglicina, i *N*-ftaloilalanin (**278**), *N*-ftaloilfenilalanin (**279**)³⁰³ i *N*-ftaloilglutaminska kiselina (**280**)³⁰⁷ daju odgovarajuće azometin-ilide koji reagiraju s akrilonitrilom ili metilakrilatom (slika 35).

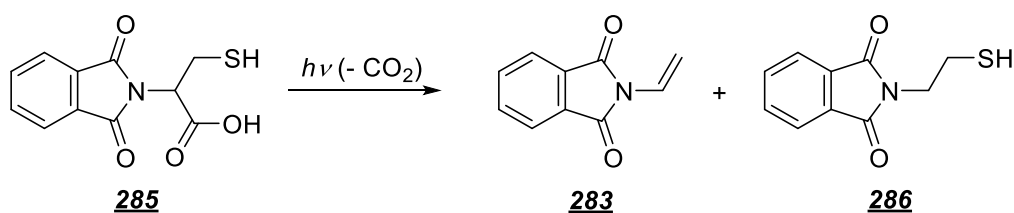


Slika 35. *N*-ftaloilalanin (**278**), -fenilalanin (**279**) i -glutaminska kiselina (**280**), *N*-ftaloil- α -aminokiseline podložne fotodekarboksilaciji uz nastajanje azometin-ilida.

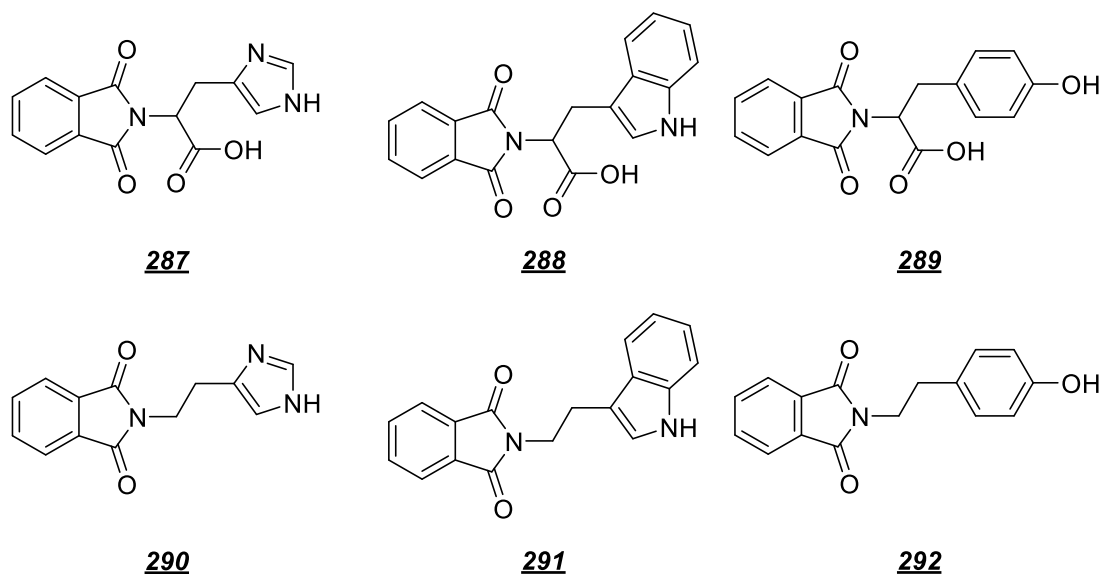
Osvjetljavanjem *N*-ftaloilserina (**281**)^{302,307,308} ili *N*-ftaloiltreonina (**282**)^{307,308} dobiven je vinilni derivat **283** ili **284**,³⁰⁹ premda nastaju i drugi produkti, ovisno o uvjetima fotoreakcije (shema 89). Također, spoj **283** je dobiven osvjetljavanjem *N*-ftaloilcisteina (**285**), kao i jednostavan dekarboksilirani spoj **286** (shema 90).³¹⁰ Osvjetljavanjem *N*-ftaloilhistidina (**287**) dobiveni su *N*-ftaloilhistamin (**290**) i ftalimid (**221**). Iz *N*-ftaloiltriptofana (**288**) su, u prisutnosti 2,4,6-trifenilpirilij-tetrafluorborata (senzibilizator intermolekulskog fotoinduciranog prijenosa elektrona, **293**, slika 37), dobiveni spoj **221** i *N*-ftaloiltriptamin (**291**). Iz *N*-ftaloiltirozina (**289**) dobiven je isključivo *N*-ftaloiltiramin (**292**) (slika 36).³¹¹



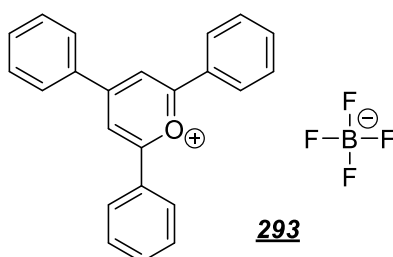
Shema 89. Fotodekarboksilacija *N*-ftaloilserina (**281**) i *N*-ftaloiltreonina (**282**).^{307,308}



Shema 90. Fotodekarboksilacija *N*-ftaloilcisteina (**285**).³¹⁰



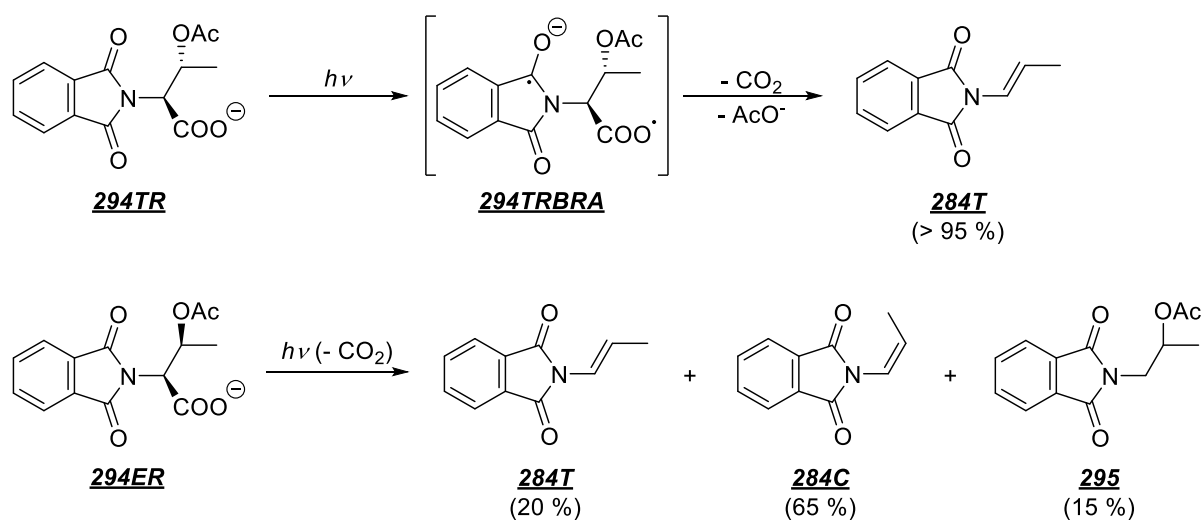
Slika 36. *N*-ftaloilhistidin (**287**), -triptofan (**288**) i -tirozin (**289**) te njihovi odgovarajući jednostavni fotodekarboksilacijski produkti **290-292**.³¹¹



Slika 37. Piriljeva sol **293**, senzibilizator intermolekulskog PET-a.³¹¹

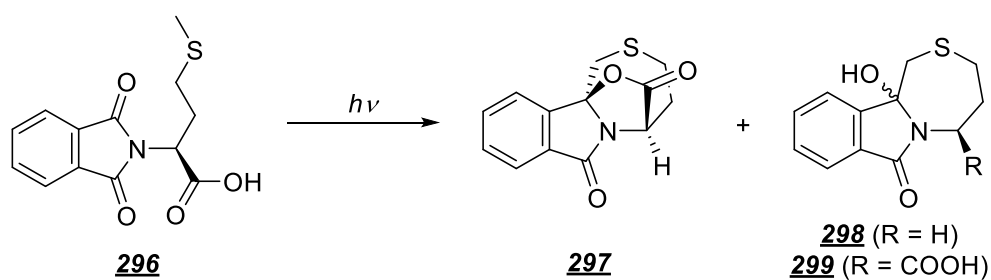
Ftalimidi imaju primjenu i u području fotouklonjivih zaštitnih skupina. Primjer uvedene kiralnosti u fotouklonjive zaštitne skupine je fotodekarboksilaciji podložan *C*-acetilirani *N*-ftaloiltreonin **294**. Osvjetljavanjem *treo*-izomera **294TR** nastaje isključio *trans*-alken **284T**, dok osvjetljavanjem *eritro*-izomera **294ER** nastaje smjesa alkena **284T** i **284C**, kao i jednostavan dekarboksilacijski produkt **295** (shema 91).³⁰⁹

U oba slučaja dolazi do fotoinduciranog prijenosa elektrona s karboksilatne na ftalimidnu skupinu i nastajanja biradikal-aniona. Međutim, acetatna skupina i karboksilni radikal kod *treo*-izomera su međusobno u antiperiplanarnom položaju, zbog čega je eliminacija acetatne skupine E2 mehanizmom brža, te nastaje samo *trans*-alken **284T**. Kod *eritro*-izomera nastaje karbanion koji podliježe E1cb eliminaciji ili protoniranju (nastajanje spoja **295**).³⁰⁹



Shema 91. Fotodekarboksilacija izomera treoninskog derivata **294**.³⁰⁹

Moguća je i kompeticija fotoinduciranog prijenosa elektrona s karboksilne skupine i neke druge elektron-donorske skupine na ftalimidni kromofor. Osvjetljavanjem *N*-ftaloilmetionina (**296**) dobiveni su lakton **297** i ciklički spojevi **298** i **299**, pri čemu je spoj **297** većinski produkt (shema 92).³¹² Nastajanje laktona **297** je posljedica prijenosa elektrona s atoma sumpora na ftalimidni kromofor i nukleofilne reakcije ftalimidnog radikal-aniona s karboksilnom skupinom te gubitka protona i radikalske rekombinacije.³¹²



Shema 92. Fotokemija *N*-ftaloilmetionina (**296**).³¹²

Ovim literaturnim pregledom je dan uvid u važnost izučavanja reakcija fotodekarboksilacije, prije svega zbog primjene u organskoj sintezi, ali i u drugim područjima, poput razgradnje različitih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Razumijevanje mehanizama fotodegradacije lijekova od izuzetne je važnosti u procesu proizvodnje i skladištenju lijekova, ali i u njihovoj primjeni. Upravo za protuupalne nesteroidne lijekove je poznato da izazivaju fotoalergijske reakcije. Dan je i uvid u različite mehanizme kojima se fotodekarboksilacija odvija (homo- ili heterogena fotokataliza; homo-, mezo- ili heterolitička fotodekarboksilacija), a lepeza supstrata podložnih fotodekarboksilaciji je široka. Posebno mjesto među tim supstratima zauzimaju ftalimidni derivati, gdje raznolika reaktivnost ftalimidnog kromofora, u prisutnosti karboksilne skupine kao donora elektrona, otvara nove sintetske puteve, u ovom slučaju putem fotoinduciranog prijenosa elektrona i eliminacije CO₂. Time je, između ostalog, omogućena sinteza kompleksnijih policikličkih spojeva koji se teško ili ne mogu uopće sintetizirati klasičnom organskom sintezom.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Pripravljani novi spojevi u okviru ove doktorske disertacije okarakterizirani su spektroskopskim metodama (^1H i ^{13}C NMR, IR, MS). ^1H i ^{13}C NMR spektri su snimljeni na spektrometrima Bruker Avance 300 MHz i Bruker Avance 600 MHz. Korištena deuterirana otapala za NMR su CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, $\text{acetone}-d_6$ ili CD_3OD , uz tetrametilsilan (^1H NMR) ili deuterirano otapalo (^{13}C NMR) kao standard.^{313,314} IR spektri snimljeni su na spektrofotometrima FT-IR ABB Bomem MB102 (uzorci u obliku KBr pastila) i FT-IR ATR PerkinElmer UATR Two (*neat* uzorci). Temperature tališta određene su na aparatu Original Kofler Mikroheiztisch i nisu korigirane. HRMS spektri su snimljeni na instrumentu Applied Biosystems DE STR MALDI-TOF/TOF. ESI-MS spektri su snimljeni na instrumentu Agilent Technologies 6410 Triple Quadrupole Mass Spectrometer. Apsorpcijski (UV-Vis) spektri su snimljeni na spektrometrima PG Instruments Limited T80+ i Varian Cary 100 Bio. Fluorescencijski spektri su snimljeni na spektrometru Agilent Eclipse i Varian Cary Eclipse. UV-Vis titracije su provedene na spektrometru PG Instruments Limited T80+. Fluorimetrijske titracije su provedene na spektrometru Agilent Eclipse. Mjerenja pH vrijednosti su provedena na pH-metru Mettler Toledo SevenMulti S40-KS. GC analize su provedene na instrumentu Varian CP-3380 (kolona - DB-1701). HPLC analize su provedene na instrumentima Shimadzu SCL-10AVP (kolona - Phenomenex Luna 3u C18(2)) i Varian Pro Star (kolona - Agilent Zorbax Eclipse XDB-C18). MPLC analize su provedene na instrumentu Lobar (Licorep 40-63 μm ; RP-8; 310-35). U fotokemijskim i fotofizičkim eksperimentima su korištena organska otapala HPLC kvalitete i voda Milli-Q kvalitete (Millipore). Fotokemijske reakcije provedene su u fotokemijskim reaktorima Rayonet RPR-100 i Luzchem LZC-4X, pri čemu su korištene lampe s maksimumom emisije na 254, odnosno 300 nm. Mikrovalne reakcije su provedene u mikrovalnom reaktoru CEM Discover Microwave Synthesis System. Numeriranje spojeva u §3. se nadovezuje na numeriranje spojeva u §1., a spojevi u §3. dobivaju svoj broj prema redoslijedu pojavljivanja u tom poglavlju. Brojevi spojeva u §1., §3., §4. i §8. su usklađeni. Ftalimidni derivati sa supstituentom na ftalimidnom kromoforu su imenovani tako da adamantanski dio molekule ima položaje 1, 2, 3, ..., dok ftalimidni dio molekule ima položaje 1', 2', 3', ..., čime je dodatno naglašena prisutnost supstituenata upravo na ftalimidnom kromoforu. Imena spojeva su u skladu s IUPAC-ovim preporukama.³¹⁵

3.2. Sinteza ftalimidoadamantan- i ftalimidocikloheksankarboksilnih kiselina, *N*-ftaloilglicina, ftalimidoadamantana i svih pripadnih prekursora

3.2.1. Sinteza ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina – opći postupak

U jednogrlu tikvicu dodani su aminokiselina (10 mmol), ftalanhidrid (20 mmol) i DMF (4 mL). Reakcijska smjesa je miješana 2-3 dana pri 170-180 °C. Nakon što je smjesa ohlađena na s. t., otapalo je uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Ostatku je dodan CH₃CN (50 mL). Neizreagirana aminokiselina je uklonjena filtracijom preko sinter lijevka poroznosti 4 uz pranje s CH₃CN (100 mL) i s (CH₃)₂CO (100 mL). Filtrati su spojeni, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom uparenog filtrata na silikagelu (0 → 20 % EtOAc u CH₂Cl₂) dobiven je čisti spoj.

3.2.1.1. Sinteza 3-(*N*-ftalimido)adamantan-1-karboksilne kiseline (**1**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.1., iz 3-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline³¹⁶ (**19**, 350 mg, 1,8 mmol) i ftalanhidrida (500 mg, 3,4 mmol) dobiven je čisti produkt **1**²¹ u obliku bezbojnih kristala.

3-(*N*-ftalimido)adamantan-1-karboksilna kiselina (**1**):²¹ 370 mg (63 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 7,72-7,80 (m, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,57 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,46 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 2,31 (br s, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,90 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,68 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), signal karboksilnog protona nije opažen.

3.2.1.2. Sinteza 1-(*N*-ftalimido)adamantan-2-karboksilne kiseline (**2**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.1., iz 1-aminoadamantan-2-karboksilne kiseline³¹⁷ (**20**, 480 mg, 2,5 mmol) i ftalanhidrida (1,00 g, 6,8 mmol) dobiven je čisti produkt **2**³¹⁷ u obliku bezbojnih kristala.

1-(*N*-ftalimido)adamantan-2-karboksilna kiselina (**2**):³¹⁷ 250 mg (31 %); *t.t.*: 271-274 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ/ppm: 12,12 (s, 1H), 7,74-7,84 (m, 4H), 3,89 (br s, 1H), 2,95 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 2,45 (br s, 1H), 2,10 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 1,99 (dd, *J* = 12,1, 2,4 Hz, 1H), 1,77-1,83 (m, 3H), 1,73 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,66 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 1,54 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150

MHz) δ /ppm: 173,7 (s), 169,1 (s, 2C), 134,4 (d, 2C), 131,2 (s, 2C), 122,5 (d, 2C), 59,6 (s), 49,0 (d), 41,0 (t), 36,6 (t), 35,6 (t), 35,5 (t), 32,0 (d), 31,8 (t), 28,7 (d), 28,5 (d); **IR** (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3448, 2927, 2911, 2852, 1765, 1702, 1374, 1300, 1080, 717; **MS** (-ESI) m/z : 324; **MS** (+ESI) m/z : 308, 280; **HRMS-MALDI** izračunato za $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4+\text{Na}]^+$ 348,1206, opaženo 348,1194.

3.2.1.3. Sintaza 2-(*N*-ftalimido)adamantan-1-karboksilne kiseline (**3**)

Prema općem postupku sinteze opisanom u §3.2.1., iz 2-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline³¹⁷ (**21**, 1,75 g, 9,0 mmol) i ftalanhidrida (1,72 g, 11,6 mmol) dobiven je čisti produkt **3**³¹⁷ u obliku bezbojnih kristala.

2-(*N*-ftalimido)adamantan-1-karboksilna kiselina (**3**):³¹⁷ 1,18 g (40 %); **t.t.**: 203-206 °C; **¹H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 7,73-7,81 (m, 2H), 7,63-7,71 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 3,06 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,31 (br s, 1H), 1,74-2,14 (m, 10H), 1,59 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), signal karboksilnog protona nije opažen; **¹³C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 179,8 (s), 169,2 (s, 2C), 133,9 (d, 2C), 132,1 (s, 2C), 123,2 (d, 2C), 59,4 (d), 43,7 (t), 43,6 (s), 37,7 (t), 37,1 (t), 34,9 (t), 33,3 (d), 30,7 (t), 28,1 (d), 26,9 (d); **IR** (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3438, 2922, 2856, 1772, 1713, 1625, 1372, 1316, 1061, 720; **MS** (-ESI) m/z : 324; **MS** (+ESI) m/z : 326; **HRMS-MALDI** izračunato za $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4+\text{Na}]^+$ 348,1206, opaženo 348,1201.

3.2.1.4. Sintaza 2-(*N*-ftalimido)adamantan-2-karboksilne kiseline (**4**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.1., iz 2-aminoadamantan-2-karboksilne kiseline³¹⁸ (**22**, 1,49 g, 7,6 mmol) i ftalanhidrida (2,24 g, 15,1 mmol) dobiven je čisti produkt **4**³¹⁷ u obliku bezbojnih kristala.

2-(*N*-ftalimido)adamantan-2-karboksilna kiselina (**4**):³¹⁷ 780 mg (31 %); **t.t.**: 297-299 °C; **¹H NMR** ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ /ppm: 12,87 (br s, 1H), 7,80-7,89 (m, 4H), 3,63 (br s, 2H), 2,10 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,60-1,92 (m, 10H); **¹³C NMR** ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ /ppm: 171,8 (s), 169,0 (s, 2C), 134,7 (d, 2C), 131,1 (s, 2C), 122,8 (d, 2C), 71,2 (s), 36,9 (t), 33,8 (t, 2C), 33,5 (t, 2C), 29,6 (d, 2C), 25,7 (d), 25,6 (d); **IR** (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3437, 2923, 2857, 1774, 1723, 1706, 1624, 1365, 1303, 723; **MS** (-ESI) m/z : 324; **HRMS-MALDI** izračunato za $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4+\text{Na}]^+$ 348,1206, opaženo 348,1206.

3.2.1.5. Sinteza 4-(*N*-ftalimido)adamantan-1-karboksilne kiseline (**5**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.1., iz 4-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline³¹⁷ (**23**, 320 mg, 1,6 mmol) i ftalanhidrida (1,36 g, 9,2 mmol) dobivena je smjesa diastereomera spoja **5**³¹⁷ (270 mg, 50 %, (*E*):(*Z*) $\approx$ 4:1 (prema ¹H NMR)). Smjesa diastereomera je razdvajana na MPLC sustavu Lobar (Licrorep 40-63 μ m; RP-8; 310-35). Korištene mobilne faze za razdvajanje su MeOH-H₂O (55:45 (s 0,1 % TFA), $V \approx 1,5$ L) i MeOH-H₂O (60:40 (s 0,1 % TFA), $V \approx 0,5$ L). Razdvajanjem su dobiveni čisti produkti **5Z** i **5E** u obliku bezbojnih kristala. Tijek separacije je praćen HPLC analizom (Shimadzu – Phenomenex Luna 3u C18(2), izokratne metode), a korištene mobilne faze su MeOH-H₂O (80:20 (s 0,1 % TFA)) ($q = 1$ mL min⁻¹, $t_{\text{run}} = 6$ min, $p \approx 115$ bar, brza metoda za detekciju željenih diastereomera) i MeOH-H₂O (57,5:42,5 (s 0,1 % TFA)) ($q = 1$ mL min⁻¹, $t_{\text{run}} = 30$ min, $p \approx 140$ bar, precizna metoda za određivanje pojedinog diastereomera).

(*E*)-4-(*N*-ftalimido)adamantan-1-karboksilna kiselina (**5E**):³¹⁷ 80 mg (15 %); **t.t.**: 207-208 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 12,12 (br s, 1H), 7,82 (br s, 4H), 4,19 (br s, 1H), 2,68 (br s, 2H), 2,18 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,88-2,04 (m, 5H), 1,84 (br s, 2H), 1,56 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ /ppm: 177,8 (s), 169,0 (s, 2C), 134,3 (d, 2C), 131,5 (s, 2C), 122,6 (d, 2C), 59,7 (d), 39,2 (t), 38,6 (t, 2C), 31,3 (t, 2C), 29,6 (d, 2C), 26,1 (d), signal kvaternog C atoma adamantanskog kostura nije opažen; **IR** (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3449, 2933, 2863, 1775, 1723, 1708, 1695, 1365, 1315, 1083, 714; **MS** (-ESI) m/z : 324; **MS** (+ESI) m/z : 348; **HRMS-MALDI** (smjesa **5E** i **5Z**) izračunato za [C₁₉H₁₉NO₄+Na]⁺ 348,1206, opaženo 348,1222.

(*Z*)-4-(*N*-ftalimido)adamantan-1-karboksilna kiselina (**5Z**):³¹⁷ 30 mg (6 %); **t.t.**: 210-212 °C; ¹H NMR (acetone-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 7,82 (br s, 4H), 4,29 (br s, 1H), 2,77 (br s, 2H), 2,51 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 1,88-2,10 (m, 7 H), 1,84 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H); ¹³C NMR (acetone-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 178,6 (s), 170,0 (s, 2C), 134,9 (d, 2C), 133,0 (s, 2C), 123,4 (d, 2C), 60,6 (d), 39,9 (t), 38,0 (t, 2C), 35,2 (t, 2C), 31,7 (d, 2C), 28,4 (d), signal kvaternog C atoma adamantanskog kostura nije opažen; **IR** (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3449, 2919, 2856, 1702, 1686, 1379, 1115, 714; **HRMS-MALDI** (smjesa **5E** i **5Z**) izračunato za [C₁₉H₁₉NO₄+Na]⁺ 348,1206, opaženo 348,1222.

3.2.1.6. Sinteza 3-[N-(4'-nitro)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (**6**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.1., iz 3-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline (**19**, 190 mg, 0,97 mmol) i 4-nitroftalanhidrida³¹⁹ (**24**, 750 mg, 3,9 mmol) dobiven je čisti produkt **6** u obliku bezbojnih kristala.

3-[N-(4'-nitro)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (**6**): 189 mg (52 %); **t.t.**: 243-245 °C; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 12,23 (br s, 1H), 8,59 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,51 (s, 2H), 2,35-2,47 (m, 4H), 2,22 (br s, 2H), 1,72-1,86 (m, 4H), 1,69 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 177,4 (s), 167,4 (s), 167,1 (s), 151,4 (s), 135,9 (s), 132,6 (s), 129,5 (d), 124,1 (d), 117,3 (d), 60,2 (s), 41,8 (s), 40,4 (t), 38,6 (t, 2C), 37,4 (t, 2C), 34,7 (t), 28,8 (d, 2C); **IR** (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3459, 3081, 2919, 2862, 1705, 1546, 1343, 1315, 1087, 721; **MS** (-ESI) *m/z*: 369; **MS** (+ESI) *m/z*: 371; **HRMS-MALDI** izračunato za [C₁₉H₁₈N₂O₆+e]⁻ 370,1159, opaženo 370,1163.

3.2.1.7. Sinteza 3-[N-(4'-karboksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (**8**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.1., iz 3-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline (**19**, 1,55 g, 7,9 mmol) i 4-karboksiftalanhidrida (3,04 g, 15,8 mmol) dobiven je čisti produkt **8** u obliku bezbojnih kristala.

3-[N-(4'-karboksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (**8**): 1,15 g (39 %); **t.t.**: 271-273 °C; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ /ppm: 12,92 (br s, 2H), 8,32 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,21 (br s, 2H), 1,81 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,69 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,63 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ /ppm: 177,4 (s), 168,3 (s, 2C), 165,9 (s), 136,2 (s), 135,2 (d), 134,6 (s), 131,7 (s), 123,0 (d), 122,6 (d), 59,8 (s), 41,8 (s), 40,6 (t), 38,7 (t, 2C), 37,4 (t, 2C), 34,7 (t), 28,8 (d, 2C); **IR** (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3456, 2917, 2862, 1711, 1362, 1297, 1249, 1086, 725; **MS** (-ESI) *m/z*: 368; **MS** (+ESI) *m/z*: 370; **HRMS-MALDI** izračunato za [C₂₀H₁₉NO₆+Na]⁺ 392,1104, opaženo 392,1096.

3.2.1.8. Sinteza 3-[N-(4'-metoksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (**9**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.1., iz 3-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline (**19**, 1,03 g, 5,3 mmol) i 4-metoksiftalanhidrida³²⁰ (**25**, 1,76 g, 9,9 mmol) dobiven je čisti produkt **9** u obliku bezbojnih kristala.

3-[N-(4'-metoksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (9): 1,19 g (64 %); *t.t.*: 209-210 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 12,20 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,49 (s, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,20 (br s, 2H), 1,72-1,86 (m, 4H), 1,68 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ/ppm: 177,4 (s), 168,7 (s), 168,6 (s), 164,3 (s), 133,8 (s), 124,3 (d), 123,1 (s), 120,1 (d), 107,2 (d), 59,3 (s), 56,2 (q), 41,7 (s), 40,7 (t), 38,8 (t, 2C), 37,4 (t, 2C), 34,7 (t), 28,8 (d, 2C); IR (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹: 3440, 2915, 2853, 1701, 1499, 1362, 1290, 1242, 1084, 746; MS (-ESI) *m/z*: 354; MS (+ESI) *m/z*: 356; HRMS-MALDI izračunato za [C₂₀H₂₁NO₅+H]⁺ 356,1498, opaženo 356,1508.

3.2.2. Sinteza ftalimidoadamantana, ftalimidocikloheksankarboksilnih kiselina i N-ftaloilglicina – opći postupak

U jednogrlnu tikvicu (50 mL) je dodan ftalanhidrid (10 mmol), koji je potom rastaljen. Rastaljenom anhidridu je dodan amin (5 mmol) u obrocima. Reakcijska smjesa je miješana 30 minuta pri 170-180 °C (15 minuta sa čepom, 15 minuta bez čepa). Nakon što je smjesa ohlađena na s. t., dodan je CH₂Cl₂ (100 mL) i provedeno je pranje s HCl (*c* = 1 mol dm⁻³) (2 × 20 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom uparenog filtrata na silikagelu (eluens – CH₂Cl₂) dobiven je čisti spoj.

3.2.2.1. Sinteza 1-[N-(4'-nitro)ftalimido]adamantana (11)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.2., iz 4-nitroftalanhidrida (**24**, 3,25 g, 16,8 mmol) i 1-aminoadamantana (**26**, 1,225 g, 8,1 mmol) dobiven je čisti produkt **11**³²¹ u obliku bezbojnih kristala.

1-[N-(4'-nitro)ftalimido]adamantan (11):³²¹ 1,525 g (58 %); *t.t.*: 180-182 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ/ppm: 8,59 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 2,13 (br s, 3H), 1,64-1,76 (m, 6H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ/ppm: 167,4 (s), 167,1 (s), 151,4 (s), 135,9 (s), 132,6 (s), 129,4 (d), 124,1 (d), 117,3 (d), 60,2 (s), 39,5 (t, 3C), 35,7 (t, 3C), 29,1 (d, 3C); IR (KBr) *v*_{max}/cm⁻¹: 3105, 2917, 2853, 1706, 1543, 1341, 1321, 1304, 1085, 720; HRMS-MALDI izračunato za [C₁₈H₁₈N₂O₄+H]⁺ 327,1345, opaženo 327,1345.

3.2.2.2. Sinteza 1-[*N*-(4'-karboksi)ftalimido]adamantana (**13**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.2., iz 4-karboksiftalanhidrida (1,59 g, 8,3 mmol) i 1-aminoadamantana (**26**, 560 mg, 3,7 mmol) dobiven je čisti produkt **13**³²² u obliku bezbojnih kristala.

1-[*N*-(4'-karboksi)ftalimido]adamantan (**13**):³²² 750 mg (62 %); *t.t.*: 266-268 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ /ppm: 13,65 (br s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,45 (d, *J* = 2,5 Hz, 6H), 2,12 (br s, 3H), 1,65-1,75 (m, 6H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ /ppm: 168,4 (s), 168,3 (s), 165,9 (s), 136,1 (s), 135,2 (d), 134,6 (s), 131,7 (s), 122,9 (d), 122,6 (d), 59,8 (s), 39,6 (t, 3C), 35,7 (t, 3C), 29,1 (d, 3C); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3350, 2911, 2847, 1772, 1702, 1363, 1326, 1283, 1242, 1088, 1029, 729; HRMS-MALDI izračunato za [C₁₉H₁₉NO₄+H]⁺ 326,1392, opaženo 326,1401.

3.2.2.3. Sinteza 1-[*N*-(4'-metoksi)ftalimido]adamantana (**14**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.2., iz 4-metoksiftalanhidrida (**25**, 4,45 g, 10,0 mmol) i 1-aminoadamantana (**26**, 1,52 g, 5,2 mmol) dobiven je čisti produkt **14** u obliku bezbojnih kristala.

1-[*N*-(4'-metoksi)ftalimido]adamantan (**14**): 1,72 g (55 %); *t.t.*: 143-145 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ /ppm: 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 2,11 (br s, 3H), 1,63-1,75 (m, 6H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 168,8 (s), 168,7 (s), 164,3 (s), 133,8 (s), 124,3 (d), 123,2 (s), 120,0 (d), 107,1 (d), 59,2 (s), 56,2 (q), 39,7 (t, 3C), 35,7 (t, 3C), 29,1 (d, 3C); IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2913, 2847, 1703, 1622, 1491, 1363, 1306, 1283, 1082, 747; HRMS-MALDI izračunato za [C₁₉H₂₁NO₃+H]⁺ 312,1600, opaženo 312,1606.

3.2.2.4. Sinteza 1-(*N*-ftalimido)cikloheksan-1-karboksilne kiseline (**17**)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.2., iz ftalanhidrida (415 mg, 2,8 mmol) i 1-aminocikloheksan-1-karboksilne kiseline³²³ (**27**, 345 mg, 2,4 mmol) dobiven je čisti produkt **17**³²⁴ u obliku bezbojnih kristala.

1-(*N*-ftalimido)cikloheksan-1-karboksilna kiselina (17):³²⁴ 105 mg (16 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 7,76-7,84 (m, 2H), 7,66-7,74 (m, 2H), 2,86-3,00 (m, 2H), 2,01-2,15 (m, 2H), 1,67-1,83 (m, 2H), 1,46-1,66 (m, 4H), signal karboksilnog protona nije opažen; ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ /ppm: 178,3 (s), 169,2 (s, 2C), 134,2 (d, 2C), 132,0 (s, 2C), 123,3 (d, 2C), 65,3 (s), 32,0 (t, 2C), 25,1 (t), 22,6 (t, 2C).

3.2.2.5. Sintaza *N*-ftaloilglicina (18)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.2., iz ftalanhidrida (5,02 g, 33,9 mmol) i glicina (2,505 g, 33,4 mmol) dobiven je čisti produkt **18**³²⁵ u obliku bezbojnih kristala.

N-ftaloilglicin (18):³²⁵ 4,84 g (71 %); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 7,87-7,93 (m, 2H), 7,72-7,78 (m, 2H), 4,49 (s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ /ppm: 172,1 (s), 167,4 (s, 2C), 134,5 (d, 2C), 132,1 (s, 2C), 123,9 (d, 2C), 38,6 (t).

3.2.2.6. Sintaza *trans*-4-[(*N*-ftalimido)metil]cikloheksan-1-karboksilne kiseline (28)

Prema općem postupku opisanom u §3.2.2., iz ftalanhidrida (959 mg, 6,5 mmol) i *trans*-4-(aminometil)cikloheksan-1-karboksilne kiseline (917 mg, 5,8 mmol) dobiven je čisti produkt **28**³²⁶ u obliku bezbojnih kristala.

trans-4-[(*N*-ftalimido)metil]cikloheksan-1-karboksilna kiselina (28):³²⁶ 1,29 g (77 %); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 7,81-7,87 (m, 2H), 7,68-7,74 (m, 2H), 3,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,27 (tt, *J* = 12,2, 3,4 Hz, 1H), 2,03 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,75-1,85 (m, 3H), 1,40 (dq, *J* = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 1,08 (dq, *J* = 12,8, 2,8 Hz, 2H), signal karboksilnog protona nije opažen; ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 181,9 (s), 168,8 (s, 2C), 134,1 (d, 2C), 132,1 (s, 2C), 123,4 (d, 2C), 43,8 (t), 42,9 (d), 36,5 (d), 29,8 (t, 2C), 28,2 (t, 2C).

3.2.3. Sintaza amino-supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i ftalimidoadamantana

3.2.3.1. Sintaza 3-[*N*-(4'-amino)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (7)

U jednogrlu tikvicu (50 mL) dodani su 3-[*N*-(4'-nitro)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (**6**, 350 mg, 0,95 mmol), CH₂Cl₂ (15 mL), MeOH (20 mL) i Raney Ni. Reakcijska smjesa je miješana pod atmosferom H₂ (*p* = 1 bar) preko noći pri s. t. Katalizator je uklonjen filtracijom preko filter papira (plava vrpca) uz pranje s MeOH (50 mL). Otapalo iz filtrata je uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **7** u obliku žutih kristala.

3-[*N*-(4'-amino)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (**7**): 320 mg (99 %); *t.t.*: 219-220 °C; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ /ppm: 7,41 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,41-2,55 (m, 4H), 2,24 (s, 2H), 1,94 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,87 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,79 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 1,69 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ /ppm: 180,4 (s), 171,7 (s), 171,5 (s), 156,2 (s), 135,8 (s), 125,3 (d), 119,4 (s), 118,7 (d), 107,7 (d), 60,6 (s), 43,8 (s), 42,4 (t), 40,5 (t, 2C), 39,0 (t, 2C), 36,3 (t), 30,9 (d, 2C); IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3488, 3379, 3241, 2913, 2855, 1760, 1696, 1632, 1615, 1502, 1379, 1339, 1287, 1078, 747; MS (-ESI) *m/z*: 339; MS (+ESI) *m/z*: 341; HRMS-MALDI izračunato za [C₁₉H₂₀N₂O₄+H]⁺ 341,1501, opaženo 341,1508.

3.2.3.2. Sintaza 1-[*N*-(4'-amino)ftalimido]adamantana (**12**)

U jednogrlu tikvicu (100 mL) dodani su 1-[*N*-(4'-nitro)ftalimido]adamantan (**11**, 1,22 g, 3,74 mmol), suhi CH₂Cl₂ (25 mL), MeOH (25 mL) i Pd-C_(10 %) (240 mg, *n*(Pd) = 0,23 mmol). Reakcijska smjesa je miješana pod atmosferom H₂ (*p* = 1 bar) preko noći pri s. t. Katalizator je uklonjen filtracijom preko filter papira (plava vrpca) uz pranje s MeOH (50 mL). Otapalo iz filtrata je uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese (1,09 g) na silikagelu (eluens – 10 % EtOAc u CH₂Cl₂) dobiven je čisti produkt **12**³²⁷ u obliku žućkastih kristala.

1-[*N*-(4'-amino)ftalimido]adamantan (**12**):³²⁷ 800 mg (72 %); *t.t.*: 191-193 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ /ppm: 7,37 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 2,40 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 2,08 (br s, 3H), 1,61-1,73 (m, 6H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 169,5 (s), 169,4 (s), 154,8 (s), 134,1 (s), 124,2 (d), 117,0 (d), 116,7 (s), 106,0 (d), 58,6 (s), 39,8 (t, 3C), 35,8 (t, 3C), 29,1 (d, 3C); IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3469, 3367, 2907, 2854, 1756, 1686, 1630, 1499, 1375, 1332, 1302, 1072, 751, 634; HRMS-MALDI izračunato za [C₁₈H₂₀N₂O₂+H]⁺ 297,1603, opaženo 297,1609.

3.2.4. Sinteza hidroksi-, triflato- i cijano-supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i ftalimidoadamantana

3.2.4.1. Sinteza 3-[N-(4'-hidroksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (**10**) i 1-[N-(4'-hidroksi)ftalimido]adamantana (**15**)

U dvogrlu tikvicu (50 mL) dodani su 3-[N-(4'-metoksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (**9**, 315 mg, 0,89 mmol) ili 1-[N-(4'-metoksi)ftalimido]adamantan (**14**, 135 mg, 0,43 mmol) i suhi CH₂Cl₂ (10 mL), a potom je, u atmosferi N₂ i pri 0 °C, dodana i otopina BBr₃ u CH₂Cl₂ (*c* = 1 mol dm⁻³, 5 mL, 5,0 mmol). Nakon uklanjanja ledene kupelji, reakcijska smjesa je miješana preko noći pri s. t. Nakon opreznog i postupnog dodatka H₂O (10 mL), provedena je ekstrakcija s EtOAc (5 × 20 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kiselina **10** je dobivena u visokom iskorištenju u obliku bezbojnih kristala.

U sintezi spoja **15** provedena je kolonska kromatografijasmjese (130 mg) na silikagelu (eluensi – CH₂Cl₂ i EtOAc), a izolirani su čisti reaktant **14** (70 mg) i čisti produkt **15**,³²⁸ oba u obliku bezbojnih kristala.

3-[N-(4'-hidroksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (**10**): 300 mg (99 %); **t.t.**: 253-255 °C; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 12,20 (br s, 1H), 10,84 (br s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 2H), 2,38 (s, 4H), 2,19 (br s, 2H), 1,71-1,87 (m, 4H), 1,68 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 177,4 (s), 169,0 (s), 168,8 (s), 163,1 (s), 134,0 (s), 124,7 (d), 121,6 (s), 120,6 (d), 108,8 (d), 59,1 (s), 41,8 (s), 40,7 (t), 38,8 (t, 2C), 37,4 (t, 2C), 34,7 (t), 28,8 (d, 2C); **IR** (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3333, 3072, 2914, 2860, 1765, 1692, 1604, 1471, 1339, 1248, 1083, 748, 641; **MS** (-ESI) *m/z*: 340; **MS** (+ESI) *m/z*: 342; **HRMS-MALDI** izračunato za [C₁₉H₁₉NO₅+H]⁺ 342,1341, opaženo 342,1351.

1-[N-(4'-hidroksi)ftalimido]adamantan (**15**):³²⁸ 55 mg (43 %); **t.t.**: 222-224 °C; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ /ppm: 10,83 (br s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 2,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 6H), 2,10 (br s, 3H), 1,62-1,74 (m, 6H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 169,0 (s), 168,9 (s), 163,1 (s), 134,0 (s), 124,6 (d), 121,6 (s), 120,5 (d), 108,8 (d), 59,1 (s), 39,7 (t, 3C), 35,7 (t, 3C), 28,8 (d, 3C); **IR** (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3397, 2906, 2852, 1765, 1699, 1686, 1604, 1476, 1345, 1312, 1254, 1083, 746; **HRMS-MALDI** izračunato za [C₁₈H₁₉NO₃+H]⁺ 298,1443, opaženo 298,1457.

3.2.4.2. Sinteza 3-[N-(4'-triflato)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (**29**) i 1-[N-(4'-triflato)ftalimido]adamantana (**30**)

U jednogrlu tikvicu (250 mL) dodani su 3-[N-(4'-hidroksi)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (**10**, 350 mg, 1,03 mmol) ili 1-[N-(4'-hidroksi)ftalimido]adamantan (**15**, 380 mg, 1,28 mmol), suhi piridin (5 mL, 62,1 mmol) i suhi CH₂Cl₂ (50 mL), a potom je, pri 0 °C, dodan i anhidrid triflatne kiseline (2 mL, 11,9 mmol). Nakon uklanjanja ledene kupelji, reakcijska smjesa je miješana preko noći pri s. t. Nakon dodatka EtOAc (100 mL), provedeno je pranje s HCl ($c = 1 \text{ mol dm}^{-3}$) ($2 \times 50 \text{ mL}$). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču.

U sintezi kiseline **29** provedena je kolonska kromatografija smjese (655 mg) na silikagelu (eluens – EtOAc) i izoliran je produkt **29** u obliku žućkastog ulja.

U sintezi spoja **30** provedena je kolonska kromatografija smjese (600 mg) na silikagelu (eluens – CH₂Cl₂) i izoliran je čisti produkt **30** u obliku bezbojnih kristala.

3-[N-(4'-triflato)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (**29**): 365 mg (75 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 12,22 (br s, 1H), 7,89-8,01 (m, 3H), 2,50 (s, 2H), 2,40 (s, 4H), 2,21 (br s, 2H), 1,73-1,87 (m, 4H), 1,68 (d, $J = 12,5 \text{ Hz}$, 1H), 1,61 (d, $J = 12,5 \text{ Hz}$, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ /ppm: 177,4 (s), 167,6 (s), 167,2 (s), 152,7 (s), 133,9 (s), 131,2 (s), 127,4 (d), 125,1 (d), 118,2 (q, $J = 320,5 \text{ Hz}$), 116,3 (d), 60,0 (s), 41,8 (s), 40,5 (t), 38,6 (t, 2C), 37,3 (t, 2C), 34,7 (t), 28,8 (d, 2C).

1-[N-(4'-triflato)ftalimido]adamantan (**30**): 505 mg (92 %); *tt.*: 107-108 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 7,88-8,02 (m, 3H), 2,44 (d, $J = 2,9 \text{ Hz}$, 6H), 2,11 (br s, 3H), 1,61-1,79 (m, 6H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 167,6 (s), 167,2 (s), 152,6 (s), 133,8 (s), 131,2 (s), 127,4 (d), 125,1 (d), 118,2 (q, $J = 321,0 \text{ Hz}$), 116,2 (d), 59,9 (s), 39,5 (t, 3C), 35,7 (t, 3C), 29,1 (d, 3C); IR (*neat*) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3059, 2908, 2854, 1770, 1697, 1429, 1358, 1214, 1136, 1079, 860, 847, 750, 605; HRMS-MALDI izračunato za [C₁₉H₁₈F₃NO₅S+H]⁺ 430,0936, opaženo 430,0938.

3.2.4.3. Sinteza 1-[N-(4'-cijano)ftalimido]adamantana (**16**) i pokušaj sinteze 3-[N-(4'-cijano)ftalimido]adamantan-1-karboksilne kiseline (**31**)

U dvogrlu tikvicu (25 mL) su dodani 3-[N-(4'-triflato)ftalimido]adamantan-1-karboksilna kiselina (**29**, 355 mg, 0,75 mmol) ili 1-[N-(4'-triflato)ftalimido]adamantan (**30**, 225 mg, 0,52 mmol), cinkov cijanid (190 mg, 1,62 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfin)ferocen]diklorpaladij(II) (Pd(dppf)Cl₂, 60 mg, 0,082 mmol) i suhi DMF (5 mL) pod atmosferom N₂. Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri 155-160 °C. Nakon dodatka H₂O (100 mL), provedena je ekstrakcija s EtOAc (5 × 50 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. NMR analizom organske faze (215 mg) je utvrđeno da je prisutan početni spoj **29**, ali ne i spoj **31**. U sintezi spoja **16** provedena je kolonska kromatografija smjese na silikagelu (eluens – CH₂Cl₂) i izoliran je čisti produkt **16** u obliku bezbojnih kristala.

1-[N-(4'-cijano)ftalimido]adamantan (**16**): 71 mg (44 %); **t.t.**: 223-224 °C; **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 8,29 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 7,7 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 2,6 Hz, 6H), 2,12 (br s, 3H), 1,61-1,77 (m, 6H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ /ppm: 167,8 (s), 167,6 (s), 138,5 (d), 134,6 (s), 131,9 (s), 126,4 (d), 123,3 (d), 117,6 (s), 116,4 (s), 60,0 (s), 39,5 (t, 3C), 35,7 (t, 3C), 29,1 (d, 3C); **IR** (*neat*) ν_{max} /cm⁻¹: 3063, 2910, 2849, 2233, 1771, 1702, 1350, 1302, 1080, 978, 858, 743; **HRMS-MALDI** izračunato za [C₁₉H₁₈N₂O₂+K]⁺ 345,1005, opaženo 345,1005.

3.2.5. Sinteza prekursora nesupstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina

3.2.5.1. Sinteza 1,2-dibromadamantana (**33**)

4-protoadamantanon³²⁹ (**32**, 2,05 g, 13,7 mmol) i konc. HBr (50 mL) su miješani 4 dana pri 80 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodana je H₂O (200 mL) i provedena je ekstrakcija s CH₂Cl₂ (4 × 100 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **33**³³⁰ u obliku bezbojnih kristala.

1,2-dibromadamantan (**33**):³³⁰ 3,74 g (93 %); **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 4,70 (br s, 1H), 2,84 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,69 (dt, *J* = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 2,43-2,49 (m, 2H), 2,41 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,15 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 2,09 (br s, 1H), 2,05 (br s, 1H), 1,94 (dq, *J* = 13,1, 3,0 Hz, 1H), 1,89 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 1,76 (m, 2H), 1,61 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H); **¹³C NMR**

(CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 68,5 (d), 66,5 (s), 50,1 (t), 43,4 (t), 40,1 (d), 37,5 (t), 36,2 (t), 32,0 (d), 31,8 (d), 30,3 (t).

3.2.5.2. Sinteza 1-bromadamantan-2-karbonitrila (**34**) i 1,2-dicijanoadamantana (**35**)

1,2-dibromadamantan (**33**, 3,09 g, 10,5 mmol), NaCN (6,00 g, 122,5 mmol) i DMSO (40 mL) su miješani preko noći pri 160 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodana je H₂O (200 mL) i provedena je ekstrakcija s CH₂Cl₂ (4 × 125 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese na silikagelu (eluens – 10 → 100 % Et₂O u heksanu) najprije je dobiven produkt **34**, a potom i produkt **35**, oba u obliku bezbojnih kristala.

1-bromadamantan-2-karbonitril (**34**): 390 mg (16 %); *t.t.*: 180-182 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 3,32 (br s, 1H), 2,69 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 2,39-2,52 (m, 2H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,08-2,23 (m, 3H), 1,90 (dq, *J* = 13,3, 3,0 Hz, 1H), 1,70-1,82 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 120,0 (s), 60,5 (s), 48,8 (t), 48,5 (d), 45,1 (t), 35,4 (t), 35,2 (d), 35,1 (t), 31,6 (t), 31,5 (d, 2C); IR (KBr) $\nu_{\max}$ /cm⁻¹: 2933, 2860, 2241, 1454, 1343, 1288, 1238, 1104, 1040, 898, 833, 694; MS (+ESI) *m/z*: 242.

1,2-dicijanoadamantan (**35**): 185 mg (10 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 3,15 (br s, 1H), 2,42 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 2,34 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 2,00-2,26 (m, 6H), 1,91 (dq, *J* = 13,1, 3,0 Hz, 1H), 1,69-1,84 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 121,9 (s), 118,8 (s), 40,1 (d), 39,9 (t), 36,4 (t), 35,3 (t), 35,2 (t, 2C), 33,1 (s), 31,7 (t), 30,5 (d), 26,2 (d, 2C); IR (KBr) $\nu_{\max}$ /cm⁻¹: 2931, 2862, 2237, 1449, 1348, 1107.

3.2.5.3. Pokušaj sinteze 1-(*N*-acetamido)adamantan-2-karbonitrila (**36**)

Smjesa 1-bromadamantan-2-karbonitrila (**34**, 104 mg, 0,43 mmol) i acetamida (26 mg, 0,44 mmol) je izložena mikrovalnom zračenju kroz 15 minuta (180 °C, 150 W) uz miješanje. Plinskom i tankoslojnom kromatografijom je utvrđena prisutnost početnog spoja **34**, ali ne i željenog produkta **36**.

3.2.5.4. Sinteza 1-azidoadamantan-2-karbonitrila (**37**) i 1-kloradamantan-2-karbonitrila (**38**)

1-bromadamantan-2-karbonitril (**34**, 266 mg, 1,1 mmol), Me_3SiN_3 (1,6 mL, 12,2 mmol), SnCl_4 (1 mL, 8,9 mmol) i CH_2Cl_2 (15 mL) su miješani pod atmosferom N_2 3 dana pri temperaturi vrenja. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodan je CH_2Cl_2 (85 mL). Organska faza je isprana s H_2O (50 mL), zas. NaHCO_3 (50 mL) i zas. NaCl (50 mL), zatim sušena iznad MgSO_4 i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese (211 mg) na silikagelu (eluens – 10 → 25 % Et_2O u heksanu) dobiven je najprije produkt **38** (u smjesi sa spojem **34**), a zatim i čisti produkt **37** u obliku bezbojnih kristala.

1-azidoadamantan-2-karbonitril (**37**): 9 mg (4 %); **t.t.**: 71-75 °C; **^1H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 2,83 (br s, 1H), 2,38 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 2,17-2,30 (m, 3H), 2,08 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 2,00 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,61-1,91 (m, 7H); **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 119,6 (s), 58,5 (s), 43,0 (d), 41,4 (t), 37,5 (t), 35,4 (t, 2C), 33,0 (d), 31,9 (t), 29,2 (d), 28,9 (d); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2932, 2861, 2242, 2095, 1455, 1344, 1258, 1105, 1044, 842, 711; **MS** (+ESI) m/z : 225.

1-kloradamantan-2-karbonitril (**38**): **^1H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 3,17 (br s, 1H), 2,39-2,55 (m, 2H), 2,04-2,31 (m, 6H), 1,64-1,90 (m, 5H); **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ/ppm : 119,6 (s), 65,2 (s), 47,6 (d), 47,4 (t), 43,7 (t), 35,3 (t), 35,1 (t), 34,7 (d), 31,6 (t), 30,8 (d), 30,7 (d).

3.2.5.5. Sinteza 1,2-dijodadamantana (**39**)

U jednogrlu tikvicu (50 mL) dodani su 4-protoadamantanon (**32**, 117 mg, 0,78 mmol) i konc. HI (10 mL), a reakcijska smjesa je miješana preko noći pri 70 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodana je H_2O (40 mL) i provedena je ekstrakcija s Et_2O (2 × 50 mL) i CH_2Cl_2 (2 × 50 mL). Organska faza je isprana sa zas. Na_2SO_3 (25 mL) i zas. KHCO_3 (50 mL), zatim sušena iznad MgSO_4 i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese (292 mg) na silikagelu (eluens – 0 → 5 % Et_2O u heksanu) dobiven je čisti produkt **39**³³⁰ u obliku bezbojnih kristala.

1,2-dijodadamantan (39):³³⁰ 238 mg (79 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 5,12 (s, 1H), 3,00-3,18 (m, 2H), 2,88 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,58 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,44-2,52 (m, 2H), 1,93-2,07 (m, 3H), 1,75-1,91 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 56,4 (d), 52,9 (s), 52,0 (t), 47,5 (t), 40,8 (d), 37,4 (t), 36,4 (t), 32,8 (d), 32,3 (d), 31,8 (t).

3.2.5.6. Sinteza 1-jodadamantan-2-karbonitrila (40)

U jednogrlu tikvicu (5 mL) dodani su 1,2-dijodadamantan (**39**, 145 mg, 0,37 mmol), NaCN (85 mg, 1,7 mmol) i DMSO (5 mL). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri 155 °C, a tijek reakcije je praćen plinskom kromatografijom. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodana je H₂O (10 mL) i provedena je ekstrakcija s Et₂O (5 × 10 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese na silikagelu (eluens – 0 → 10 % Et₂O u heksanu) najprije je izoliran čisti reaktant **39** (72 mg), a zatim i čisti produkt **40** u obliku bezbojnih kristala.

1-jodadamantan-2-karbonitril (40): 38 mg (35 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 3,48 (s, 1H), 2,90 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,76 (ddd, J = 12,8, 2,4, 2,0 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 1H), 2,24 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 1,76-2,08 (m, 7H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 121,0 (s), 51,8 (t), 50,4 (d), 47,9 (t), 42,5 (s), 35,3 (t), 35,0 (t), 34,8 (d), 31,9 (d), 31,7 (d), 31,5 (t).

3.2.5.7. Sinteza 1,2-diacetoksiadamantana (41)

4-protoadamantanon (**32**, 235 mg, 1,6 mmol), acetanhidrid (12,5 mL) i Et₂O:BF₃ (1,5 mL) su miješani 3 dana pri s. t. Dodana je H₂O (60 mL) i provedena je ekstrakcija s Et₂O (5 × 25 mL). Organska faza je isprana sa zas. NaHCO₃ (50 mL) i H₂O (50 mL). Vodena faza je isprana s CH₂Cl₂ (50 mL). Organske faze su spojene, sušene iznad MgSO₄ i profiltrirane, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese na silikagelu (eluens – 0 → 100 % CH₂Cl₂ u heksanu) dobiven je produkt **41**³³⁰ u obliku bezbojnog ulja.

1,2-diacetoksiadamantan (41):³³⁰ 150 mg (38 %); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 5,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,35 (dt, J = 12,0, 2,8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 12,1 Hz), 2,21 (s, 1H), 2,17 (br s, 2H), 2,12 (br s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,92 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,64-1,78 (m, 3H), 1,46 (d, J = 12,7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz)

δ /ppm: 170,3 (s), 170,2 (s), 80,0 (s), 76,3 (d), 39,7 (t), 36,3 (t), 36,2 (t), 35,4 (t), 34,6 (d), 30,8 (t), 30,3 (d), 30,0 (d), 22,6 (q), 21,4 (q).

3.2.5.8. Sinteza 1,2-dihidroksiadamantana (**42**)

1,2-diacetoksiadamantan (**41**, 150 mg, 0,59 mmol), K_2CO_3 (210 mg, 1,5 mmol) i MeOH (25 mL) su miješani 3 sata pri temperaturi vrenja. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodana je H_2O (40 mL) i provedena je ekstrakcija s Et_2O (4×30 mL). Organska faza je sušena iznad $MgSO_4$ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **42**³³¹ u obliku bezbojnih kristala.

1,2-dihidroksiadamantan (**42**):³³¹ 88 mg (88 %); 1H NMR ($DMSO-d_6$, 600 MHz) δ /ppm: 4,35 (s, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 1,83-2,01 (m, 5H), 1,45-1,65 (m, 6H), 1,24 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 150 MHz) δ /ppm: 76,6 (d), 68,7 (s), 43,6 (t), 38,6 (t), 36,1 (t), 35,8 (d), 35,5 (t), 29,8 (d), 29,6 (t), 29,4 (d).

3.2.5.9. Sinteza 1-hidroksiadamantan-2-ona (**43**)

Miješanoj otopini 1,2-dihidroksiadamantana (**42**, 985 mg, 5,8 mmol) u $(CH_3)_2CO$ (150 mL) dokapavan je Jonesov reagens ($V \approx 2$ mL) dok otopina nije poprimila stalnu crvenu boju. Otopina je miješana minutu, a zatim je dodan *i*-PrOH za uklanjanje suviška Jonesovog reagensa. Nastali talog je uklonjen filtracijom, a filtratu je dodan kruti $NaHCO_3$ uz miješanje. Nakon nove filtracije i uparavanja na rotacijskom uparivaču, kolonskom kromatografijom smjese (750 mg) na silikagelu (eluens – 0 $\rightarrow$ 20 % Et_2O u CH_2Cl_2) dobiven je čisti produkt **43**³³² u obliku bezbojnih kristala.

1-hidroksiadamantan-2-on (**43**):³³² 414 mg (42 %); 1H NMR ($DMSO-d_6$, 300 MHz) δ /ppm: 4,96 (s, 1H), 2,55 (s, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,70-2,00 (m, 10H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$, 75 MHz) δ /ppm: 214,3 (s), 75,5 (s), 46,6 (d), 46,5 (t, 2C), 37,9 (t, 2C), 34,3 (t), 29,2 (d, 2C).

3.2.5.10. Pokušaj sinteze 2-cijanoadamantan-1-ola (**44**)

Miješanoj reakcijskoj smjesi 1-hidroksiadamantan-2-ona (**43**, 202 mg, 1,2 mmol), TosMIC-a (288 mg, 1,5 mmol), apsolutnog $EtOH$ (0,12 mL) i DME (8 mL) je dodan *t*-BuOK (432 mg, 3,8 mmol) u nekoliko obroka uz hlađenje ledenom kupelji (0 °C). Nakon dodatka baze, reakcijska smjesa je miješana 90 minuta pri 45 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., smjesa je profiltrirana preko sinter lijevka poroznosti 4, a talog je ispran s Et_2O .

Iako je tankoslojnom kromatografijom utvrđena potpuna konverzija reaktanta **43**, sirova smjesa (113 mg) je veoma kompleksnog sastava i sadrži teško odvojive spojeve, stoga je ovaj sintetski put napušten.

3.2.5.11. Sinteza 4-homoadamantanona (**45**)

U jednogrllu tikvicu (500 mL) dodani su 2-adamantanon (7,92 g, 52,7 mmol), KOH (32,85 g, 585,5 mmol), MeOH (88 mL) i H₂O (16 mL). Miješanoj smjesi je dokapavana otopina Diazalda (23,89 g, 111,5 mmol) u MeOH (240 mL) kroz 3 sata uz hlađenje ledenom kupelji (0 °C), a zatim je reakcijska smjesa miješana preko noći pri s. t. Dodana je H₂O (500 mL) i provedena je ekstrakcija s Et₂O (4 × 150 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt **45**³³³ je bez daljnjeg pročišćavanja korišten u sljedećem reakcijskom stupnju.

4-homoadamantanon (**45**):³³³ 8,63 g (99 %); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 2,72 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,57 (d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 2,00 - 2,12 (m, 5H), 1,86 - 1,94 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 3H), 1,60 - 1,68 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm: 218,3 (s), 50,0 (t), 49,1 (d), 37,4 (t, 2C), 35,1 (t), 32,1 (t, 2C), 27,1 (d, 2C), 26,4 (d).

3.2.5.12. Sinteza 4,5-homoadamantandiona (**46**)

U jednogrllu tikvicu (250 mL) dodani su 4-homoadamantanon (**45**, 8,63 g, 52,5 mmol), SeO₂ (5,86 g, 52,8 mmol), dioksan (35 mL) i H₂O (1,8 mL). Reakcijska smjesa je miješana 3 sata pri temperaturi vrenja, a zatim je ohlađena na s. t. Nakon filtracije, otapalo iz filtrata je uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Prekristalizacijom iz medicinskog benzina dobiven je čisti produkt **46**³³⁴ u obliku žutih kristala.

4,5-homoadamantandion (**46**):³³⁴ 7,90 g (84 %); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ/ppm: 2,91 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,07 - 2,17 (m, 6H), 1,89 (br s, 2H), 1,86 (br s, 2H), 1,78 (br s, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ/ppm: 203,0 (s, 2C), 44,1 (d, 2C), 33,9 (t), 32,9 (t, 4C), 26,3 (d, 2C).

3.2.5.13. Sinteza biciklo[3.3.1]nonan-3,7-dikarboksilne kiseline (**47**)

U jednogrllu tikvicu (250 mL) dodani su 4,5-homoadamantandion (**46**, 1,34 g, 7,5 mmol), HIO₄ × 2H₂O (2,46 g, 10,8 mmol), dioksan (30 mL) i H₂O (10 mL), a reakcijska smjesa je miješana 3 dana pri 70 °C. Reakcijska smjesa je ohlađena na s. t. i uparena na rotacijskom uparivaču.

Dodan je EtOAc (50 mL), a organska faza je isprana sa zas. Na_2SO_3 (50 mL) i NaOH ($c = 2 \text{ mol dm}^{-3}$) ($3 \times 25 \text{ mL}$). Vodena faza je zakiseljena do $\text{pH} \approx 2$ s HCl ($c = 6 \text{ mol dm}^{-3}$) (35 mL) i provedena je ekstrakcija s EtOAc ($3 \times 100 \text{ mL}$). Organske faze su spojene, sušene iznad MgSO_4 i profiltrirane, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **47**³³⁵ u obliku bezbojnih kristala.

Biciklo[3.3.1]nonan-3,7-dikarboksilna kiselina (47):³³⁵ 1,30 g (81 %); **¹H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ/ppm : 11,28 (br s, 2H), 2,59 (p, $J = 7,3 \text{ Hz}$, 2H), 2,17 (br s, 2H), 2,12 (dd, $J = 7,2, 2,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,09 (dd, $J = 7,2, 2,4 \text{ Hz}$, 2H), 1,91 (p, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 4H), 1,44 (dd, $J = 3,0, 3,0 \text{ Hz}$, 2H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ/ppm : 183,6 (s, 2C), 34,9 (d, 2C), 30,0 (t, 4C), 28,6 (t), 24,2 (d, 2C).

3.2.5.14. Sinteza metil- (**48Me**) i etil-2-oksoadamantan-1-karboksilata (**48Et**)

U jednogrlu tikvicu (500 mL) dodani su biciklo[3.3.1]nonan-3,7-dikarboksilna kiselina (**47**, 3,633 g, 17,1 mmol (za **48Me**); 1,83 g, 8,6 mmol (za **48Et**)) i SOCl_2 (25 mL). Reakcijska smjesa je miješana 2 sata pri temperaturi vrenja. Suvišni SOCl_2 je uklonjen uparavanjem, a potom je dodan benzen ($2 \times 25 \text{ mL}$) i opet je provedeno uparavanje (radi uklanjanja tragova SOCl_2). Krutom ostatku je dodan apsolutni MeOH (50 mL (za **48Me**)) ili apsolutni EtOH (15 mL (za **48Et**)), a reakcija je miješana preko noći pri temperaturi vrenja. Za dobivanje spoja **48Me**, nakon uklanjanja MeOH uparavanjem na rotacijskom uparivaču, provedena je kolonska kromatografija smjese na silikagelu (eluens – EtOAc-heksan (1:2)) i dobiven je čisti produkt **48Me**³³⁵ u obliku bezbojnih kristala. Za dobivanje spoja **48Et**, nakon uklanjanja EtOH uparavanjem na rotacijskom uparivaču, dodan je CH_2Cl_2 (50 mL). Organska faza je isprana s NaHCO_3 (aq, zas.) (5 mL), sušena iznad MgSO_4 i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese (1,775 g) na silikagelu (eluens – CH_2Cl_2) dobiven je čisti produkt **48Et**³³⁶ u obliku bezbojnih kristala.

Metil-2-oksoadamantan-1-karboksilat (48Me):³³⁵ 3,04 g (85 %); **¹H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz) δ/ppm : 3,76 (s, 3H), 2,62 (br s, 1H), 2,46 (d, $J = 12,2 \text{ Hz}$, 2H), 2,46 (d, $J = 12,2 \text{ Hz}$, 2H), 2,18 (br s, 2H), 2,03-2,13 (m, 6H), 1,92 (d, $J = 12,7 \text{ Hz}$, 1H), 1,83 (d, $J = 12,7 \text{ Hz}$, 1H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 211,9 (s), 172,5 (s), 58,3 (s), 52,2 (q), 46,7 (d), 41,1 (t, 2C), 39,0 (t, 2C), 35,4 (t), 27,6 (d, 2C).

Etil-2-oksoadamantan-1-karboksilat (48Et):³³⁶ 1,745 g (91 %); **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 4,22 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,61 (br s, 1H), 2,46 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 2,16 (br s, 2H), 2,01-2,11 (m, 6H), 1,92 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 150 MHz) δ /ppm: 212,1 (s), 172,0 (s), 60,9 (t), 58,1 (s), 46,7 (d), 41,0 (t, 2C), 38,9 (t, 2C), 35,4 (t), 27,6 (d, 2C), 14,3 (q).

3.2.5.15. Sinteza etil-2-cijanoadamantan-1-karboksilata (49)

U dvogrlu tikvicu (100 mL) dodani su etil-2-oksoadamantan-1-karboksilat (48Et, 2,04 g, 9,2 mmol), TosMIC (2,145 g, 11,0 mmol), DME (60 mL) i apsolutni EtOH (2 mL, 34,2 mmol) pod atmosferom N₂. Ohlađenoj reakcijskoj smjesi (ledena kupelj, 0 °C) je dodan *t*-BuOK (2,64 g, 23,5 mmol) kroz 10 minuta u 2 obroka. Nakon dodatka baze, reakcijska smjesa je miješana 1 sat uz rast temperature od s. t. do 50 °C te još 3 i pol sata pri 50 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodan je Et₂O (20 mL). Reakcijska smjesa je filtrirana preko sinter lijevka poroznosti 4, a talog je ispran s Et₂O (80 mL). Kolonskom kromatografijom uparenog filtrata na silikagelu (eluens – Et₂O-heksan (1:3)) dobiven je čisti produkt 49³³⁶ u obliku bezbojnih kristala.

Etil-2-cijanoadamantan-1-karboksilat (49):³³⁶ 1,72 g (80 %); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 4,10-4,30 (m, 2H), 3,21 (br s, 1H), 2,30 (br s, 1H), 2,00-2,22 (m, 5H), 1,78-2,00 (m, 3H), 1,66-1,78 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 174,5 (s), 120,7 (s), 61,2 (t), 42,9 (s), 39,6 (t), 38,7 (d), 35,9 (t), 35,8 (t), 34,3 (t), 32,3 (t), 31,1 (d), 27,0 (d), 26,9 (d), 14,2 (q).

3.2.5.16. Sinteza 2-cijanoadamantan-1-karboksilne kiseline (50)

U jednogrlu tikvicu (250 mL) dodani su etil-2-cijanoadamantan-1-karboksilat (49, 3,73 g, 16,0 mmol), KOH (1,56 g, 27,8 mmol), H₂O (20 mL) i EtOH (50 mL). Nakon stajanja smjese (3 dana, s. t.) uklonjen je EtOH uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Nakon dodatka H₂O (50 mL), vodena faza je isprana s Et₂O (2 × 20 mL), potom zakiseljena s konc. HCl (5 mL) do pH $\approx$ 2 i ekstrahirana s Et₂O (5 × 50 mL). Druga organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt 50³³⁷ u obliku bezbojnih kristala.

2-cijanoadamantan-1-karboksilna kiselina (50):³³⁷ 3,11 g (95 %); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 8,75 (br s, 1H), 3,20 (br s, 1H), 2,33 (br s, 1H), 2,14-2,26 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 5H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 4H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 150 MHz) δ /ppm: 180,9

(s), 120,6 (s), 42,9 (s), 39,5 (t), 38,3 (d), 35,8 (t), 35,7 (t), 34,0 (t), 32,2 (t), 31,0 (d), 26,8 (d), 26,7 (d); **MS** (-ESI) m/z : 204; **MS** (+ESI) m/z : 206.

3.2.5.17. Sinteza 2-cijanoadamantan-1-karboksazida (**51**)

U jednogrlu tikvicu od 500 mL dodani su 2-cijanoadamantan-1-karboksilna kiselina (**50**, 3,05 g, 1,5 mmol) i SOCl_2 (50 mL). Reakcijska smjesa je miješana 1 sat pri temperaturi vrenja. SOCl_2 je uklonjen uparavanjem, a zatim je u 2 navrata dodan C_6H_6 (2×50 mL) i ponovno je provedeno uparavanje. Kruti ostatak je otopljen u $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (30 mL) i ohlađen ledenom kupelji na 0 °C, a na tu otopinu je polako dokapavana otopina NaN_3 (1,49 g, 22,9 mmol) u $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (25 mL) i H_2O (15 mL). Nakon dokapavanja, reakcijska smjesa je miješana 30 minuta pri 0 °C. Dodana je H_2O (50 mL) i provedena je ekstrakcija s Et_2O (4×75 mL). Organska faza je isprana sa zas. NaHCO_3 (50 mL) i zas. NaCl (25 mL). Isprana organska faza je sušena iznad MgSO_4 i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču bez zagrijavanja. Dobiven je čisti produkt **51**³¹⁷ u obliku bezbojnih kristala.

2-cijanoadamantan-1-karboksazid (**51**):³¹⁷ 3,33 g (97 %); *t.t.*: 70-76 °C; **¹H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 3,16 (br s, 1H), 2,32 (br s, 1H), 2,15 (ddd, $J = 13,3, 2,5, 2,1$ Hz, 1H), 2,05-2,13 (m, 3H), 2,02 (ddd, $J = 13,3, 2,5, 2,1$ Hz, 1H), 1,93 (ddd, $J = 12,6, 2,8, 2,1$ Hz, 1H), 1,88 (ddd, $J = 13,3, 2,8, 2,1$ Hz, 1H), 1,79 (ddd, $J = 12,6, 2,8, 2,1$ Hz, 1H), 1,67-1,77 (m, 4H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ /ppm: 182,3 (s), 120,2 (s), 44,8 (s), 39,5 (t), 38,5 (d), 35,7 (t), 35,6 (t), 34,1 (t), 32,2 (t), 31,1 (d), 27,0 (d), 26,8 (d); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2934, 2862, 2253, 2142, 1699, 1629, 1452, 1199, 988, 703; **MS** (+ESI) m/z : 203.

3.2.5.18. Sinteza metil-2-cijanoadamantan-1-karbamata (**53Me**)

Miješanoj smjesi metil-2-oksoadamantan-1-karbamata (**52**, 225 mg, 1,0 mmol), TosMIC-a (253 mg, 1,3 mmol) i apsolutnog EtOH (0,11 mL, 1,9 mmol) u DME (6 mL) je u obrocima dodan *t*-BuOK (350 mg, 3,1 mmol) pod atmosferom N_2 i na 0 °C. Reakcijska smjesa je miješana ukupno 1 sat pri 0 °C, zatim 30 minuta pri s. t., a potom pri 45 °C preko noći. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., smjesa je filtrirana preko sinter lijevka poroznosti 4, a talog je ispran s malo DME. Otapalo iz filtrata je uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese (218 mg) na silikagelu (eluensi – Et_2O -heksan (1:1), Et_2O i 5 % MeOH u Et_2O) dobiven je čisti produkt **53Me**³¹⁷ u obliku bezbojnih kristala.

Metil-2-cijanoadamantan-1-karbamat (53Me):³¹⁷ 6 mg (3 %); *t.t.*: 155-158 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 4,88 (br s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,63 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,36 (dd, *J* = 2,8, 2,6 Hz, 1H), 2,15 (dd, *J* = 2,8, 2,6 Hz, 1H), 2,11 (dd, *J* = 2,8, 2,6 Hz, 1H), 2,08 (ddd, *J* = 13,0, 2,3, 2,1 Hz, 1H), 2,02 (ddd, *J* = 12,2, 2,8, 1,6 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 13,0, 2,8, 2,1 Hz, 1H), 1,67-1,75 (m, 4H), 1,65 (ddd, *J* = 12,2, 2,1, 1,6 Hz, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ /ppm: 155,0 (s), 120,4 (s), 51,8 (q), 51,0 (s), 40,5 (d), 40,4 (t), 39,2 (t), 35,9 (t), 35,2 (t), 32,3 (t), 32,1 (d), 28,7 (d), 28,4 (d); IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3342, 3043, 2916, 2859, 2243, 1715, 1529, 1277, 1269, 1236, 1070, 613; MS (+ESI) *m/z*: 257, 235.

3.2.5.19. Sinteza etil-2-cijanoadamantan-1-karbamata (53Et)

U jednogrllu tikvicu (100 mL) dodani su 2-cijanoadamantan-1-karboksazid (51, 3,33 g, 14,5 mmol) i suhi C₆H₆ (50 mL). Reakcijska smjesa je miješana 2 sata pri temperaturi vrenja, a potom je dodan apsolutni EtOH (50 mL) i nastavljeno je miješanje preko noći pri temperaturi vrenja. Kolonskom kromatografijom uparene smjese na silikagelu (eluens – Et₂O-heksan (3:7)) dobiven je čisti produkt **53Et**³¹⁷ u obliku bezbojnih kristala.

Etil-2-cijanoadamantan-1-karbamat (53Et):³¹⁷ 3,23 g (90 %); *t.t.*: 113-116 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 4,73 (br s, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,90 (br s, 1H), 2,64 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,36 (br s, 1H), 2,04-2,20 (m, 3H), 2,01 (ddd, *J* = 12,2, 2,7, 1,5 Hz, 1H), 1,60-1,82 (m, 7H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 154,7 (s), 120,5 (s), 60,8 (t), 51,0 (s), 40,6 (d), 40,5 (t), 39,3 (t), 36,0 (t), 35,3 (t), 32,4 (t), 32,2 (d), 28,7 (d), 28,5 (d), 14,6 (q); IR (KBr) ν_{max} /cm⁻¹: 3347, 2997, 2983, 2932, 2919, 2859, 2241, 1705, 1524, 1455, 1281, 1234, 1061, 782, 600; MS (+ESI) *m/z*: 249.

3.2.5.20. Sinteza 1-aminoadamantan-2-karboksamida (54)

U jednogrllu tikvicu (250 mL) dodani su etil-2-cijanoadamantan-1-karbamat (**53Et**, 720 mg, 2,9 mmol), zas. NaOH (75 mL) i EtOH (25 mL). Reakcijska smjesa je miješana 3 dana pri temperaturi vrenja. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodana je H₂O (50 mL) i provedena je ekstrakcija s Et₂O (4 × 100 mL) i CH₂Cl₂ (4 × 100 mL). Organske faze su spojene, sušene iznad MgSO₄ i profiltrirane, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **54**³¹⁷ u obliku bezbojnih kristala.

1-aminoadamantan-2-karboksamid (54):³¹⁷ 238 mg (42 %); *t.t.*: 186-190 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 9,06 (br s, 1H), 5,56 (br s, 1H), 2,66 (br s, 1H), 2,26 (br s, 1H), 2,18 (dd, *J* = 12,2, 1,8 Hz, 1H), 2,05 (dd, *J* = 3,0, 2,6 Hz, 2H), 1,56-1,86 (m, 7H), 1,52 (ddd, *J*

= 13,0, 1,6, 1,3 Hz, 1H), 1,39 (br s, 2H), 1,32 (ddd, $J = 12,2, 2,6, 1,8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ/ppm : 176,2 (s), 54,2 (d), 51,2 (t), 49,6 (s), 40,6 (t), 37,4 (t), 36,3 (t), 32,4 (t), 31,3 (d), 30,2 (d), 29,0 (d); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3344, 3249, 2931, 2909, 2849, 1649, 1588, 1561, 1451, 1391, 1099, 926, 743; **MS** (+ESI) m/z : 195.

3.2.5.21. Sinteza 1-hidroksiadamantan-2-karboksilne kiseline (**55**) i 1-aminoadamantan-2-karboksilne kiseline (**20**)

Iz 1-aminoadamantan-2-karboksamida (**54**):

U jednogrlu tikvicu (10 mL) dodana je H_2O (1,5 mL), potom uz magnetsko miješanje i konc. H_2SO_4 (1 mL) te 1-aminoadamantan-2-karboksamid (**54**, 53 mg, 0,27 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 3 dana pri temperaturi vrenja i dodana je H_2O (10 mL) nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t. Provedena je ekstrakcija s Et_2O (5×10 mL). Vodena faza je zaljučena sa zas. NaOH do $\text{pH} > 13$, a zatim je provedena ekstrakcija s Et_2O (6×20 mL). Organske faze su sušene iznad MgSO_4 i profiltrirane, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču ($m_1 = 0,6$ mg, $m_2 = 0,5$ mg). Vodenoj fazi je dodana konc. H_2SO_4 do $\text{pH} \approx 7$ (praćenje indikatorskim papirom), a H_2O je uklonjena uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kruti ostatak vodene faze je ispran s EtOH (250 mL) uz filtraciju preko sinter lijevka poroznosti 4, čime je dobiven čisti produkt **20**³¹⁷ (41 mg, 77 %) u obliku bezbojnih kristala nakon uklanjanja EtOH uparavanjem na rotacijskom uparivaču.

Iz etil-2-cijanoadamantan-1-karbamata (**53Et**):

U jednogrlu tikvicu (50 mL) dodana je H_2O (9 mL), potom uz magnetsko miješanje i konc. H_2SO_4 (6 mL) te etil-2-cijanoadamantan-1-karbamat (**53Et**, 425 mg, 1,7 mmol). Reakcijska smjesa je miješana 3 dana pri temperaturi vrenja te je, nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodana H_2O (15 mL). Provedena je ekstrakcija s Et_2O (4×30 mL). Vodena faza je zaljučena sa zas. NaOH do $\text{pH} > 13$ i provedena je ekstrakcija s Et_2O (5×30 mL). Organske faze su sušene iznad MgSO_4 i profiltrirane, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču ($m_1 = 125$ mg, $m_2 = 9$ mg). Vodenoj fazi je dodana konc. H_2SO_4 do $\text{pH} \approx 7$ (praćenje indikatorskim papirom), a H_2O je uklonjena uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kruti ostatak vodene faze je ispran s EtOH-MeOH (1:1) (350 mL) uz filtraciju preko sinter lijevka poroznosti 4, čime je dobiven spoj **20** u obliku bezbojnih kristala nakon uklanjanja otapala uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Ekstrakcijom zakiseljene vodene faze s Et_2O dobiven je čisti produkt **55**³¹⁷ u obliku bezbojnih kristala.

1-aminoadamantan-2-karboksilna kiselina (20):³¹⁷ 205 mg (62 %); *t.t.* > 300 °C; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ /ppm: 2,63 (br s, 1H), 2,43 (br s, 1H), 2,32 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,12 (ddd, *J* = 12,0, 2,6, 2,6 Hz, 2H), 1,84-1,96 (m, 3H), 1,70-1,84 (m, 4H), 1,68 (ddd, *J* = 12,0, 2,6, 2,6 Hz, 1H), 1,59 (ddd, *J* = 13,1, 1,4, 1,4 Hz, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD, 75 MHz) δ /ppm: 179,3 (s), 54,2 (s), 53,2 (d), 43,2 (t), 38,3 (t), 38,1 (t), 36,8 (t), 33,3 (t), 33,1 (d), 30,6 (d), 30,1 (d); IR (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3451, 2914, 2846, 1620, 1572, 1528, 1405, 1330, 1255; MS (-ESI) *m/z*: 194; MS (+ESI) *m/z*: 196.

1-hidroksiadamantan-2-karboksilna kiselina (55):³¹⁷ 125 mg (37 %); *t.t.*: 145-155 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 2,28 (br s, 1H), 2,17 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,04 (br s, 1H), 2,02 (br s, 1H), 1,76 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 1,49-1,71 (m, 6H), 1,45 (dd, *J* = 12,8, 1,3 Hz, 1H), 1,40 (dd, *J* = 12,8, 1,3 Hz, 1H), signal jednog H atoma adamantanskog kostura prekriven signalom otapala; ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 174,7 (s), 67,6 (s), 54,6 (d), 46,0 (t), 40,1 (t), 36,7 (t), 35,7 (t), 32,1 (d), 31,3 (t), 29,9 (d), 29,3 (d); MS (-ESI) *m/z*: 195; MS (+ESI) *m/z*: 197.

3.2.5.22. Sintaza 2-oksoadamantan-1-karboksilne kiseline (56)

U jednogrlnu tikvicu (250 mL) dodani su metil-2-oksoadamantan-1-karboksilat (**48Me**, 3,05 g, 14,6 mmol), KOH (2,236 g, 39,8 mmol), MeOH (50 mL) i H₂O (10 mL). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri temperaturi vrenja. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., MeOH je uklonjen uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dodana je H₂O (70 mL), a zatim je vodena faza zakiseljena do pH $\approx$ 2 s HCl (*c* = 6 mol dm⁻³) (4 mL). Provedena je ekstrakcija s Et₂O (3 $\times$ 50 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **56**³³⁵ u obliku bezbojnih kristala.

2-oksoadamantan-1-karboksilna kiselina (56):³³⁵ 2,678 g (94 %); ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 10,66 (br s, 1H), 2,71 (dd, *J* = 2,9, 2,9 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,29 (d, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,19 (br s, 2H), 2,12 (dd, *J* = 13,0, 2,8 Hz, 2H), 2,06 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ /ppm: 216,0 (s), 175,5 (s), 56,1 (s), 46,7 (d), 41,8 (t, 2C), 39,2 (t, 2C), 35,2 (t), 27,5 (d, 2C).

3.2.5.23. Sinteza 2-oksoadamantan-1-karboksazida (**57**)

U jednogrlu tikvicu (250 mL) dodani su 2-oksoadamantan-1-karboksilna kiselina (**56**, 1,92 g, 9,9 mmol) i SOCl_2 (35 mL). Reakcijska smjesa je miješana pri temperaturi vrenja 2 sata. SOCl_2 je potom uklonjen uparavanjem na rotacijskom uparivaču, a zatim je u 2 navrata dodan C_6H_6 i ponovno je provedeno uparavanje. Kruti ostatak je otopljen u $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (9 mL), nakon čega je dokapavana otopina NaN_3 (1,025 g, 15,8 mmol) u $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (6 mL) i H_2O (6 mL) pri 0 °C kroz 10 minuta. Reakcijska smjesa je miješana još 45 minuta pri istoj temperaturi, a potom je provedena ekstrakcija s Et_2O (4×25 mL). Organska faza je isprana s H_2O (25 mL), zas. NaHCO_3 (2×25 mL) i zas. NaCl (25 mL). Isprana organska faza je sušena iznad MgSO_4 i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču bez zagrijavanja. Dobiven je čisti produkt **57**³³⁸ u obliku bezbojnih kristala.

2-oksoadamantan-1-karboksazid (**57**):³³⁸ 2,11 g (97 %); **¹H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 2,63 (dd, $J = 2,8, 2,8$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 13,5, 1,6$ Hz, 2H), 2,19 (br s, 2H), 2,00-2,12 (m, 6H), 1,93 (dd, $J = 12,8, 1,9$ Hz, 1H), 1,82 (dd, $J = 12,8, 1,6$ Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 211,2 (s), 180,0 (s), 59,4 (s), 46,7 (d), 41,0 (t, 2C), 38,8 (t, 2C), 35,3 (t), 27,6 (d, 2C).

3.2.5.24. Sinteza metil-2-oksoadamantan-1-karbamata (**52**)

2-oksoadamantan-1-karboksazid (**57**, 1,49 g, 6,8 mmol) je otopljen u C_6H_6 (35 mL) i reakcijska smjesa je miješana pri temperaturi vrenja 3 i pol sata. Potom je dodan apsolutni MeOH (15 mL) i nastavljeno je miješanje preko noći pri temperaturi vrenja. Reakcijska smjesa je ohlađena na s. t., a otapalo je uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese (1,52 g) na silikagelu (eluens – EtOAc-heksan (1:1)) dobiven je čisti produkt **52**³¹⁷ u obliku bezbojnih kristala.

Metil-2-oksoadamantan-1-karbat (**52**):³¹⁷ 1,09 g (70 %); **l.t.**: 107-110 °C; **¹H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 6,22 (br s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,75 (br s, 1H), 2,21 (br s, 2H), 2,05 (ddd, $J = 12,9, 2,9, 2,8$ Hz, 2H), 1,98 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,91 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,85 (dd, $J = 12,8, 1,6$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ /ppm: 211,8 (s), 155,2 (s), 61,7 (s), 51,6 (q), 46,0 (d), 43,2 (t), 39,3 (t, 2C), 34,7 (t, 2C), 29,0 (d, 2C); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3398, 2930, 2858, 1722, 1502, 1216, 1055, 777, 530; **MS** (+ESI) m/z : 246.

3.2.5.25. Sinteza 2-(hidroksiimino)adamantan-1-karboksilne kiseline (**58**)

U jednogrlu tikvicu (250 mL) dodani su metil-2-oksoadamantan-1-karboksilat (**48Me**, 2,16 g, 10,4 mmol), hidroksilamin-hidroklorid (800 mg, 11,5 mmol), NaOAc $\times$ 3H₂O (1,57 g, 11,5 mmol), MeOH (90 mL) i H₂O (20 mL). Reakcijska smjesa je miješana 4 sata pri temperaturi vrenja, a potom je miješana još 3 i pol sata pri temperaturi vrenja nakon dodatka NaOH (2,53 g, 63,4 mmol). Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., MeOH je uklonjen uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Vodena faza je isprana s Et₂O, a zatim je zakiseljena s konc. HCl do pH $\approx$ 2, pri čemu nastaje bijeli talog. Talog je odvojen filtracijom preko sinter lijevka poroznosti 4, ispran s H₂O i sušen u eksikatoru iznad P₂O₅ kroz par dana. Dobiven je čisti produkt **58**³³⁶ u obliku bezbojnih kristala.

2-(hidroksiimino)adamantan-1-karboksilna kiselina (**58**):³³⁶ 1,562 g (72 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 12,07 (br s, 1H), 10,39 (br s, 1H), 3,48 (br s, 1H), 2,13 (d, *J* = 12,7 Hz, 2H), 2,03 (br s, 2H), 1,58-1,94 (m, 8H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 174,2 (s), 161,2 (s), 47,4 (s), 40,4 (t, 2C), 36,4 (t, 2C), 34,8 (t), 27,6 (d), 27,3 (d, 2C).

3.2.5.26. Sinteza 2-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline (**21**)

Iz 2-oksoadamantan-1-karboksilne kiseline (**56**):

U otopinu 2-oksoadamantan-1-karboksilne kiseline (**56**, 295 mg, 1,5 mmol) u apsolutnom EtOH (20 mL) je uveden NH₃ kroz 30 minuta pri 0 °C. Otopina zasićena s NH₃ je prebačena u reakcijsku bocu za hidrogenaciju, dodan je PtO₂ (57 mg, 0,25 mmol) i provedena je katalitička hidrogenacija (*p* = 4 bar) u Parrovoj aparaturi preko noći. Idućeg dana reakcija je zaustavljena i katalizator je uklonjen filtracijom preko filter papira (plava vrpca). U reakcijsku bocu je dodana vruća H₂O (50 mL). Provedena je filtracija preko filter papira (plava vrpca), a otapalo iz filtrata je uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **21**³¹⁷ (285 mg, 96 %) u obliku bezbojnih kristala.

Iz 2-(hidroksiimino)adamantan-1-karboksilne kiseline (**58**):

U reakcijskoj boci je otopljena 2-(hidroksiimino)adamantan-1-karboksilna kiselina (**58**, 199 mg, 0,95 mmol) u MeOH (110 mL), a potom je dodan PtO₂ (208 mg, 0,92 mmol). Reakcijska smjesa je podvrgnuta katalitičkoj hidrogenaciji (*p* = 4 bar) kroz 3 dana u Parrovoj aparaturi.

Nakon završetka reakcije, katalizator je uklonjen filtracijom preko filter papira (plava vrpca), a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **21** u obliku bezbojnih kristala.

2-aminoadamantan-1-karboksilna kiselina (21):³¹⁷ 185 mg (99 %); *t.t.* > 300 °C; ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz) δ /ppm: 3,46 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 2,23 (ddd, *J* = 13,1, 2,9, 2,9 Hz, 1H), 2,07 (br s, 1H), 1,89-2,03 (m, 6H), 1,76-1,86 (m, 3H), 1,74 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 1,70 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H); ¹³C NMR (CD₃OD, 150 MHz) δ /ppm: 182,9 (s), 58,7 (d), 44,0 (s), 41,1 (t), 37,7 (t), 37,6 (t), 34,6 (t), 32,8 (d), 30,6 (t), 29,3 (d), 28,6 (d); MS (+ESI) *m/z*: 196.

3.2.5.27. Sintaza 4-oksoadamantan-1-karboksilne kiseline (**60**)

U trogrlu tikvicu (250 mL) dodan je oleum (20 %, 80 mL) koji je zagrijan na 70 °C. Potom je kroz 2 sata dokapavana otopina 5-hidroksiadamantan-2-ona³³⁹ (**59**, 1,25 g, 7,5 mmol) u HCOOH (20 mL) uz miješanje pri istoj temperaturi. Nakon dokapavanja, reakcijska smjesa je miješana još 1 sat, a potom je dokapavana HCOOH (10 mL) kroz 1 sat uz miješanje. Reakcijska smjesa je miješana još 1 sat nakon dokapavanja. Nakon hlađenja na s. t., reakcijska smjesa je izlivena na led i provedena je ekstrakcija s CH₂Cl₂ (5 × 100 mL). CH₂Cl₂ faza je ekstrahirana sa zas. NaOH (3 × 50 mL). NaOH faza je oprana s CH₂Cl₂ (2 × 50 mL), a zatim je zakiseljena s konc. HCl (40 mL). Zakiseljena NaOH faza je ekstrahirana s EtOAc (4 × 100 mL). EtOAc faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **60**³⁴⁰ u obliku bezbojnih kristala.

4-oksoadamantan-1-karboksilna kiselina (60):³⁴⁰ 750 mg (51 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 10,76 (br s, 1H), 2,62 (br s, 2H), 2,18-2,30 (m, 5H), 2,15 (br s, 2H), 1,94-2,12 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 216,6 (s), 181,9 (s), 45,8 (d, 2C), 40,3 (s), 40,0 (t, 2C), 38,4 (t, 2C), 37,7 (t), 27,3 (d).

3.2.5.28. Sintaza 4-aminoadamantan-1-karboksilne kiseline (**23**)

U reakcijsku bocu za hidrogenaciju dodani su 4-oksoadamantan-1-karboksilna kiselina (**60**, 875 mg, 4,5 mmol), PtO₂ (100 mg, 0,44 mmol) i zasićena otopina NH₃ u MeOH (60 mL) i provedena je katalitička hidrogenacija (*p* = 4 bar) u Parrovoj aparaturi preko noći. Katalizator je uklonjen filtracijom preko filter papira (plava vrpca) i ispran s MeOH (50 mL).

Uklanjanjem otapala iz filtrata uparavanjem na rotacijskom uparivaču te obradom krutog ostatka (dodatak MeOH i centrifugiranje, dodatak $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ i ponovno centrifugiranje), dobiven je čisti spoj **23**³⁴⁰ u obliku bezbojnih kristala.

4-aminoadamantan-1-karboksilna kiselina (23):³⁴⁰ 420 mg (48 %); **MS** (+ESI) m/z : 196.

3.2.5.29. Sinteza 4-cijanoadamantan-1-ola (**61**)

Miješanoj smjesi 5-hidroksiadamantan-2-ona (**59**, 1,092 g, 6,6 mmol), TosMIC-a (1,605 g, 8,2 mmol) i apsolutnog EtOH (0,8 mL, 13,7 mmol) u DME (35 mL) je u obrocima dodan *t*-BuOK (2,33 g, 20,8 mmol) pod atmosferom N_2 i na 0 °C. Nakon dodatka baze, ledena kupelj je zamijenjena uljnom, a reakcijska smjesa je miješana 4 sata na 55 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodan je Et_2O (50 mL) i talog je ispran s Et_2O (150 mL) uz filtraciju preko sinter lijevka poroznosti 4. Kolonskom kromatografijom uparenog filtrata na silikagelu (eluensi – Et_2O -heksan (3:7) i Et_2O) dobivena je smjesa izomera produkta **61**³⁴¹ (1,03 g, 88 %, (*E*):(*Z*) $\approx$ 1:1).

(*Z*)-4-cijanoadamantan-1-ol (**61Z**):³⁴¹ **^1H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 2,77 (br s, 1H), 2,43 (br s, 2H), 2,19 (br s, 1H), 2,11 (d, $J = 12,2$ Hz, 2H), 1,69-1,79 (m, 6H), 1,64 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), signal hidroksilnog protona nije opažen; **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 121,6 (s), 67,1 (s), 44,4 (t), 41,2 (t, 2C), 35,8 (d), 35,3 (t, 2C), 33,4 (d, 2C), 29,4 (d).

(*E*)-4-cijanoadamantan-1-ol (**61E**):³⁴¹ **^1H NMR** (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 2,80 (br s, 1H), 2,41 (br s, 2H), 2,23 (br s, 1H), 2,07 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 1,69-1,87 (m, 6H), 1,62 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), signal hidroksilnog protona nije opažen; **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 121,7 (s), 66,9 (s), 44,8 (t), 44,3 (t, 2C), 36,1 (d), 33,1 (d, 2C), 31,9 (t, 2C), 29,6 (d).

3.2.5.30. Sinteza 5-(*N*-acetamido)adamantan-2-karbonitrila (**62**)

Na otopinu 4-cijanoadamantan-1-ola (**61**, 1,03 g, 5,81 mmol) u CH_3CN (40 mL) je dokapavana konc. H_2SO_4 (8 mL) kroz 10 minuta pri s. t. Nakon dodatka kiseline, reakcijska smjesa je miješana preko noći na 100 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodana je H_2O (200 mL). Vodena faza je neutralizirana sa zas. NaOH, a potom je provedena ekstrakcija s Et_2O (5×100 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO_4 i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese (1,57 g) na silikagelu (eluens – EtOAc) dobivena je smjesa izomera produkta **62**³⁴² (1,17 g, 92 %, (*E*):(*Z*) $\approx$ 1:1).

(Z)-5-(N-acetamido)adamantan-2-karbonitril (62Z):³⁴² ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 5,27 (br s, 1H), 2,83 (br s, 1H), 2,36 (br s, 2H), 2,04-2,24 (m, 7H), 1,93 (s, 3H), 1,84 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 12,7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 169,7 (s), 121,7 (s), 50,8 (s), 40,2 (t), 37,7 (t, 2C), 36,3 (d), 35,4 (t, 2C), 32,1 (d, 2C), 28,1 (d), 24,6 (q); MS (+ESI) m/z : 219.

(E)-5-(N-acetamido)adamantan-2-karbonitril (62E):³⁴² ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 5,26 (br s, 1H), 2,89 (br s, 1H), 2,34 (br s, 2H), 1,98-2,24 (m, 7H), 1,96 (br s, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,70 (d, J = 13,5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 169,7 (s), 121,7 (s), 50,6 (s), 41,4 (t), 40,4 (t, 2C), 36,1 (d), 32,2 (t, 2C), 31,8 (d, 2C), 28,4 (d), 24,6 (q); MS (+ESI) m/z : 219.

3.2.5.31. Sintaza 5-aminoadamantan-2-karboksilne kiseline (63)

U jednogrlu tikvicu (100 mL) dodani su 5-(N-acetamido)adamantan-2-karbonitril (**62**, 667 mg, 3,1 mmol) i NaOH ($c = 4 \text{ mol dm}^{-3}$) (20 mL). Reakcijska smjesa je miješana 3 dana pri temperaturi vrenja. Nakon neutralizacije s konc. HCl, filtracijom preko sinter lijevka poroznosti 4 i prvim pranjem s H_2O (100 mL) i $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (100 mL), drugim pranjem s H_2O (50 mL) i $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (50 mL) i trećim pranjem s H_2O (25 mL) i $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (25 mL) te sušenjem u vakuumskom sušioniku (40 °C, 10 mbar), dobivena je bijela krutina (462 mg) za koju je pretpostavljeno da se radi o smjesi diastereomera produkta **63**, no zbog netopljivosti nije bilo moguće utvrditi strukturu tog spoja NMR analizom.

3.2.5.32. Pokušaji sinteze 5-(N-ftalimido)adamantan-2-karboksilne kiseline (64)

1) U jednogrloj tikvici (5 mL) rastaljen je ftalanhidrid (405 mg, 2,7 mmol), a potom je dodana smjesa diastereomera **63** (95 mg, 0,49 mmol) uz miješanje. Nakon 15 minuta je dodan i suhi DMF (0,2 mL). Reakcijska smjesa je miješana 2 sata pri 175-180 °C. Nakon hlađenja na s. t., reakcijska smjesa je filtrirana preko sinter lijevka poroznosti 4, a talog je ispran s EtOAc (40 mL) i CH_2Cl_2 (40 mL) te sušen u eksikatoru iznad KOH preko noći (87 mg). NMR analizom i tankoslojnom kromatografijom filtrata je utvrđeno da željeni produkt **64** nije nastao.

- 2) U epruvetu za reakcije u mikrovalnom reaktoru dodani su smjesa diastereomera **63** (50 mg, 0,26 mmol), ftalanhidrid (525 mg, 3,5 mmol) i DMF (1 mL). Reakcija je provedena u mikrovalnom reaktoru (150 W) pri 130 °C tijekom jednog sata. Izoliran je nepromijenjeni početni spoj (42 mg), a tankoslojnom kromatografijom otopine je utvrđeno da željeni produkt **64** nije nastao.
- 3) U epruvetu za reakcije u mikrovalnom reaktoru dodani su smjesa diastereomera **63** (185 mg, 0,95 mmol) i ftalanhidrid (655 mg, 4,4 mmol). Reakcija je provedena u mikrovalnom reaktoru (150 W) pri 200 °C tijekom jednog sata. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., talog je ispran s (CH₃)₂CO (100 mL), MeOH (50 mL) i H₂O (50 mL). Izolirani talog je nepromijenjen početni spoj (177 mg), a tankoslojnom kromatografijom filtrata je utvrđeno da željeni produkt **64** nije nastao.

3.2.6. Sinteza prekursora supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i odgovarajućih supstituiranih ftalimidoadamantana

3.2.6.1. Sinteza 4-nitro- (**24**) i 4-metoksiftalanhidrida (**25**)

U jednogrlu tikvicu (100 mL) dodani su 4-nitro- (27,5 g, 130,2 mmol) ili 4-metoksiftalna kiselina³⁴³ (**65**, 5,29 g, 27,0 mmol) i acetanhidrid (20 mL, 212,0 mmol (za spoj **24**); 5 mL, 53,0 mmol (za spoj **25**)). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri 155-160 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., nastali kristali su isprani s Et₂O (200 mL) i heksanom (50 mL) uz filtraciju preko sinter lijevka poroznosti 4 i posušeni. Dobiven je čisti produkt **24**³¹⁹ ili produkt **25**³²⁰ u obliku bezbojnih kristala.

4-nitroftalanhidrid (**24**):³¹⁹ 19,25 g (76 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 8,84 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

4-metoksiftalanhidrid (**25**):³²⁰ 3,24 g (67 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 600 MHz) δ/ppm: 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).

3.2.6.2. Sinteza 4-metoksiftalne kiseline (**65**)

U trogrlu tikvicu (500 mL) dodani su 3,4-dimetilanisol (5 mL, 35,8 mmol), KMnO₄ (26,31 g, 166,5 mmol), *t*-BuOH (75 mL) i H₂O (175 mL). Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri 60-65 °C. Dodano je još KMnO₄ (18,46 g, 116,8 mmol), nakon čega je nastavljeno miješanje preko noći pri istoj temperaturi. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodan je EtOH (75 mL), a nastali MnO₂ je uklonjen filtracijom preko naboranog filter papira uz pranje s H₂O (250 mL).

Nakon uklanjanja *t*-BuOH i EtOH uparavanjem, vodena faza je zakiseljena s konc. HCl (50 mL) do pH < 1, nakon čega je provedena ekstrakcija s EtOAc (5 × 100 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **65**³⁴³ u obliku bezbojnih kristala.

4-metoksiftalna kiselina (65):³⁴³ 5,39 g (77 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 12,91 (br s, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 3,84 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ/ppm: 169,1 (s), 167,3 (s), 161,3 (s), 137,0 (s), 131,2 (d), 122,6 (s), 115,1 (d), 113,0 (d), 55,7 (q).

3.2.6.3. Sintaza 3,4-dimetilbenzonitrila (**66**)

U trogrlu tikvicu (250 mL) dodani su 3,4-dimetilbenzojeva kiselina (5,96 g, 39,7 mmol) i CH₃CN (100 mL), a potom je dokapavana konc. H₂SO₄ (20 mL) kroz 20 minuta, nakon čega je reakcijska smjesa miješana 2 dana pri 95-100 °C. Nakon što je smjesa ohlađena na s. t. (želatinozni talog na dnu tikvice), otopina je oddekantirana i otapalo uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom smjese na silikagelu (eluens – CH₂Cl₂) dobiven je čisti produkt **66**³⁴⁴ u obliku bezbojnih kristala.

3,4-dimetilbenzonitril (66):³⁴⁴ 2,63 g (50 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ/ppm: 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ/ppm: 142,8 (s), 138,1 (s), 132,5 (d), 130,4 (d), 129,6 (d), 119,1 (s), 108,5 (s), 19,6 (q), 18,9 (q).

3.2.6.4. Sintaza 4-cijanofthalne kiseline (**68**)

Oksidacija 3,4-dimetilbenzonitrila (**66**) s KMnO₄:

U jednogrlnu tikvicu (500 mL) dodani su 3,4-dimetilbenzonitril (**66**, 2,63 g, 20,0 mmol), KMnO₄ (27,93 g, 176,7 mmol), *t*-BuOH (36 mL) i H₂O (84 mL). Reakcijska smjesa je miješana 3 dana pri 55-60 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na s. t., dodan je EtOH (100 mL) uz miješanje pri s. t. kroz 30 minuta. MnO₂ je uklonjen filtracijom preko naboranog filter papira uz pranje s H₂O (200 mL). Nakon uklanjanja *t*-BuOH i EtOH uparavanjem na rotacijskom uparivaču, vodena faza je zakiseljena s konc. HCl do pH ≈ 1, nakon čega je provedena ekstrakcija s Et₂O (5 × 100 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **67**³⁴⁵ u obliku bezbojnih kristala.

1,2,4-benzotrikarboksilna kiselina (67):³⁴⁵ 3,045 g (72 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 13,42 (br s, 3H), 8,22 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 168,5 (s), 167,6 (s), 166,0 (s), 137,4 (s), 132,5 (s), 132,2 (s), 131,9 (d), 129,4 (d), 128,7 (d).

Oksidacija 3,4-dimetilbenzonitrila (**66**) s CrO₃:

U jednogrlu tikvicu (250 mL) dodani su 3,4-dimetilbenzonitril (**66**, 480 mg, 3,7 mmol) i CH₃COOH (30 mL), zatim i konc. H₂SO₄ (2,5 mL) i CrO₃ (5,26 g, 52,6 mmol) u 3 obroka kroz 5 minuta. Reakcijska smjesa je miješana preko noći pri s. t. Dodan je *i*-PrOH (50 mL), nakog čega je nastavljeno miješanje pri s. t. kroz 3 sata. Otopina je odekantirana, a *i*-PrOH je uklonjen uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Nakon dodatka H₂O (100 mL), provedena je ekstrakcija s Et₂O (5 × 100 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, a otapalo iz filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Dobiven je čisti produkt **68**³⁴⁶ u obliku bezbojnih kristala.

4-cijanofthalna kiselina (68):³⁴⁶ 38 mg (5 %); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 13,56 (br s, 2H), 8,18 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ /ppm: 167,7 (s), 166,8 (s), 137,3 (s), 134,9 (d), 133,2 (s), 132,4 (d), 129,3 (d), 117,6 (s), 113,5 (s).

3.3. Fotokemija nesupstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina

3.3.1. Fotokemija nesupstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina – opći postupak

U kvarcne epruvete su dodane otopina spoja (5 mg, 15,4 μ mol) u CH₃CN (10 mL) ili (CH₃)₂CO (10 mL) te otopina K₂CO₃ (1,06 mg, 7,7 μ mol, 0,5 ekv.) u H₂O (5 mL). Otopine su propuhivane s N₂ najmanje 15 minuta, a zatim su osvjetljavane u fotokemijskom reaktoru (8 lampi, λ_{irr} = 300 nm), nakon čega je otapalo uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Fotoprodukti su identificirani usporedbom s autentičnim uzorcima ¹H NMR i/ili HPLC analizom, a ujedno su tim analizama određeni i udjeli fotoprodukata (tablica 8).

1-(N-ftalimido)adamantan (69):³⁴⁷ ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 7,71-7,79 (m, 2H), 7,62-7,70 (m, 2H), 2,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H), 2,16 (br s, 3H), 1,66-1,86 (m, 6H).

2-azapentaciklo[9.6.0.1^{1,14}.0^{12,16}.0^{4,9}]undeka-4,6,8-trien-3,10-dion (70):³⁴⁸ **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 7,96 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 7,56-7,70 (m, 2H), 6,61 (br s, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,76 (br s, 1H), 2,21 (br s, 1H), 2,06 (dd, J = 11,3, 2,6 Hz, 1H), 1,81-1,94 (m, 5H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,45-1,53 (m, 2H), 1,34 (d, J = 13,5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 205,6 (s), 169,1 (s, 2C), 132,7 (d), 132,2 (d), 130,4 (d), 128,7 (d), 64,8 (d), 50,0 (s), 45,1 (t), 38,8 (t), 37,2 (t), 36,1 (t), 36,0 (d), 31,8 (t), 29,1 (d, 2C), dva signala kvaternih C atoma nisu opažena.

2-aza-10-hidroksiheksaciklo[8.7.1.1^{1,4}.0^{4,9}.0^{11,16}.0^{12,18}]nonadeka-4,6,8-trien-3-on (71):³⁴⁹ **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ /ppm: 8,27 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (ddd, J = 7,6, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 7,9, 7,3, 1,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,68 (dd, J = 7,3, 6,5 Hz, 1H), 2,50-2,56 (m, 1H), 2,32 (dd, J = 7,3, 5,0 Hz, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 1,76 (dd, J = 11,5, 3,8 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 1,50-1,58 (m, 3H), 1,44 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 13,3 Hz, 1H); **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 150 MHz) δ /ppm: 169,7 (s), 147,0 (s), 134,3 (s), 131,0 (d), 130,6 (d), 127,6 (d), 126,5 (d), 78,9 (s), 55,0 (d), 50,6 (d), 39,6 (2t), 35,1 (t), 32,9 (d), 32,0 (t), 27,7 (d), 26,6 (d), signal jednog C atoma prekriven signalom otapala.

3.3.2. Fotokemija spojeva **2** i **3** bez senzibilizatora – ovisnost udjela fotoprodukata o vremenu osvjetljavanja

U kvarcne epruvete su dodane otopina spoja **2** ili **3** (5 mg, 15,4 μ mol) u CH₃CN (10 mL) te otopina K₂CO₃ (1,06 mg, 7,7 μ mol, 0,5 ekv.) u H₂O (5 mL). Otopine su propuhivane s N₂ najmanje 15 minuta, a zatim su osvjetljavane u fotokemijskom reaktoru (8 lampi, λ_{irr} = 300 nm). HPLC analizom otopina je utvrđena ovisnost sastava smjese o vremenu osvjetljavanja (prilozi 2 i 3).

3.3.3. Preparativna fotokemija spojeva **3** i **4** bez senzibilizatora

U staklenu epruvetu (200 mL) dodani su spoj **3** ili **4** (100 mg, 0,30 mmol), K₂CO₃ (21,2 mg, 0,15 mmol, 0,5 ekv.) te CH₃CN (150 mL) i H₂O (50 mL). Otopina je najprije propuhivana s Ar 30 minuta, a potom je osvjetljena u fotokemijskom reaktoru (11 lampi, λ_{irr} = 300 nm) uz daljnje propuhivanje s Ar i hlađenje s H₂O. Osvjetljavanje je zaustavljeno nakon 30 minuta (spoj **3**) ili 120 minuta (spoj **4**). Približno 10 mL otopine je upareno na rotacijskom uparivaču (za NMR analizu sirove smjese), a ostatku otopine je dodana H₂O (150 mL) i provedena je ekstrakcija s CH₂Cl₂ (5 $\times$ 100 mL).

Organska faza je sušena iznad MgSO_4 i profiltrirana, nakon čega je otapalo uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom na silikagelu (eluensi - CH_2Cl_2 i CH_2Cl_2 -EtOAc-MeOH (17:2:1)) i preparativnom tankoslojnom kromatografijom na silikagelu (eluens – EtOAc- CH_2Cl_2 (1:5)) izolirani su produkti **72**³⁴⁷ i **73**³⁴⁷ (u slučaju reaktanta **3**), odnosno produkt **72** (50 mg, 58 %) u slučaju reaktanta **4**. Spojevi **72** i **73** su dobiveni u obliku bezbojnih kristala.

2-(N-ftalimido)adamantan (72):³⁴⁷ 11 mg (13 %); ¹H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ /ppm: 7,77-7,83 (m, 2H), 7,65-7,71 (m, 2H), 4,34 (br s, 1H), 2,59 (br s, 2H), 2,32 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,90-2,00 (m, 6H), 1,80 (br s, 2H), 1,70 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ /ppm: 169,7 (s, 2C), 133,9 (d, 2C), 132,3 (s, 2C), 122,9 (d, 2C), 61,4 (d), 38,7 (t, 2C), 37,9 (t), 33,0 (t, 2C), 31,2 (d, 2C), 27,8 (d), 27,1 (d).

10-azapentaciklo[10.3.3.1^{14,16}.0^{1,11}.0^{3,8}]nonadeka-3,5,7-trien-2,9-dion (73):³⁴⁷ 51 mg (59 %); ¹H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ /ppm: 7,91 (dd, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,63 (dt, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,58 (dt, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,1, 1,6$ Hz, 1H), 6,37 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 2,22 (dd, $J = 11,9, 1,9$ Hz), 2,11 (br s, 1H), 2,09 (br s, 1H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,78-1,94 (m, 5H), 1,64-1,78 (m, 3H); ¹³C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ /ppm: 208,5 (s), 170,0 (s), 137,3 (s), 132,1 (d, 2C), 132,0 (s), 129,6 (d), 128,6 (d), 56,8 (d), 53,4 (s), 39,6 (t), 36,7 (t), 36,5 (t), 31,5 (d), 31,4 (t), 31,0 (t), 27,2 (d), 27,0 (d).

3.3.4. Preparativna fotokemija spoja **3** s kisikom

U staklenu epruvetu (200 mL) dodani su spoj **3** (100,3 mg, 0,31 mmol), K_2CO_3 (22,5 mg, 0,16 mmol) te CH_3CN (150 mL) i H_2O (50 mL). Otopina je najprije propuhivana s O_2 30 minuta, a potom je osvijetljena u fotokemijskom reaktoru 30 minuta (10 lampi, $\lambda_{\text{irr}} = 300$ nm) uz daljnje propuhivanje s O_2 i hlađenje s H_2O . Približno 10 mL otopine je upareno na rotacijskom uparivaču (za NMR analizu sirove smjese), a preostaloj otopini je dodana H_2O (150 mL) i provedena je ekstrakcija s CH_2Cl_2 (5×100 mL). Organska faza je sušena iznad Na_2SO_4 i profiltrirana, a otapalo uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom organske faze na silikagelu (eluensi - CH_2Cl_2 i CH_2Cl_2 -EtOAc-MeOH (17:2:1)) i preparativnom tankoslojnom kromatografijom na silikagelu (eluens – EtOAc- CH_2Cl_2 (1:5)) izolirani su produkti **72** (4 mg, 4 %), **74**³¹⁷ (bezbojni uljasti kristali), **75**³¹⁷ (bezbojni kristali) i **76**³⁵⁰ (bezbojni kristali).

2-(N-ftalimido)adamantan-1-hidroperoksid (74):³¹⁷ 13 mg (14 %); **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 8,02 (br s, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 4,79 (br s, 1H), 2,87 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,44 (ddd, J = 12,0, 3,0, 2,7 Hz, 1H), 2,35 (br s, 2H), 2,30 (br s, 1H), 1,85-1,95 (m, 3H), 1,79 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,73 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 13,0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 170,4 (s, 2C), 134,2 (d, 2C), 132,0 (s, 2C), 123,4 (d, 2C), 81,3 (s), 59,4 (d), 42,2 (t), 39,1 (t), 37,7 (t), 36,0 (d), 35,3 (t), 32,2 (t), 30,8 (d), 30,2 (d); **HRMS-MALDI** izračunato za [C₁₈H₁₈NO₄+Na]⁺ 335,1139, opaženo 335,1131.

2-(N-ftalimido)adamantan-1-ol (75):³¹⁷ 9 mg (10 %); **t.t.**: 162-164 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 7,78-7,86 (m, 2H), 7,68-7,76 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 3,15 (br s, 1H), 2,76 (dd, J = 12,5, 3,0 Hz, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,20 (ddd, J = 11,3, 3,0, 3,0 Hz, 2H), 1,87-2,05 (m, 4H), 1,80 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 1,66-1,76 (m, 3H), 1,52 (d, J = 11,3 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 170,3 (s, 2C), 134,2 (d, 2C), 132,0 (s, 2C), 123,3 (d, 2C), 69,0 (s), 66,3 (d), 46,9 (t), 41,1 (t), 37,4 (t), 36,6 (t), 35,0 (d), 31,0 (t), 30,6 (d), 29,7 (d); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3497, 2919, 2852, 1764, 1701, 1454, 1377, 1318, 1131, 1095, 1060, 893, 714; **HRMS-MALDI** izračunato za [C₁₈H₁₈NO₂]⁺ 280,1343, opaženo 280,1337.

Ftalimid (76):³⁵⁰ 45 mg (62 %); **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 7,84-7,90 (m, 2H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,64 (br s, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 168,0 (s, 2C), 134,5 (d, 2C), 132,8 (s, 2C), 123,8 (d, 2C).

3.3.5. Fotokemija spoja 3 s kisikom

Napravljene su tri istovjetne otopine spoja 3 u CH₃CN-H₂O (2:1) ($c_{\text{spoj}} = 10^{-3}$ mol dm⁻³, $V_{\text{irr}} = 15$ mL, 0,5 ekv. K₂CO₃), pri čemu je jedna otopina zasićena s N₂, druga sa zrakom, a treća s O₂. Nakon kratkog osvjetljavanja spoja 3 ($t_{\text{irr}} = 3$ min, $\lambda_{\text{irr}} = 300$ nm, 8 lampi) i ¹H NMR analize, određene su konverzije reaktanta (prilog 4). Iz konverzija reaktanta 3 je izračunato vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja (prilog 1, jednadžba 1).

3.3.6. Preparativna fotokemija spojeva 2 i 3 s akrilonitrilom

U svaku od 4 kvarcne epruvete je dodana otopina spoja 2 ili 3 (5 mg, 15,4 μ mol) u (CH₃)₂CO (10 mL), otopina K₂CO₃ (1,06 mg, 7,7 μ mol, 0,5 ekv.) u H₂O (5 mL) i akrilonitril (1 mL). Otopine su propuhivane s N₂ najmanje 15 minuta.

Nakon propuhivanja, otopine su osvijetljivane 1 sat u fotokemijskom reaktoru ($\lambda_{\text{irr}} = 300$ nm, 8 lampi) i spojene, nakon čega je otapalo uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Preparativnom tankoslojnom kromatografijom na silikagelu (eluens – EtOAc-Et₂O-heksan (1:2:7) za spoj **2**, EtOAc-Et₂O-heksan (1:1:8) za spoj **3**) izolirani su produkti **69** (4,0 mg, 23 %) i **77**³¹⁷ (bezbojno ulje) u slučaju reaktanta **2**, odnosno produkti **72** (0,3 mg, 2 %) i **78**³¹⁷ (bezbojno ulje) u slučaju reaktanta **3**.

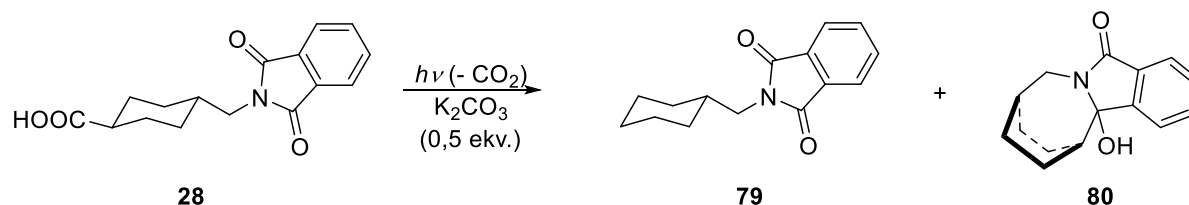
2-(2-cijanoetil)-1-(N-ftalimido)adamantan (77):³¹⁷ 4,7 mg (23 %); **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 7,74-7,80 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 2H), 3,03 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,73 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,32 (ddd, $J = 10,6, 7,1, 6,1$ Hz, 1H), 2,21 (ddd, $J = 10,6, 7,1, 6,1$ Hz, 1H), 2,10-2,20 (m, 2H), 1,77-2,05 (m, 6H), 1,61-1,77 (m, 3H), 1,48-1,54 (m, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 170,1 (s, 2C), 134,1 (d, 2C), 122,9 (d, 2C), 120,0 (s), 63,5 (s), 43,9 (d), 41,6 (t), 37,6 (t), 36,9 (t), 35,3 (t), 30,7 (d), 30,1 (t), 29,8 (d), 29,4 (d), 24,3 (t), 15,6 (t); **HRMS-MALDI** izračunato za [C₂₁H₂₂N₂O₂+Na]⁺ 357,1573, opaženo 357,1574.

1-(2-cijanoetil)-2-(N-ftalimido)adamantan (78):³¹⁷ 8,5 mg (41 %); **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 7,82-7,87 (m, 2H), 7,72-7,78 (m, 2H), 4,43 (br s, 1H), 2,88 (ddd, $J = 12,6, 3,0, 2,7$ Hz, 1H), 2,38 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,28 (ddd, $J = 10,2, 7,0, 6,3$ Hz, 1H), 2,20 (ddd, $J = 10,2, 6,3, 6,1$ Hz, 1H), 2,15 (br s, 1H), 2,11 (br s, 1H), 2,00 (br s, 1H), 1,96 (ddd, $J = 12,6, 2,6, 2,6$ Hz, 1H), 1,88 (ddd, $J = 12,6, 2,6, 2,6$ Hz, 1H), 1,79 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,75 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 1,67-1,73 (m, 2H), 1,64 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 1,50-1,64 (m, 3H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 169,8 (s, 2C), 134,3 (d, 2C), 132,1 (s, 2C), 123,5 (d, 2C), 120,5 (s), 60,4 (d), 43,4 (t), 39,4 (t), 37,9 (t), 37,3 (t), 36,1 (s), 35,5 (d), 35,1 (t), 31,5 (t), 28,9 (d), 27,8 (d), 11,0 (t); **HRMS-MALDI** izračunato za [C₂₁H₂₂N₂O₂+Na]⁺ 357,1573, opaženo 357,1560.

3.3.7. Kvantni prinosi dekarboksilacije spojeva 2-5

U kvarcnu epruvetu je dodana otopina odgovarajućeg spoja (15,4 μ mol) u CH₃CN ili (CH₃)₂CO (10 mL) i otopina K₂CO₃ (1,06 mg, 7,7 μ mol) u H₂O (5 mL). Otopine su propuhivane s N₂ najmanje 30 minuta. Nakon propuhivanja, otopine su osvijetljivane 90 sekundi u fotokemijskom reaktoru (8 lampi, $\lambda_{\text{irr}} = 300$ nm ili 254 nm (lampe manje valne duljine korištene samo u odsutnosti senzibilizatora)) te uparene na rotacijskom uparivaču. Iz konverzija spojeva i aktinometra (¹H NMR i/ili HPLC analiza) su određeni kvantni prinosi dekarboksilacije (tablica 10).

Kao sekundarni aktinometar korišten je spoj **28** s poznatim kvantnim iskorištenjem dekarboksilacije ($\Phi_R = 0,3$)²⁶⁶⁻²⁶⁸ (shema 93). Početna koncentracija spoja ($c_{\text{spoj}} = 10^{-3}$ M), volumen otopine ($V_{\text{irr}} = 15$ mL) i otapalo su isti i za aktinometar i za spojeve 2-5. Kvantni prinosi dekarboksilacije su izračunati prema jednadžbi 2 (prilog 1).



Shema 93. Fotodekarboksilacija aktinometra **28**.²⁶⁶⁻²⁶⁸

3.3.8. Kvantni prinos dekarboksilacije spoja **28** ($\lambda_{\text{irr}} = 254$ nm)

Za ferioksalatni aktinometar su pripravljene otopina $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{C}_2\text{O}_4)_3] \times 3\text{H}_2\text{O}$ u H_2SO_4 ($c_{\text{sol}} = 0,012$ mol dm^{-3} , $c_{\text{kiselina}} = 0,05$ mol dm^{-3}) i puferirana otopina fenantrolina ($w_{\text{fenantrolin}} = 0,1$ % $\rightarrow$ 1 g fenantrolin-monohidrata i 225 g $\text{NaOAc} \times 3\text{H}_2\text{O}$ u 1 L H_2SO_4 ($c_{\text{kiselina}} = 0,05$ mol dm^{-3})). Za KI-KIO₃ aktinometar je najprije pripravljena otopina boratnog pufera ($c_{\text{boraks}} = 0,01$ mol dm^{-3}) otapanjem $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \times 12\text{H}_2\text{O}$ u H_2O . Toj otopini podešena je pH vrijednost na 9,25 dodatkom zas. NaOH. Zatim je pripravljena i otopina KIO₃ u boratnom puferu ($c_{\text{sol}} = 0,1$ mol dm^{-3}), a neposredno pred mjerenje se odvaže i KI ($m_{\text{KI}} = 498$ mg, $V = 5$ mL $\rightarrow c_{\text{KI}} = 0,6$ mol dm^{-3}) i otopi u već pripravljenoj otopini KIO₃ u boratnom puferu. U dvije UV-Vis kivete je dodan ferioksalatni aktinometar (jedan uzorak spremljen na mračno mjesto, drugi osvjetljava, $V_{\text{irr}} = V_{\text{ne-irr}} = 2,5$ mL). KI-KIO₃ aktinometar je dodan u istom volumenu ($V_{\text{irr}} = 2,5$ mL) u UV-Vis kivetu nakon otapanja KI i snimljen mu je apsorpcijski spektar prije osvjetljavanja. Također su pripravljene i u kivete dodane otopine valerofenona i spoja **28** tako da su koncentracija ($c_{\text{spoj}} = 10^{-3}$ mol dm^{-3}), volumen ozračene otopine ($V_{\text{irr}} = 2,5$ mL) i otapalo ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (3:1)) isti. Otopine valerofenona i spoja **28** su propuhivane s N₂ najmanje 30 minuta. Aktinometri i spoj **28** su osvjetljavani u fotokemijskom reaktoru (1 lampa, $\lambda_{\text{irr}} = 254$ nm) na maksimalnoj udaljenosti od lampe, u UV-Vis kivetama ($V_{\text{irr}} = 2,5$ mL, kivete omotane crnim papirom s tri strane). Aktinometri su osvjetljavani 10 sekundi, a spoj **28** 10 minuta. Pritom su snimljeni apsorpcijski spektri ferioksalatnog (oba uzorka), kao i KI-KIO₃ aktinometra, pri čemu je ferioksalatnom aktinometru (u oba uzorka) dodana otopina fenantrolina ($V_{\text{fenantrolin}} = 0,5$ mL) nakon osvjetljavanja, a prije snimanja.

Konverzije valerofenona i spoja **28** u odgovarajuće fotoprodukte su utvrđene HPLC analizom. Kvantni prinos dekarboksilacije spoja **28** (tablica 9) je izračunat prema jednadžbi 3 (prilog 1). Ukupna množina fotona ferioksalatnog, odnosno KI-KIO₃ aktinometra je izračunata prema jednadžbi 4, odnosno jednadžbi 5 (prilog 1), a korigirani kvantni prinos KI-KIO₃ aktinometra je izračunat prema jednadžbama 6 i 7 (prilog 1).

3.4. Fotokemija supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina

3.4.1. Preparativna fotokemija supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina – opći postupak

U staklenu epruvetu (200 mL) dodani su spoj (0,30 mmol), K₂CO₃ (0,15 mmol, 0,5 ekv. (za spojeve **6**, **9** i **10**); 0,30 mmol, 1 ekv. (za spoj **8**)) te CH₃CN ili (CH₃)₂CO (150 mL) i H₂O (50 mL). Otopina je najprije propuhana s Ar najmanje 30 minuta, a potom je osvijetljena u fotokemijskom reaktoru ($\lambda_{\text{irr}} = 300 \text{ nm}$) uz daljnje propuhivanje s Ar i hlađenje s H₂O. Dodana je H₂O (150 mL) i provedena je ekstrakcija s CH₂Cl₂ (5 × 100 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, nakon čega je otapalo uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom uparenog filtrata na silikagelu (eluens – 0 → 100 % Et₂O u CH₂Cl₂ ili 0 → 100 % EtOAc u CH₂Cl₂) izolirani su čisti fotoprodukti.

3.4.1.1. Preparativna fotokemija spoja **6** bez senzibilizatora

Nakon provedenog općeg postupka opisanog u §3.4.1., izoliran je najprije čisti produkt **11** (8 mg, 8 %), zatim čisti produkti **81** i **82** te čisti početni spoj **6** (56 mg, 50 % početne količine spoja **6**), svi u obliku bezbojnih kristala.

3-[N-(4'-nitro)ftalimido]adamantan-1-ol (**81**): 15 mg (15 %); *tt.*: 191-194 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 8,51-8,61 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 2,30-2,56 (m, 9H), 1,64-1,86 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 167,5 (s), 167,2 (s), 151,9 (s), 136,3 (s), 133,3 (s), 129,2 (d), 124,1 (d), 118,4 (d), 69,4 (s), 63,0 (s), 47,9 (t), 44,0 (t, 2C), 38,9 (t, 2C), 34,7 (t), 30,9 (d, 2C); IR (*neat*) ν_{max} /cm⁻¹: 3276, 2922, 2854, 1771, 1706, 1534, 1336, 1306, 1085, 1003, 717; HRMS-MALDI izračunato za [C₁₈H₁₈N₂O₅+H]⁺ 343,1294, opaženo 343,1308.

3-[N-(4'-nitro)ftalimido]adamantan-1-hidroperoksid (82): 6 mg (6 %); **t.t.**: 128-131 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 300 MHz) δ /ppm: 8,52-8,62 (m, 2H), 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 2,64 (s, 2H), 2,34-2,54 (m, 6H), 1,94 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,67-1,83 (m, 3H), 1,61 (d, J = 12,7 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 75 MHz) δ /ppm: 167,5 (s), 167,2 (s), 151,9 (s), 136,2 (s), 133,2 (s), 129,2 (d), 124,2 (d), 118,4 (d), 80,8 (s), 62,9 (s), 42,5 (t), 39,2 (t, 2C), 38,6 (t, 2C), 35,0 (t), 30,5 (d, 2C); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3443, 2918, 2862, 1712, 1542, 1344, 1326, 1309, 1089, 720; **HRMS-MALDI** izračunato za [C₁₈H₁₈N₂O₆+H]⁺ 359,1243, opaženo 359,1243.

3.4.1.2. Preparativna fotokemija spojeva **8** i **9** sa senzibilizatorom

Nakon provedenog općeg postupka opisanog u §3.4.1., u slučaju osvjetljavanja spoja **8** izoliran je čisti produkt **13** (81 mg, 81 %), a u slučaju osvjetljavanja spoja **9** izoliran je čisti produkt **14** (88 mg, 88 %).

3.4.1.3. Preparativna fotokemija spoja **9** bez senzibilizatora

Nakon provedenog općeg postupka opisanog u §3.4.1., izoliran je najprije čisti produkt **14** (66 mg, 70 %), a zatim i čisti produkti **83** i **84**, svi u obliku bezbojnih kristala.

3-acetil-1-[N-(4'-metoksi)ftalimido]adamantan (83): 13 mg (12 %); **t.t.**: 102-104 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,53-2,59 (m, 4H), 2,45 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,32 (br s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,86 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,76-1,82 (m, 3H), 1,66 (d, J = 12,5 Hz, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 150 MHz) δ /ppm: 212,5 (s), 169,7 (s), 169,6 (s), 164,7 (s), 134,5 (s), 124,5 (d), 124,0 (s), 120,2 (d), 107,1 (d), 60,3 (s), 56,2 (q), 48,7 (s), 40,5 (t), 39,5 (t, 2C), 37,2 (t, 2C), 35,4 (t), 29,5 (d, 2C), 24,7 (q); **IR** (*neat*) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 2909, 2853, 1762, 1696, 1620, 1490, 1355, 1283, 1079, 745; **HRMS-MALDI** izračunato za [C₂₁H₂₃NO₄+H]⁺ 354,1705, opaženo 354,1706.

3-[N-(4'-metoksi)ftalimido]adamantan-1-ol (84): 4 mg (4 %); **t.t.**: 140-142 °C; **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ /ppm: 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,50 (br s, 2H), 2,46 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,32-2,38 (m, 4H), 1,79 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,73 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,55 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 1,51 (s, 1H); **¹³C NMR** (CDCl₃, 150 MHz) δ /ppm: 169,6 (s), 169,5 (s), 164,7 (s), 134,5 (s), 124,5 (d), 124,0 (s), 120,2 (d), 107,1 (d), 69,5 (s), 61,8 (s), 56,2 (q), 48,1 (t), 44,0 (t, 2C), 39,0 (t, 2C), 34,8 (t), 30,9 (d, 2C); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3433, 2916, 2854, 1763,

1701, 1625, 1604, 1494, 1359, 1329, 1310, 1283, 1101, 1081, 748, 637; **HRMS-MALDI** izračunato za $[C_{19}H_{21}NO_4+H]^+$ 328,1549, opaženo 328,1553.

3.4.1.4. Preparativna fotokemija spoja **10** bez senzibilizatora

Nakon provedenog općeg postupka opisanog u §3.4.1., izoliran je najprije čisti produkt **15** (37 mg, 42 %), zatim čisti produkti **85**, **86** i **87** te čisti početni spoj **10** (30 mg, 29 % početne količine spoja **10**), svi u obliku bezbojnih kristala.

3-acetil-1-[N-(4'-hidroksi)ftalimido]adamantan (85): 4 mg (4 %); **t.t.**: 128-131 °C; **¹H NMR** (CD₃OD, 300 MHz) δ /ppm: 7,55-7,61 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 2H), 2,53 (br s, 2H), 2,43-2,57 (m, 4H), 2,28 (br s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,76-1,90 (m, 5H), 1,71 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), signal hidroksilnog protona nije opažen; **¹³C NMR** (CD₃OD, 75 MHz) δ /ppm: 215,0 (s), 171,1 (s), 170,9 (s), 164,8 (s), 135,8 (s), 125,6 (d), 123,6 (s), 121,6 (d), 110,0 (d), 61,1 (s), 49,9 (s), 41,5 (t), 40,5 (t, 2C), 38,3 (t, 2C), 36,3 (t), 30,9 (d, 2C), 24,7 (q); **IR** (*neat*) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3331, 2915, 2852, 1761, 1683, 1605, 1467, 1333, 1315, 1301, 1213, 1075, 978, 749, 637; **HRMS-MALDI** izračunato za $[C_{20}H_{21}NO_4+H]^+$ 340,1549, opaženo 340,1541.

3-[N-(4'-hidroksi)ftalimido]adamantan-1-ol (86): 15 mg (16 %); **t.t.** > 300 °C; **¹H NMR** (CD₃OD, 600 MHz) δ /ppm: 7,55-7,61 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 2,42-2,50 (m, 4H), 2,32 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 2,29 (br s, 2H), 1,76 (d, $J = 11,2$ Hz, 2H), 1,65-1,73 (m, 3H), 1,58 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), signali hidroksilnih protona nisu opaženi; **¹³C NMR** (CD₃OD, 150 MHz) δ /ppm: 171,0 (s), 170,8 (s), 164,8 (s), 135,7 (s), 125,6 (d), 123,6 (s), 121,6 (d), 110,0 (d), 69,7 (s), 62,6 (s), 48,6 (t), 44,7 (t, 2C), 40,1 (t, 2C), 35,9 (t), 32,3 (d, 2C); **IR** (*neat*) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3445, 2915, 2852, 1761, 1688, 1632, 1330, 1074, 1003, 817, 749; **HRMS-MALDI** izračunato za $[C_{18}H_{19}NO_4+H]^+$ 314,1392, opaženo 314,1400.

3-[N-(4'-hidroksi)ftalimido]adamantan-1-hidroperoksid (87): 8 mg (8 %); **t.t.**: 218-220 °C; **¹H NMR** (CD₃OD, 300 MHz) δ /ppm: 7,53-7,61 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 2,56 (br s, 2H), 2,29 – 2,51 (m, 6H), 1,76 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 1,66-1,80 (m, 3H), 1,60 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), signali hidroksilnih protona nisu opaženi; **¹³C NMR** (CD₃OD, 150 MHz) δ /ppm: 171,0 (s), 170,8 (s), 164,8 (s), 135,8 (s), 125,6 (d), 123,6 (s), 121,6 (d), 110,0 (d), 81,0 (s), 62,6 (s), 43,9 (t), 40,4 (t, 2C), 40,0 (t, 2C), 36,3 (t), 32,0 (d, 2C); **IR** (*neat*) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3176, 2915, 2852, 1759, 1682, 1607, 1464, 1336, 1304, 1263, 1081, 978, 745, 639; **MS** (+ESI) m/z : 330; **MS** (-ESI) m/z : 328; **HRMS-MALDI** izračunato za $[C_{18}H_{19}NO_5+Na]^+$ 352,1161, opaženo 352,1152.

3.4.2. Semipreparativna fotokemija spoja **9** u deuteriranom mediju

U staklenu epruvetu (200 mL) je dodan spoj **9** (27,4 mg, 0,077 mmol), K_2CO_3 (5,40 mg, 0,039 mmol, 0,5 ekv.) te CH_3CN (37,5 mL) i H_2O (12,5 mL) ili D_2O (12,5 mL). Otopina je najprije propuhivana s Ar 30 minuta, a potom je osvijetljena u fotokemijskom reaktoru (15 lampi, $\lambda_{irr} = 300$ nm) uz daljnje propuhivanje s Ar i hlađenje s H_2O . Osvjetljavanje je zaustavljeno nakon 10 minuta. Provedena je HPLC analiza svih otopina nakon osvijetljavanja (tablica 11). Nakon uklanjanja otapala uparavanjem na rotacijskom uparivaču, kolonskom kromatografijom uparenog filtrata na silikagelu (eluens – 0 $\rightarrow$ 100 % Et_2O u CH_2Cl_2) izolirani su čisti produkti **14** i **83** (iskorištenja fotoprodukata – tablica 11, MS spektri spoja **14** dobivenog u obje fotokemije spoja **9** – prilozi 18 i 19). Udio spoja **14** s ugrađenim deuterijem je izračunat prema jednadžbama 9 i 10 (prilog 1).

3.4.3. Ovisnost učinkovitosti fotodekarboksilacije spojeva **7**, **8** i **10** o pH vrijednosti pufera

U kvarcnu epruvetu je dodana otopina spoja ($c_{spoj} = 10^{-3}$ mol dm^{-3} , $V_{irr} = 10$ mL) u CH_3CN-H_2O (1:1) ili $(CH_3)_2CO-H_2O$ (1:1), u prisutnosti fosfatnog pufera ($H_3PO_4-KH_2PO_4$, $KH_2PO_4-K_2HPO_4$ ili $K_2HPO_4-K_3PO_4$) različitih pH vrijednosti ($c_{pufer} = 0,05$ mol dm^{-3}). Otopine su propuhivane s Ar najmanje 30 minuta, a zatim su osvijetljivane u fotokemijskom reaktoru (8 lampi, $\lambda_{irr} = 300$ nm). Provedena je HPLC analiza svih otopina tijekom i nakon osvijetljavanja (slike 40 i 41, prilog 5).

3.4.4. Određivanje kiselo-baznih svojstava supstituiranih ftalimidnih derivata

3.4.4.1. Određivanje pK_a vrijednosti amino skupine spojeva **7** i **12** UV-Vis i fluorimetrijskom titracijom

U bočicu je dodana otopina ($V = 10$ mL) spoja **7** ($c_{spoj} = 1,75 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) ili **12** ($c_{spoj} = 1,84 \times 10^{-5}$ mol dm^{-3}) u CH_3CN-H_2O (1:9) u prisutnosti KCl ($c_{KCl} = 2$ mol dm^{-3}). Izmjeren je pH otopine u bočici, dio otopine je prebačen iz bočice u fluorescencijsku kivetu ($V \approx 2,5$ mL), snimljeni su apsorpcijski i emisijski spektri otopine u kiveti, a zatim je otopina iz kivete vraćena u bočicu. Potom je u bočicu dodavana H_2SO_4 ($c = 0,5$ mol dm^{-3}) određenog volumena i cijeli postupak je ponovljen (mjerenje pH vrijednosti otopine i snimanje apsorpcijskih i emisijskih spektara).

Apsorpcijski i emisijski spektri su snimljeni pri 25 °C i korigirani s obzirom na baznu liniju (KCl ($c = 2 \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9)) i na razrjeđenje. Provedena je multivarijantna nelinearna regresijska analiza eksperimentalnih podataka prema modelu jednostupanjskog protoniranja u programu Specfit³⁵¹ (u daljnjem tekstu – Specfit model). Dobivena su odstupanja eksperimentalnih podataka od Specfit modela i pripadni spektri titracija amino skupine spoja **7** (slike 42 i 43) te pK_a vrijednosti amino skupine za oba spoja (tablica 12). Odstupanja eksperimentalnih podataka od Specfit modela i pripadni spektri titracija amino skupine spoja **12** su prikazani u prilogima 6 i 7.

Uvjeti mjerenja fluorescencije za spojeve **7** i **12** su sljedeći:

- širina pukotine za valnu duljinu pobude $\rightarrow 5 \text{ nm}$
- širina pukotine za valnu duljinu emisije $\rightarrow 10 \text{ nm}$
- $\lambda_{\text{exc}} = 370 \text{ nm}$
- $\lambda_{\text{em}} = 380\text{-}730 \text{ nm}$

3.4.4.2. Određivanje pK_a vrijednosti karboksilne skupine spoja **7** fluorimetrijskom titracijom

U fluorescencijsku kivetu je dodana otopina ($V = 2,5 \text{ mL}$) spoja **7** ($c_{\text{spoj}} = 1,76 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9) u prisutnosti fosfatnog pufera ($\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-K}_2\text{HPO}_4$) određene pH vrijednosti ($c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$). Svakoj otopini je snimljen emisijski spektar pri 25 °C. Dobiveni spektri su korigirani s obzirom na baznu liniju ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9)). Primjenom programa Specfit dobivena je pK_a vrijednost karboksilne skupine za spoj **7** (tablica 12). Odstupanja eksperimentalnih podataka od Specfit modela i pripadni spektri titracija karboksilne skupine spoja **7** su prikazani na slici 44.

Uvjeti mjerenja fluorescencije su sljedeći:

- širina pukotine za valnu duljinu pobude $\rightarrow 5 \text{ nm}$
- širina pukotine za valnu duljinu emisije $\rightarrow 10 \text{ nm}$
- $\lambda_{\text{exc}} = 370 \text{ nm}$
- $\lambda_{\text{em}} = 380\text{-}730 \text{ nm}$

3.4.4.3. Određivanje pK_a vrijednosti karboksilne skupine spoja **9** fluorimetrijskom titracijom

U fluorescencijsku kivetu je dodana otopina ($V = 2,5$ mL) spoja **9** ($c_{\text{spoj}} = 9,13 \times 10^{-6}$ mol dm⁻³) u CH₃CN-H₂O (1:1) u prisutnosti fosfatnog pufera (KH₂PO₄-K₂HPO₄) određene pH vrijednosti ($c_{\text{pufer}} = 0,05$ mol dm⁻³). Svakoj otopini je snimljen emisijski spektar pri 25 °C. Dobiveni spektri su korigirani s obzirom na baznu liniju (CH₃CN-H₂O (1:1)). Primjenom programa Specfit dobivena je pK_a vrijednost karboksilne skupine za spoj **9** (tablica 12). Odstupanje eksperimentalnih podataka od Specfit modela i pripadni spektri titracije karboksilne skupine spoja **9** su prikazani na slici 45.

Uvjeti mjerenja fluorescencije su sljedeći:

- širina pukotine za valnu duljinu pobude → 5 nm
- širina pukotine za valnu duljinu emisije → 5 nm
- $\lambda_{\text{exc}} = 350$ nm
- $\lambda_{\text{em}} = 360\text{-}610$ nm

3.4.4.4. Određivanje pK_a vrijednosti fenolne skupine spojeva **10** i **15** UV-Vis i fluorimetrijskom titracijom

U fluorescencijsku kivetu je dodana otopina ($V = 2,5$ mL) spoja **10** ($c_{\text{spoj}} = 2,72 \times 10^{-5}$ mol dm⁻³) ili **15** ($c_{\text{spoj}} = 3,30 \times 10^{-5}$ mol dm⁻³) u CH₃CN-H₂O (1:9) u prisutnosti fosfatnog pufera (H₃PO₄-KH₂PO₄ ili KH₂PO₄-K₂HPO₄) određene pH vrijednosti ($c_{\text{pufer}} = 0,05$ mol dm⁻³). Svakoj otopini su snimljeni apsorpcijski i emisijski spektri pri 25 °C. Dobiveni spektri su korigirani s obzirom na baznu liniju (CH₃CN-H₂O (1:9)). Primjenom programa Specfit dobivene su pK_a vrijednosti fenolne skupine za spojeve **10** i **15** (tablica 12). Odstupanja eksperimentalnih podataka od Specfit modela i pripadni spektri titracija hidroksilne skupine spoja **10** su prikazani na slikama 46 i 47. Odstupanja eksperimentalnih podataka od Specfit modela i pripadni spektri titracija fenolne skupine spoja **15** su prikazani u priložima 8 i 9.

Uvjeti mjerenja fluorescencije su sljedeći:

- širina pukotine za valnu duljinu pobude → 5 nm
- širina pukotine za valnu duljinu emisije → 10 nm
- $\lambda_{\text{exc}} = 380$ nm
- $\lambda_{\text{em}} = 390\text{-}750$ nm

3.4.5. Kvantni prinosi dekarboksilacije spojeva 6-10

U kvarcnu epruvetu je dodana otopina odgovarajućeg spoja ($c_{\text{spoj}} = 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $V_{\text{irr}} = 10 \text{ mL}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:1) ili $(\text{CH}_3)_2\text{CO-H}_2\text{O}$ (1:1), u prisutnosti fosfatnog pufera ($\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-K}_2\text{HPO}_4$) različitih pH vrijednosti ($c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$). Otopine su propuhivane s Ar najmanje 30 minuta, a zatim su osvijetljavane u fotokemijskom reaktoru (8 lampi, $\lambda_{\text{irr}} = 300 \text{ nm}$ (sa senzibilizatorom) ili 254 nm (bez senzibilizatora)). Iz konverzija spojeva i aktinometra (HPLC analiza) su određeni kvantni prinosi dekarboksilacije (tablica 13). Kao sekundarni aktinometar korišten je spoj **28** (shema 93) s poznatim kvantnim prinosom dekarboksilacije ($\Phi_R = 0,3$),²⁶⁶⁻²⁶⁸ pri čemu je spoju **28**, umjesto pufera $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-K}_2\text{HPO}_4$, dodan K_2CO_3 (0,5 ekv.), ali su početna koncentracija spoja, volumen otopine i otapalo isti i za aktinometar i za spojeve **6-10**.

3.5. Fotofizička svojstva supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i odgovarajućih ftalimidoadamantana

3.5.1. Kvantni prinosi fluorescencije supstituiranih ftalimidnih derivata

U fluorescencijsku kivetu je dodana otopina ($V = 2,5 \text{ mL}$) odgovarajućeg spoja (apsorbancija pri valnim duljinama pobude uvijek manja od 0,1) u CH_3CN , $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:1) ili $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9), u prisutnosti fosfatnog pufera ($\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-K}_2\text{HPO}_4$ – pufer nije korišten u slučaju CH_3CN) određene pH vrijednosti ($c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$). Otopine su propuhivane s Ar najmanje 20 minuta. Nakon propuhivanja su snimljeni emisijski spektri pri 25°C (tri različite valne duljine pobude) koji su korigirani s obzirom na pripadno otapalo. Iz površina ispod fluorescencijskih krivulja (izračunatih primjenom programa Origin) i apsorbancija pri određenoj valnoj duljini pobude su određeni kvantni prinosi fluorescencije za sve spojeve (tablica 14). Kao standard je korišten kinin-sulfat u H_2SO_4 ($c_{\text{kiselina}} = 0,5 \text{ mol dm}^{-3}$) ($\Phi_F = 0,55$) ili 9-cijanoantracen u cikloheksanu ($\Phi_F = 0,92$).³⁵² Kvantni prinosi fluorescencije su izračunati prema jednadžbi 8 (prilog 1).

Uvjeti mjerenja fluorescencije za spojeve i za standard u CH_3CN su sljedeći:

- širina pukotine za valnu duljinu pobude $\rightarrow 2,5 \text{ nm}$ (spojevi **7 i 12**)
 $\rightarrow 5 \text{ nm}$ (spojevi **9, 10, 14 i 15**)
- širina pukotine za valnu duljinu emisije $\rightarrow 5 \text{ nm}$
- $\lambda_{\text{exc}, 1} = 330 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{exc}, 2} = 340 \text{ nm}$; $\lambda_{\text{exc}, 3} = 350 \text{ nm}$ (spojevi **7 i 12**)

- $\lambda_{em} = 360\text{-}650\text{ nm}$ (spojevi **7** i **12**)
- $\lambda_{exc, 1} = 305\text{ nm}$; $\lambda_{exc, 2} = 310\text{ nm}$; $\lambda_{exc, 3} = 315\text{ nm}$ (spojevi **9**, **10**, **14** i **15**)
- $\lambda_{em} = 330\text{-}590\text{ nm}$ (spojevi **9**, **10**, **14** i **15**)

Uvjeti mjerenja kvantnih prinosa fluorescencije za spojeve i za standard u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ su sljedeći:

- širina pukotine za valnu duljinu pobude $\rightarrow 5\text{ nm}$
- širina pukotine za valnu duljinu emisije $\rightarrow 5\text{ nm}$
- $\lambda_{exc, 1} = 340\text{ nm}$; $\lambda_{exc, 2} = 345\text{ nm}$; $\lambda_{exc, 3} = 350\text{ nm}$; $\lambda_{em} = 350\text{-}690\text{ nm}$

3.5.2. Emisijski i ekscitacijski spektri spojeva **7**, **9**, **10**, **12**, **14** i **15**

Snimljeni su fluorescencijski spektri spojeva **7**, **9**, **10**, **12**, **14** i **15** u CH_3CN . Otopine svih spojeva su pripremljene tako da im apsorbancija na valnim duljinama pobude bude ispod 0,1 (UV-Vis). Fluorescencijski spektri spojeva su snimljeni pri $25\text{ }^\circ\text{C}$. Korigirani spektri spojeva su dobiveni odbijanjem spektra otapala od spektara spojeva, a potom su ti korigirani spektri i normalizirani (slika 48 i prilozi 10-13).

Uvjeti mjerenja fluorescencije za spoj **12** su sljedeći:

- širina pukotine za valnu duljinu pobude $\rightarrow 2,5\text{ nm}$
- širina pukotine za valnu duljinu emisije $\rightarrow 5\text{ nm}$
- emisijski spektar:
 - $\lambda_{exc} = 360\text{ nm}$, $\lambda_{em} = 370\text{-}650\text{ nm}$
- ekscitacijski spektar:
 - $\lambda_{em} = 470\text{ nm}$, $\lambda_{exc} = 260\text{-}440\text{ nm}$

Uvjeti mjerenja fluorescencije za spojeve **14** i **15** su sljedeći:

- širina pukotine za valnu duljinu pobude $\rightarrow 10\text{ nm}$
- širina pukotine za valnu duljinu emisije $\rightarrow 10\text{ nm}$
- emisijski spektri:
 - $\lambda_{exc} = 310\text{ nm}$, $\lambda_{em} = 330\text{-}600\text{ nm}$
- ekscitacijski spektri:
 - $\lambda_{em} = 400\text{ nm}$, $\lambda_{exc} = 250\text{-}390\text{ nm}$

3.6. Supramolekulska kontrola fotokemijske reaktivnosti ftalimidnih derivata

3.6.1. Fotokemija spoja **18** u otopini

U trogrlu staklenu posudu (lijevo grlo – preko septuma postavljena igla za Ar, desno grlo – postavljeno Liebigovo hladilo, srednje grlo – postavljeno prst-hladilo, unutar hladila umetnuta VT Hg lampa) dodani su spoj **18** (1,565 g, 7,6 mmol), akrilonitril (5 mL, 4,05 g, 76,3 mmol) i CH₃CN (635 mL). Otopina je najprije propuhivana s Ar 20 minuta, a potom je osvijetljavana VT Hg lampom (400 W) 9 sati uz daljnje propuhivanje s Ar. Nakon uklanjanja CH₃CN uparavanjem na rotacijskom uparivaču, kruti ostatak (1,63 g) je otopljen u EtOAc (prva organska faza) (100 mL). Provedena je prva ekstrakcija sa zas. NaHCO₃ (3 × 25 mL). Vodena faza je isprana s Et₂O (druga organska faza) (2 × 25 mL), a potom zakiseljena s konc. HCl do pH ≈ 3 nakon čega je provedena druga ekstrakcija s EtOAc (treća organska faza) (3 × 50 mL). Sve organske faze su zasebno sušene iznad MgSO₄ i profiltrirane, nakon čega je otapalo iz svih filtrata uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Kolonskom kromatografijom spojenih organskih faza (305 mg) na silikagelu (eluens – 0 → 5 % MeOH u CH₂Cl₂) dobiveni su produkt **88**³⁵³ (onečišćen polimernim smolama) te neodvojeni adukti **89**³⁰³ i **90**³⁰³ (196 mg). Drugom kolonskom kromatografijom na silikagelu (eluens – EtOAc-heksan (1:1)) dobivena je čišća smjesa djelomično odvojenih adukata **89** i **90** (ukupno 140 mg, uk. 8,6 %) (tablica 16).

N-metilftalimid (**88**):³⁵³ 73 mg (5 %); ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ/ppm: 7,81-7,89 (m, 2H), 7,67-7,75 (m, 2H), 3,18 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ/ppm: 168,6 (s, 2C), 134,0 (d, 2C), 132,4 (s, 2C), 123,3 (d, 2C), 24,0 (q).

3.6.2. Fotokemija spoja **18** sa i bez β-CD

U staklenu epruvetu (200 mL) dodani su spoj **18** (16,5 mg, 0,080 mmol), akrilonitril (4 mL, 61,1 mmol, 759 ekv.), CH₃CN (10 mL) i H₂O (86 mL). U prvom eksperimentu je dodan i β-CD (22 mg, 0,019 mmol), dok u drugom β-CD nije dodan. Otopina je najprije propuhana s Ar 30 minuta, a potom je osvijetljavana u fotokemijskom reaktoru (10 lampi, λ_{irr} = 300 nm) kroz 1 sat uz daljnje propuhivanje s Ar i hlađenje s H₂O. Provedena je ekstrakcija s EtOAc-CH₂Cl₂ (1:1) (4 × 50 mL). Organska faza je sušena iznad MgSO₄ i profiltrirana, nakon čega je otapalo uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču.

U oba eksperimenta je dobiven isključivo produkt **88** u obliku bezbojnih kristala i u visokom iskorištenju (eksperiment s β -CD – 12,4 mg (96 %), eksperiment bez β -CD – 12,6 mg (97 %)).

3.6.3. Kompleksiranje spoja **4** ili **17** s β -CD

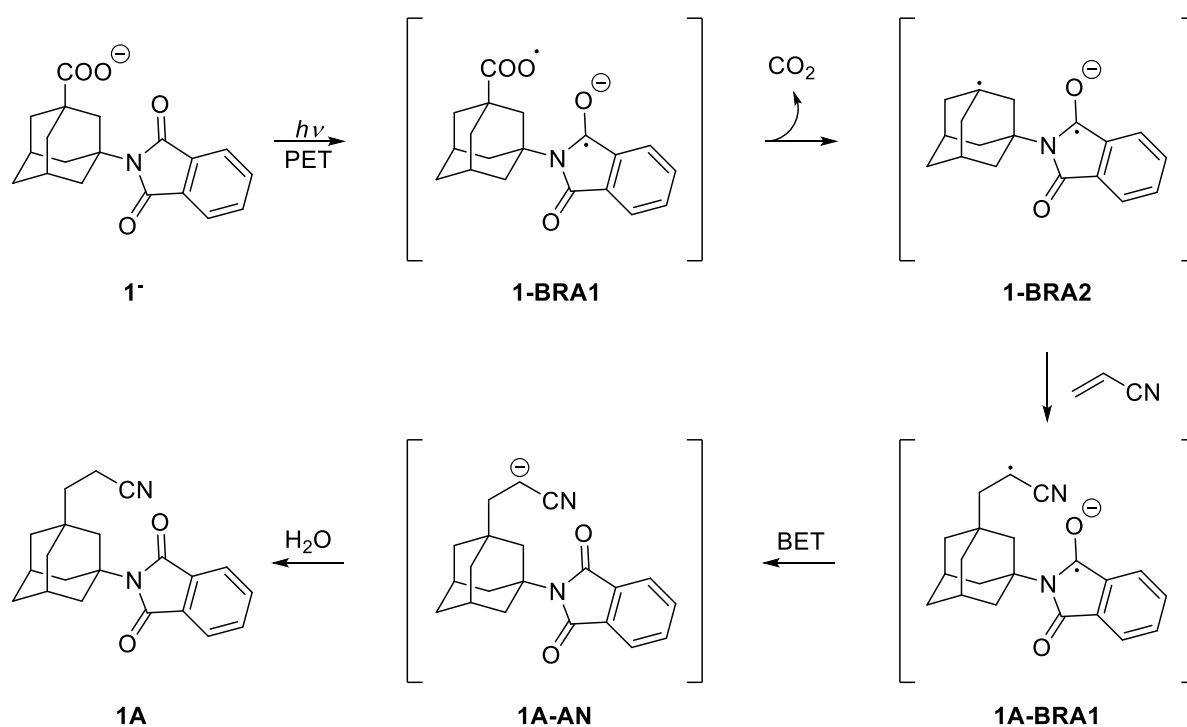
Pripravljene su otopine β -CD (otopina 1, $c = 2,05 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$), spoja **4** (otopina 2, $c = 2,828 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) i spoja **17** (otopina 3, $c = 7,214 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CD}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ (3:7). U NMR cjevčicu je dodana otopina 2 ($V = 1 \text{ mL}$) ili 3 ($V = 0,5 \text{ mL}$) i snimljen je ^1H NMR spektar. Potom je otopini 2 ili 3 dodavana otopina 1 u više navrata i ponovno je snimljen ^1H NMR spektar (slika 53 (spoj **17**), prilog 22 (spoj **4**)). Provedena je multivarijantna nelinearna regresijska analiza eksperimentalnih podataka prema modelu nastajanja 1:1 kompleksa u programu WinEQNMR2³⁵⁴ (u daljnjem tekstu – WinEQNMR2 model) i dobivena je konstanta stabilnosti kompleksa spoja **4** ili **17** i β -CD.

3.6.4. Kompleksiranje spoja **4** ili **17** i β -CD s akrilonitrilom

Pripravljena je otopina β -CD i spoja **4** (otopina 1, $c_{\text{spoj 4}} = 1,537 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_{\beta\text{-CD}} = 2,05 \times 10^{-2} \text{ mol dm}^{-3}$), odnosno otopina β -CD i spoja **17** (otopina 2, $c_{\text{spoj 17}} = 2,715 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_{\beta\text{-CD}} = 8,20 \times 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CD}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ (3:7). U NMR cjevčicu je dodana otopina 1 ($V = 1,1 \text{ mL}$) ili 2 ($V = 1,0 \text{ mL}$) i snimljen je ^1H NMR spektar. Potom je otopini 1 ili 2 dodavan akrilonitril u više navrata i ponovno je snimljen ^1H NMR spektar (slika 55 (spoj **17**), prilog 24 (spoj **4**)). Primjenom programa WinEQNMR2 dobivena je konstanta stabilnosti kompleksa spoja **4** ili **17** i β -CD s akrilonitrilom.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

Adamantilftalimidi u fotoinduciranim domino reakcijama daju kompleksne policikličke molekule^{348,349} s potencijalnom biološkom aktivnošću,^{355,356} a ustanovljeno je da se selektivnost fotokemijskih reakcija tih spojeva može kontrolirati kompleksiranjem s ciklodekstrinima.³⁵⁷ Nadalje, osvjetljavanjem γ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **1** u prisutnosti baze i akrilonitrila dolazi do prijenosa elektrona (ET) s karboksilne na ftalimidnu skupinu i dekarboksilacije biradikal-aniona **1-BRA1**. Nastaje biradikal-anion **1-BRA2** koji reagira s akrilonitrilom, pri čemu nastaje novi biradikal-anion **1A-BRA1**. Povratnim prijenosom elektrona (BET) i protoniranjem aniona **1A-AN** dobiven je adukt **1A** (shema 94).²¹



Shema 94. Fotodekarboksilacija γ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **1** u prisutnosti akrilonitrila.²¹

U okviru ove doktorske disertacije, u nastavku istraživanja fotokemije ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina započetih sa spojem **1**, istražena je fotokemijska reaktivnost dviju serija ftalimidnih spojeva.

S ciljem ispitivanja utjecaja udaljenosti ftalimidnog kromofora i karboksilne skupine na učinkovitost fotodekarboksilacije, sintetizirane su nesupstituirane β - (**2** i **3**), α - (**4**) i δ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline (**5Z** i **5E**) (slika 1). Naime, dokazano je da se prilikom osvijetljavanja spoja **1** odvija PET, nakon čega dolazi do dekarboksilacije.²¹ Sa spojevima **2-5** se željelo utvrditi hoće li promjena udaljenosti između donora i akceptora utjecati na brzinu PET-a, a time i na učinkovitost dekarboksilacije. Spojevi **2-5** se sastoje od ftalimidnog kromofora (akceptor elektrona u PET reakcijama), karboksilne skupine (donor elektrona) i rigidnog adamantanskog kostura. Kod tih spojeva, ključne skupine (ftalimidna i karboksilna) se nalaze na različitim položajima adamantanskog kostura, čime je omogućena različita udaljenost između njih. Osim što se očekuje različita učinkovitost fotodekarboksilacije spojeva **2-5**, očekuje se i nastajanje produkata jednostavne dekarboksilacije ($-\text{COOH} \rightarrow -\text{H}$), ali i fotodekarboksilacijsko nastajanje kompleksnijih policikličkih spojeva koje bi klasičnom organskom kemijom bilo vrlo teško ili nemoguće dobiti.

Nakon detaljnog studija reakcije dekarboksilacije nesupstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina **2-5**, ispitivan je utjecaj supstituenata na ftalimidnom kromoforu na fotofizička svojstva i fotokemijsku reaktivnost u reakcijama prijenosa elektrona. U tu svrhu su sintetizirane supstituirane γ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **6-10** (slika 2). Također su, što zbog identifikacije, što zbog proučavanja fotofizičkih svojstava, sintetizirani i ftalimidoadamantani **11-16** (slika 2). Spojevi **6-10** imaju istu udaljenost između ftalimidnog kromofora i karboksilne skupine, ali su uvedeni supstituenti različitog elektronskog utjecaja na položaj 4 ftalimidnog kromofora. Kako je reakcija dekarboksilacije potaknuta PET-om, studiranje učinkovitosti dekarboksilacije spojeva **6-10** omogućuje uvid u brzinu PET-a. Naime, kod ftalimidnih derivata s elektron-donorskih supstituenata ($-\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_3$ i $-\text{OH}$) se očekuje nastajanje CT stanja (spojevi **7**, **9** i **10**) i slabljenje elektron-akceptorske prirode ftalimidnog kromofora u pobuđenom stanju. Kod navedenih spojeva bi se možda mogla odvijati fotodekarboksilacija iz singletnog pobuđenog stanja, ali i fotofizički procesi, u prvom redu fluorescencija. Amino-supstituirani ftalimidni derivati su dosta istraživani, prije svega 4-amino-*N*-metilftalimid. Njemu su, primjerice, istraživani dinamika otapanja u *n*-butanolu i *n*-dekanolu,³⁵⁸ geometrija molekule u osnovnom i u pobuđenom stanju³⁵⁹ i emisijski spektri $S_n \rightarrow S_0$ prijelaza.³⁶⁰

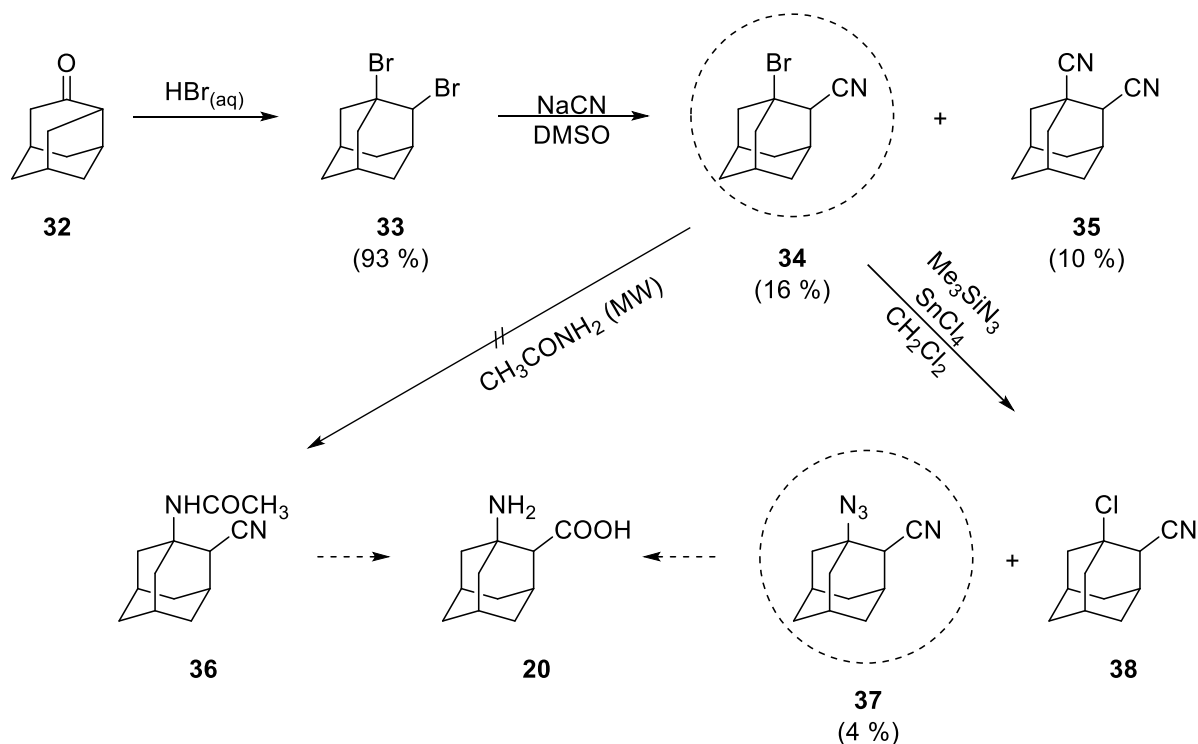
Međutim, fotofizička svojstva 4-metoksi- i 4-hidroksi-supstituiranih derivata ftalimida su nepoznata, a fotokemijska reaktivnost nitro- i karboksi-supstituiranih ω -ftalimidoalkanoatnih kiselina je slabo istraživana. Ovim istraživanjima bi se dobila potpunija slika o fotofizičkim svojstvima i fotokemijskoj reaktivnosti supstituiranih ftalimidnih derivata.

4.1. Sinteza nesupstituiranih ftalimidoadamantan- i ftalimidocikloheksankarboksilnih kiselina, te *N*-ftaloilglicina

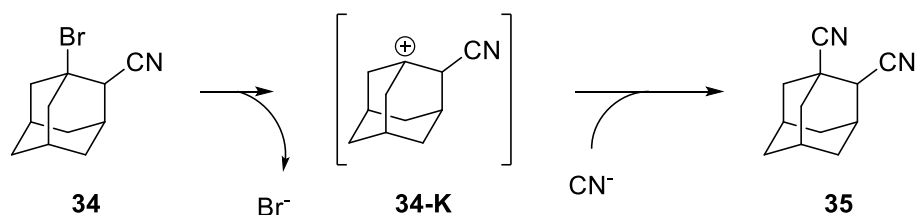
4.1.1. Sinteza β -ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina **2** i **3**

U svrhu priprave spojeva **2** i **3** bilo je potrebno sintetizirati aminokiseline **20** (shema 95, 100 i 101) i **21** (shema 101). Prvotna strategija sinteze spoja **20** je prikazana na shemi 95. Prema njoj je iz 4-protodamantanona³²⁹ (**32**) dobiven dibromid **33**, nakon čega je provedena supstitucija broma na položaju 2 adamantanskog kostura nitrilnom skupinom (NaCN, DMSO, 160 °C) prema modificiranoj proceduri.³³⁶ Dobiven je bromnitril **34**, ali u niskom iskorištenju. Naime, pri nižim temperaturama (ispod 140 °C) ne dolazi do supstitucije na položaju 2, a pri višim temperaturama (iznad 170 °C) u značajnijoj mjeri dolazi i do supstitucije na položaju 1, te nastajanja dinitrila **35**. Nije opaženo nastajanje 2-bromadamantan-1-karbonitrila (2-BrAd-1-CN). Očekivali smo da će do supstitucije doći samo na položaju 2 adamantanskog kostura, gdje je moguća S_N2 reakcija.³³⁰ Međutim, pokazalo se da je S_N2 supstitucija spora zbog steričkog ometanja. Nadalje, kada je nastao spoj **34**, dogodila se i nukleofilna supstitucija broma nitrilnom skupinom na položaju 1, pri čemu pretpostavljamo da je međuprodukt karbokation **34-K** (shema 96). Sljedeći korak je bila supstitucija broma azidnom skupinom u cilju dobivanja azidonitrila **37** (s trimetilsililazidom kao izvorom azidne skupine i $SnCl_4$ kao Lewisovom kiselinom)³⁶¹ ili reakcija spoja **34** s acetamidom u mikrovalnom reaktoru s ciljem dobivanja spoja **36** prema modificiranoj proceduri (shema 95).³⁶² Spoj **36** bi bio podvrgnut hidrolizi, pri čemu bi bila dobivena aminokiselina **20**, a koja bi mogla biti dobivena i putem katalitičke hidrogenacije spoja **37** i hidrolize potencijalno dobivenog 1-aminoadamantan-2-karbonitrila. Nažalost, do reakcije bromnitrila **34** s acetamidom nije došlo – početni spoj je ostao nepromijenjen. Azidonitril **37** je dobiven, ali u niskom iskorištenju, što je u skladu s prethodno opisanom slabom reaktivnosti supstituiranog adamantana s elektron-akceptorskom skupinom u S_N1 supstitucijama.³³⁰

Osim spoja **37**, nastaje i klornitril **38** kojeg nismo uspjeli odvojiti od spoja **34** (shema 95) kolonskom kromatografijom. S obzirom na nezadovoljavajuće rezultate, rad na ovom sintetskom putu je obustavljen.



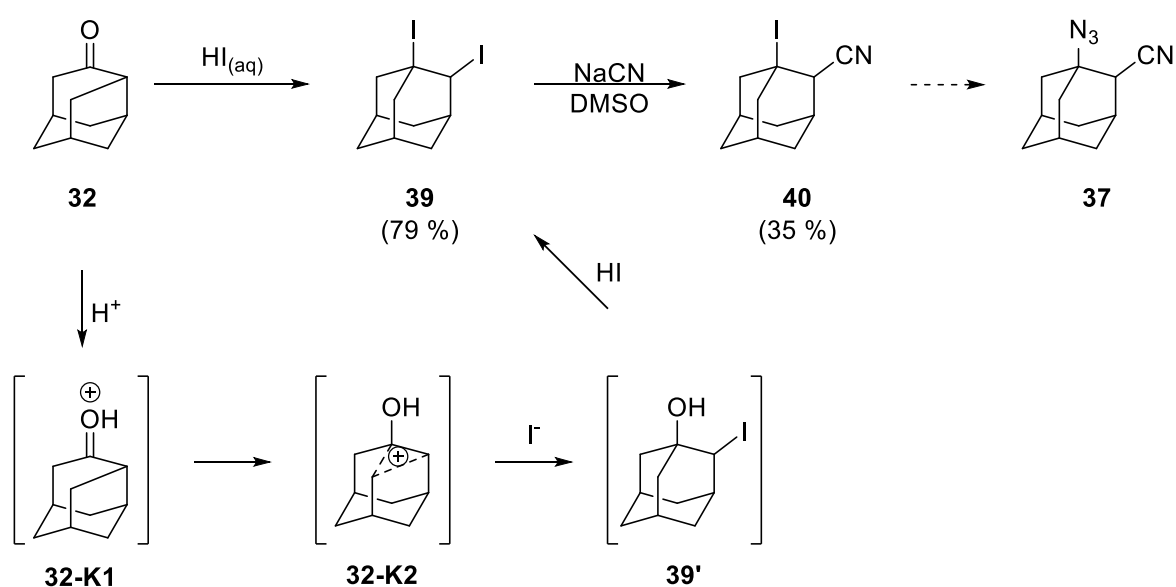
Shema 95. Pokušaj sinteze aminokiseline **20** iz ketona **32** preko 1,2-dibromadamantana (**33**).



Shema 96. Nastajanje dinitrila **35** iz bromnitrila **34** putem karbokationa **34-K**.

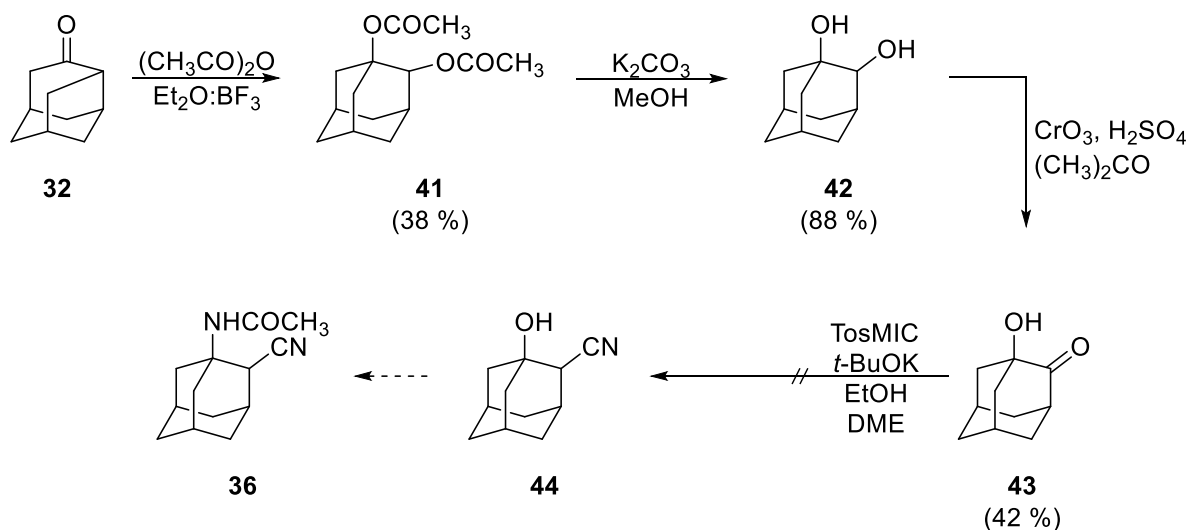
S obzirom da su alkil-jodidi bolji supstrati u nukleofilnim supstitucijama od alkil-bromida (manja energija C-I veze (239 kJ mol^{-1}) u odnosu na C-Br vezu (293 kJ mol^{-1}))³⁶³ i na poteškoće u sintezi bromnitrila **38**, provedena je sinteza jodnitrila **40**. Iz ketona **32** je, analogno dibromidu **33**, sintetiziran dijodid **39**, čiji je mehanizam nastajanja poznat (shema 97).³³⁰

Spomenuti mehanizam obuhvaća protoniranje ketona **32** u kiselom mediju (**32-K1**), nastajanja nespecifičnog kationa **32-K2**, adicije jodida na položaj 2 i nastajanja jodhidrina **39'** te S_N1 supstitucije na položaju 1 i nastajanja dijodida **39** (shema 97). U sljedećoj reakciji je provedena supstitucija joda nitrilnom skupinom i dobiven je jodnitril **40** u višem iskorištenju u odnosu na analognu reakciju dobivanja bromnitrila **34**, što je u skladu s boljom nukleofugalnošću jodidnog iona ($A_N = 0.95$)³⁶⁴ u odnosu na bromidni ion ($A_N = 0.92$).³⁶⁴ U planu je bila sinteza azidonitrila **37** iz spoja **40**, ali se i od ovog sintetskog puta odustalo jer je željena aminokiselina **20** sintetizirana drugim putem (shema 100).



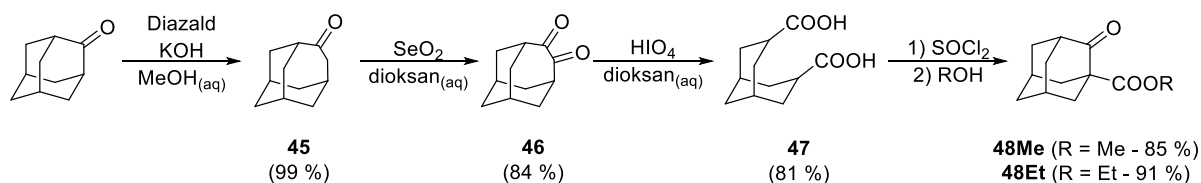
Shema 97. Mehanizam nastajanja dijodida **39**³³⁰ i sinteza jodnitrila **40**.

Još jedna strategija dobivanja prekursora **36** je prikazana na shemi 98. Najprije je sintetiziran diacetat **41** iz ketona **32** u prisutnosti $\text{Et}_2\text{O}:\text{BF}_3$ (Lewisova kiselina).³³⁰ BF_3 se veže na karbonilni kisik spoja **32**, nakon čega, analogno mehanizmu nastajanja spoja **39**, pregrađivanjem nastalog kationa u odgovarajući 2-adamantilni kation i adicijom acetata na položaj 2, te acetiliranjem hidroksilne skupine na položaju 1 adamantanskog kostura, nastaje diacetat **41**. Diol **42**, dobiven baznom hidrolizom diacetata **41**, je oksidiran u hidroksiketon **43** Jonesovim reagensom. Zamišljena je sinteza cijanoalkohola **44** reakcijom ketona **43** s TosMIC-om, nakon čega bi bila provedena i Ritterova reakcija sa spojem **44** u cilju dobivanja acetamida **36**. Međutim, reakcijom spoja **43** s TosMIC-om je dobivena složena smjesa produkata, zbog čega je rad na ovom sintetskom putu također obustavljen.



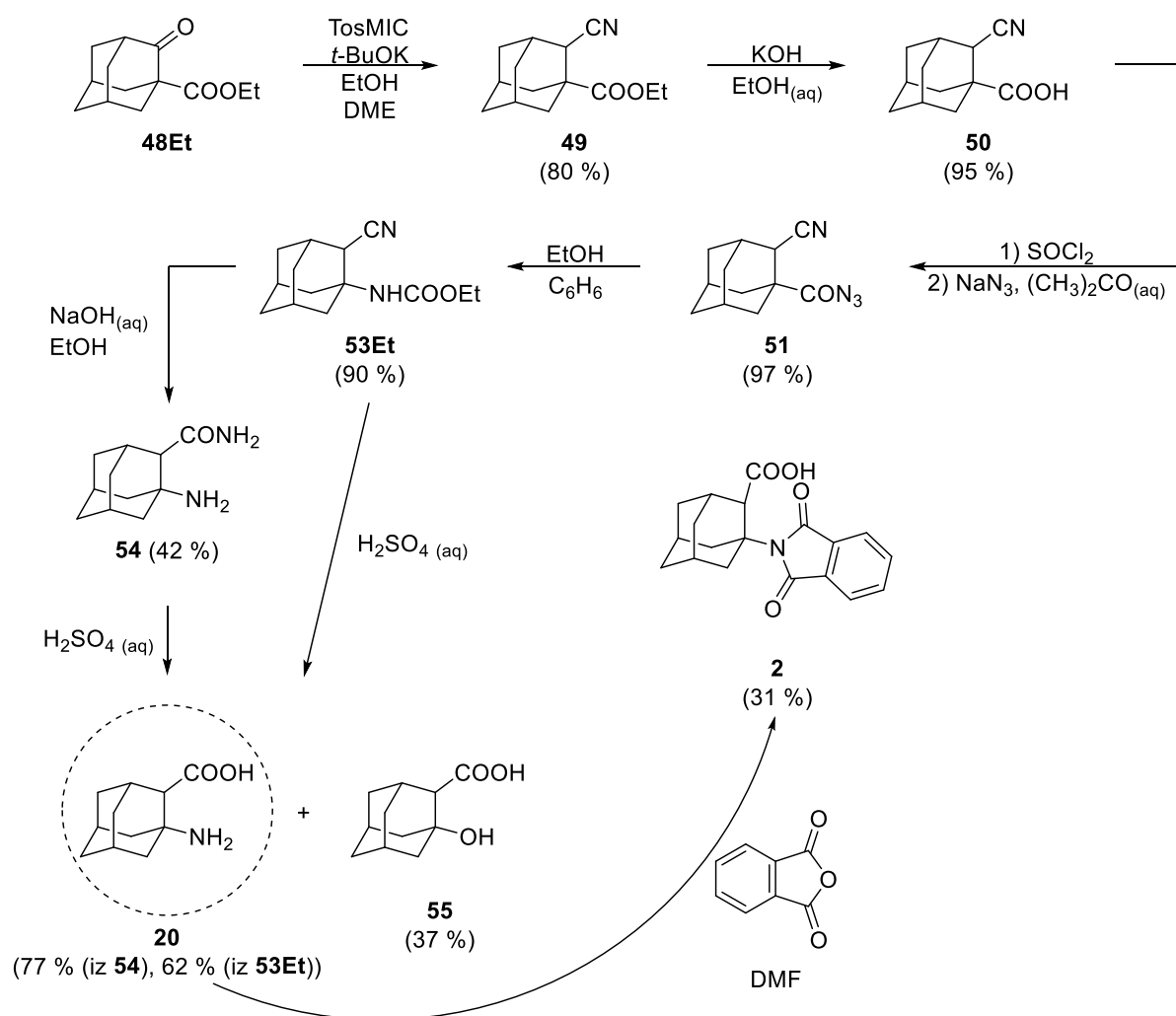
Shema 98. Pokušaj sinteze acetamida **36** iz ketona **32** putem diacetata **41**.

Izvođene su i reakcije s komercijalno dostupnim 2-adamantanonom kao početnim spojem (shema 99). On je preveden u keton **45** ekspanzijom prstena korištenjem komercijalno dostupnog Diazalda, prekursora diazometana. Nakon otcjepljenja N_2 iz diazometana (formiranog *in situ* iz Diazalda dodatkom KOH), dolazi do umetanja nastalog karbena ($\text{H}_2\text{C}:$) između karbonilnog ugljika i α -ugljika 2-adamantanona i proširenja prstena te nastajanja spoja **45**.³³³ Rileyevom oksidacijom spoja **45** sa SeO_2 (pogodan reagens za oksidaciju α -metilenske skupine) dobiven je homoadamantanski diketon **46**,³³⁴ a oksidativnim cijepanjem diketona **46** s perjodatnom kiselinom (selektivno cijepanje veze između karbonilnih ugljikovih atoma) dobivena je biciklička dikiselina **47** u visokom iskorištenju.³⁶⁵ Dikiselina **47** je prevedena u metilni (**48Me**) i etilni ester (**48Et**).^{335,366,367} U reakciji spoja **47** i SOCl_2 biciklo[3.3.1]nonanski kostur se pregrađuje u adamantanski, te nastaje odgovarajući karbonil-klorid (2-(=O)Ad-1-COCl) iz kojeg su dobiveni esteri **48Me** i **48Et**.



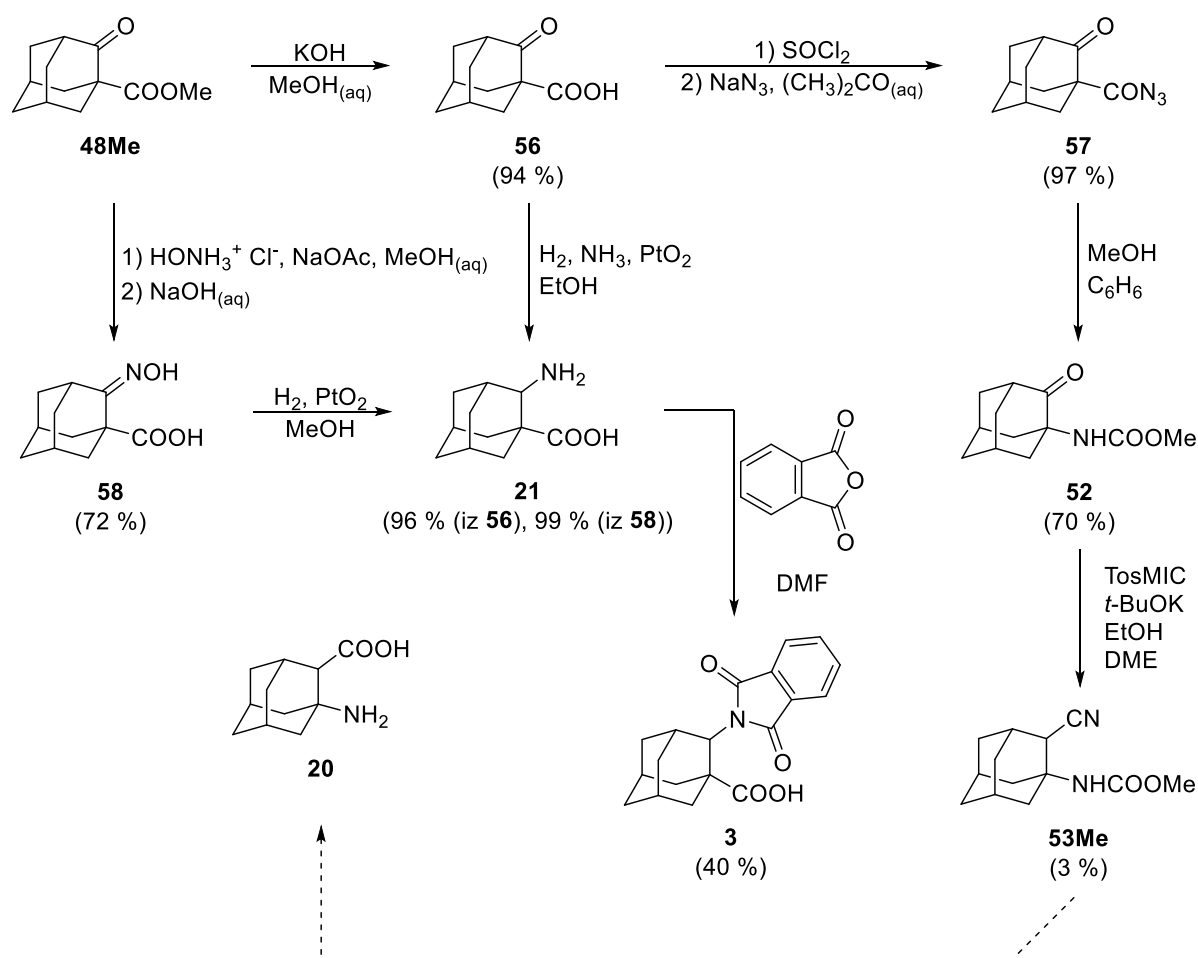
Shema 99. Sintaza β -ketoestera **48Me** i **48Et**.

Reakcijom ketoestera **48Et** s TosMIC-om je dobiven cijanoester **49** u visokom iskorištenju, nakon čega je hidrolizom spoja **49** s KOH pri sobnoj temperaturi dobivena željena cijanokiselina **50** (shema 100).³³⁷ Cijanokiselina **50** je prevedena u odgovarajući karboksazid **51** u gotovo kvantitativnom iskorištenju. Curtiusovom pregradnjom spoja **51** (prema modificiranoj proceduri)³³⁸ dobiven je cijanokarbamat **53Et** u visokom iskorištenju. Baznom hidrolizom cijanokarbamata **53Et** dobiven je aminoamid **54**, ali ne i aminokiselina **20**. Zbog toga je provedena kisela hidroliza spoja **53Et**, pri čemu je dobivena željena aminokiselina **20**, ali i hidroksikiselina **55**. Aminokiselinu **20** je moguće dobiti i hidrolizom spoja **54** u kiselom mediju. Kondenzacijom aminokiseline **20** s ftalanhidridom u DMF-u (prema općem postupku opisanom u §3.2.1.) dobiven je ftalimidni derivat **2** u umjerenom iskorištenju (shema 100).³¹⁷



Shema 100. Sintaza aminokiseline **20** i pripadnog ftalimidnog derivata **2**.³¹⁷

Druga strategija sinteze aminokiseline **20**, paralelno izvođena s onom navedenom na shemi 100, je podrazumijevala hidrolizu metilnog estera **58Me**, pri čemu je dobivena β -ketokiseline **56** (shema 101). Nadalje, spoj **56** je preveden u karboksazid **57**, nakon čega je, analogno dobivanju spoja **53Et**, Curtiusovom pregradnjom i naknadnim dodatkom MeOH dobiven ketokarbamat **52**.³³⁸ Reakcijom spoja **52** s TosMIC-om je dobiven karbamat **53Me**, ali u vrlo niskom iskorištenju, stoga je rad na tom sintetskom putu obustavljen (shema 100).



Shema 101. Sinteza aminokiseline **21** i odgovarajućeg ftalimidnog derivata **3**.³¹⁷

Sinteza aminokiseline **21** je bila provedena s manje poteškoća u odnosu na spoj **20** (shema 101). Metilni ketoester **48Me** je prema modificiranoj proceduri³³⁶ preveden u oksimsku kiselinu **58**. Naime, reakcijom spoja **48Me** s hidroksilamin-hidrokloridom nastaje metilni ester spoja **58** koji nije izoliran, već je u reakcijsku smjesu, nakon određenog vremena, dodana baza.

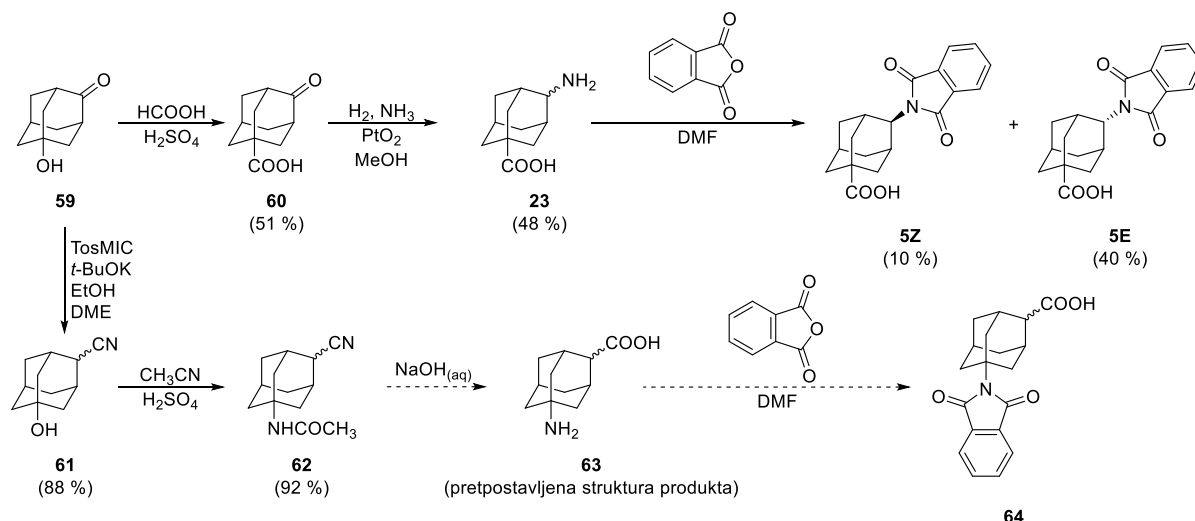
Aminokiselina **21** je potom dobivena katalitičkom hidrogenacijom kiseline **58** uz PtO₂ kao katalizator. Drugi način sinteze spoja **21** podrazumijeva katalitičku hidrogenaciju ketokiseline **56** u prisutnosti NH₃ (redukcija β-iminokiseline nastale reakcijom spoja **56** i NH₃),³⁶⁸ pri čemu valja posebno naglasiti kraće reakcijsko vrijeme u odnosu na redukciju spoja **58**. Ftalimid **3** je dobiven kondenzacijom aminokiseline **21** s ftalanhidridom u umjerenom iskorištenju (shema 101).³¹⁷

4.1.2. Sinteza δ-ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina **5Z** i **5E**

Ftalimidi **5Z** i **5E** su pripremljeni višestupanjskom sintezom iz hidroksiketona **59**.³³⁹ Alkohol **59** je Koch-Haafovom reakcijom preveden u δ-ketokiselinu **60** u zadovoljavajućem iskorištenju (shema 102). Katalitičkom hidrogenacijom spoja **60** u prisutnosti NH₃ (tj. reduktivnom aminacijom) dobivena je smjesa diastereomernih aminokiselina **23**.³⁴⁰ Budući da je aminokiseline teško odvajati kolonskom kromatografijom, smjesa diastereomera **23** je prevedena u ftalimidne derivate **5Z** i **5E** u zadovoljavajućem iskorištenju (shema 102).³¹⁷ Pretpostavljeno je da je **5E** većinski izomer (**5E:5Z** ≈ 4:1) jer je poznato da nastaje pretežito (*E*)-izomer aminokiseline **23** (**23E:23Z** ≈ 3,3:1) prilikom reduktivne aminacije spoja **60**.³⁴⁰ Prvom frakcijskom kristalizacijom je uspješno dobiven čisti **5E** (približno 25 % ukupne količine tog izomera), a ostatak smjese izomera **5Z** i **5E** je uspješno odvojen srednjetačnom tekućinskom kromatografijom (MPLC).

Pokušali smo sintetizirati i aminokiselinu **63** i odgovarajući ftalimidni derivat **64** (shema 102). Reakcijom hidroksiketona **59** s TosMIC-om dobiveni su diastereomerni cijanoalkoholi **61Z** i **61E** u visokom iskorištenju (**61E:61Z** ≈ 1:1),³⁴¹ pri čemu se oni mogu odvojiti kolonskom kromatografijom. Ritterovom reakcijom δ-cijanoalkohola **61** dobiveni su δ-cijanoacetamidi **62** u visokom iskorištenju (**62E:62Z** ≈ 1:1), pri čemu se diastereomeri **62Z** i **62E** također mogu odvojiti kolonskom kromatografijom. Hidrolizom spoja **62** (bilo pojedinog izomera ili smjese), bilo u lužnatom ili u kiselom mediju, dobivena je bijela krutina za koju je pretpostavljeno da bi mogla biti smjesa diastereomera **63**. Međutim, to nije bilo moguće utvrditi jer je spoj netopljiv u organskim otapalima (CHCl₃, Et₂O, EtOAc, (CH₃)₂CO, CH₃CN, MeOH, TFA, DMF, DMSO), ali i u H₂O, pa čak i u koncentriranoj HCl i H₂SO₄, što onemogućava identifikaciju NMR analizom.

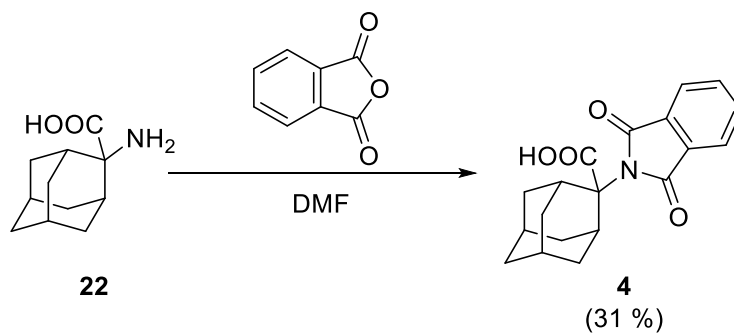
No, uz pretpostavku da je riječ o spoju **63**, ipak je proveden pokušaj kondenzacije s ftalanhidridom pri različitim uvjetima s ciljem dobivanja diastereomera **64**, ali bezuspješno - uvijek je izolirana samo netopljiva bijela krutina, stoga je obustavljen rad na sintezi spoja **64**.



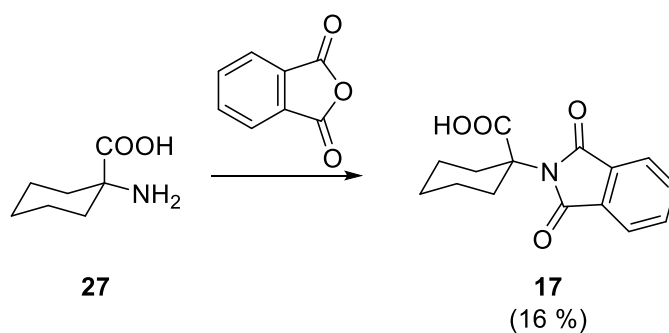
Shema 102. Sintaza δ -ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina **5Z** i **5E**³¹⁷ i pokušaj sinteze δ -ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina **64**.

4.1.3. Sintaza α -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **4**, ftalimidocikloheksankarboksilnih kiselina **17** i **28**, te *N*-ftaloilglicina

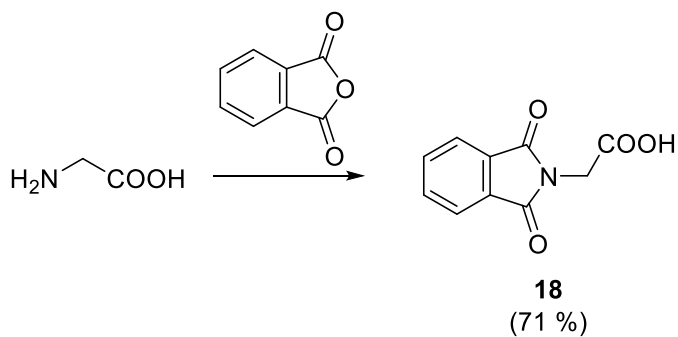
Sintaza spoja **4** podrazumijeva kondenzaciju odgovarajuće aminokiseline **22**³¹⁸ (pripravljena u Laboratoriju za sintetsku organsku kemiju Instituta Ruđer Bošković putem Bucherer-Bergsove reakcije 2-adamantanona s KCN i $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ i bazne hidrolize adamantanskog spirohidantoina dobivenog Bucherer-Begsovom reakcijom) s ftalanhidridom u DMF -u.³¹⁷ Spoj **4** dobiven u relativno malom iskorištenju (shema 103), prvenstveno zbog slabe topljivosti aminokiseline **22**. Ftalimidi **17**, **18** i **28** (sheme 104-106) su dobiveni reakcijom odgovarajućih aminokiselina s ftalanhidridom u talini,³⁶⁹ pri čemu su iskorištenja općenito visoka. Za spoj **28** valja naglasiti da je on korišten kao sekundarni aktinometar pri određivanju kvantnih prinosa dekarboksilacije, zbog čega i jest sintetiziran.



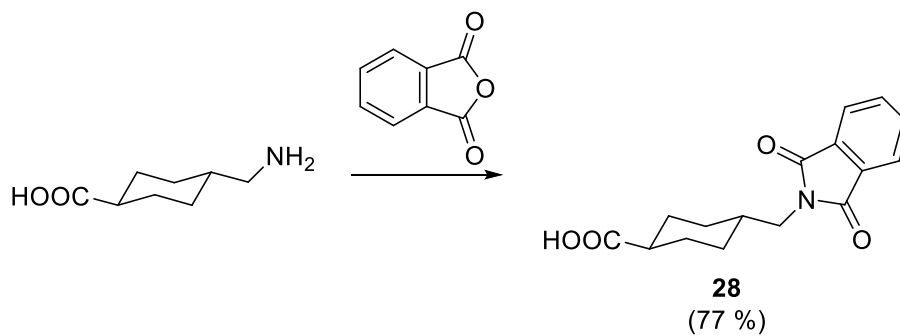
Shema 103. Sinteza α -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **4**.³¹⁷



Shema 104. Sinteza α -ftalimidocikloheksankarboksilne kiseline **17**.



Shema 105. Sinteza *N*-ftaloilglicina (**18**).



Shema 106. Sinteza δ -(ftalimidometil)cikloheksankarboksilne kiseline **28**.

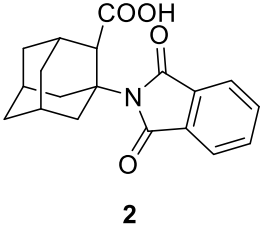
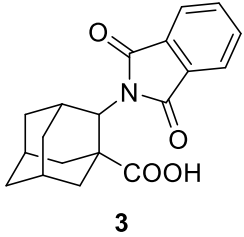
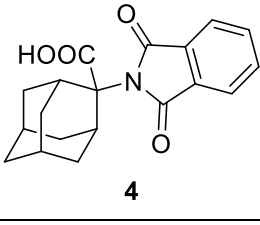
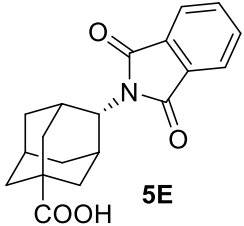
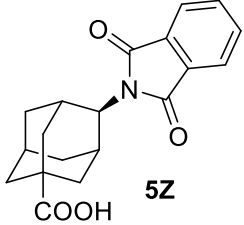
4.2. Fotokemija nesupstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina

U skladu s prijašnjim spoznajama,^{15,21} očekivalo se da će osvjetljavanjem ftalimidnih derivata **2-5** u prisutnosti baze doći do fotoinduciranog prijenosa elektrona i dekarboksilacije, analogno spoju **1** (shema 94). Spojevi **2-5** su osvjetljeni u prisutnosti 0,5 ekv. K_2CO_3 , bilo u CH_3CN-H_2O (2:1) ili $(CH_3)_2CO-H_2O$ (2:1), pri čemu je $(CH_3)_2CO$ tripletni senzibilizator (tablica 8). Naime, energija tripletnog pobuđenog stanja $(CH_3)_2CO$ ($E_T = 332 \text{ kJ mol}^{-1}$)³⁷⁰ je viša od one *N*-alkilftalimida ($E_T = 297 \text{ kJ mol}^{-1}$),³⁷⁰ čime je omogućen egzergoni prienos energije. Nadalje, spojevi **2** i **3** su osvjetljeni i bez baze u istim otapalima (tablica 8). Iz konverzija spojeva **3** i **4** je vidljivo da, bez obzira na korišteno otapalo, dodatak baze povećava učinkovitost dekarboksilacije, što je u skladu s činjenicom da su u PET reakcijama karboksilati bolji donori elektrona u odnosu na karboksilne kiseline.^{371,372} Primjerice, oksidacijski potencijal 10-undekenoatne kiseline u CH_3CN u prisutnosti 0,5 ekv. benziltrimetilamonijevog hidroksida iznosi 1,38 $V_{vs. Ag/AgCl}$,³⁷³ dok oksidacijski potencijal 10-undekenoatne kiseline u CH_3CN iznosi 1,85 $V_{vs. Ag/AgCl}$.³⁷³ Kao i kod spoja **1**, kojeg karakterizira relativno neučinkovita populacija tripletnog pobuđenog stanja izravnim osvjetljavanjem ($\Phi_{ISC} = 0,22$),²¹ fotodekarboksilacije spojeva **2-5** su također učinkovitije u prisutnosti senzibilizatora, a oni najvjerojatnije reagiraju iz tripletnog pobuđenog stanja.

Osvjetljavanjem β -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **2** u prisutnosti 0,5 ekv. K_2CO_3 , bilo u CH_3CN-H_2O (2:1) ili $(CH_3)_2CO-H_2O$ (2:1), nastaju jednostavan dekarboksilirani spoj **69**,³⁴⁷ benzazepindion **70**³⁴⁸ i ciklobutanol **71**,³⁴⁹ pri čemu je spoj **69** većinski, a spojevi **70** i **71** su manjinski produkti (shema 107). Primjerice, omjer produkata **69**, **70** i **71** nakon 5 minuta osvjetljavanja u CH_3CN-H_2O iznosi 4:1:1 (tablica 8). Produkti **69**, **70** i **71** su potvrđeni usporedbom s autentičnim uzorcima putem 1H NMR i/ili HPLC analize. S obzirom da spojevi **70** i **71** mogu fotokemijskom reakcijom nastati iz ftalimida **69**,^{348,349} bilo je neophodno utvrditi nastaje li spoj **70** dekarboksilacijskom ciklizacijom iz spoja **2** ili H-prijenosom i naknadnom pregradnjom iz spoja **69**. U tu svrhu je provedena analiza sastava smjese u ovisnosti o vremenu osvjetljavanja spoja **2**. S obzirom da spoj **70** nastaje čim se osvjetljavanje počne provoditi i da mu je udio oko 15 % nakon svega 5 minuta osvjetljavanja (prilog 2), ali i s obzirom na nereaktivnost spoja **69** ($\Phi_R = 10^{-4}$),³⁴⁸ može se zaključiti da benzazepindion **70** nastaje izravno iz spoja **2**.

Nadalje, udio spoja **70** se smanjuje nakon nekog vremena, a udio spoja **71** se povećava, što je posljedica sekundarne fotokemijske reakcije H-prijenosa kod spoja **70** s položaja 4 adamantanskog kostura na karbonilni kisik vezan na položaj 2 adamantana. Pritom nastaje biradikal **70-BR**, nakon čega rekombinacijom radikala nastaje ciklobutanol **71** (shema 107).²⁰

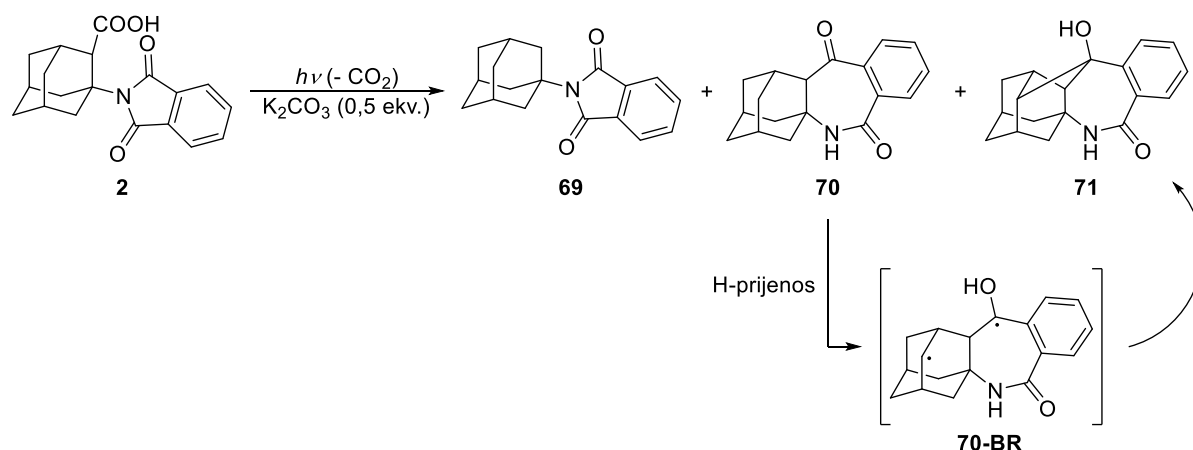
Tablica 8. Fotokemija spojeva 2-5 pri različitim uvjetima osvjetljavanja.³¹⁷

Spoj	Otapalo	t_{irr} / min	Konverzija reaktanta / % ^a	Produkti (Udio / %) ^a
 2	CH ₃ CN-H ₂ O (2:1)	5	71	69 (67) 70 (17) 71 (16)
	(CH ₃) ₂ CO-H ₂ O (2:1)	5	65	69 (71) 70 (14) 71 (15)
 3	CH ₃ CN-H ₂ O (2:1)	5	82	72 (20) 73 (80)
			17 ^c	72 (76) 73 (24)
	(CH ₃) ₂ CO-H ₂ O (2:1)	5	68	72 (25) 73 (75)
			8 ^c	72 (38) 73 (62)
 4	CH ₃ CN-H ₂ O (2:1)	5	16	72 (100)
			4 ^c	
	(CH ₃) ₂ CO-H ₂ O (2:1)	5	33	
			7 ^c	
 5E	CH ₃ CN-H ₂ O (2:1)	1,5	2 ^b	72 (100) ^b
	(CH ₃) ₂ CO-H ₂ O (2:1)	3	2 ^b	
 5Z	CH ₃ CN-H ₂ O (2:1)	1,5	18 ^b	
	(CH ₃) ₂ CO-H ₂ O (2:1)	3	10 ^b	

^a Dobiveno na temelju ¹H NMR analize.

^b Dobiveno na temelju HPLC analize.

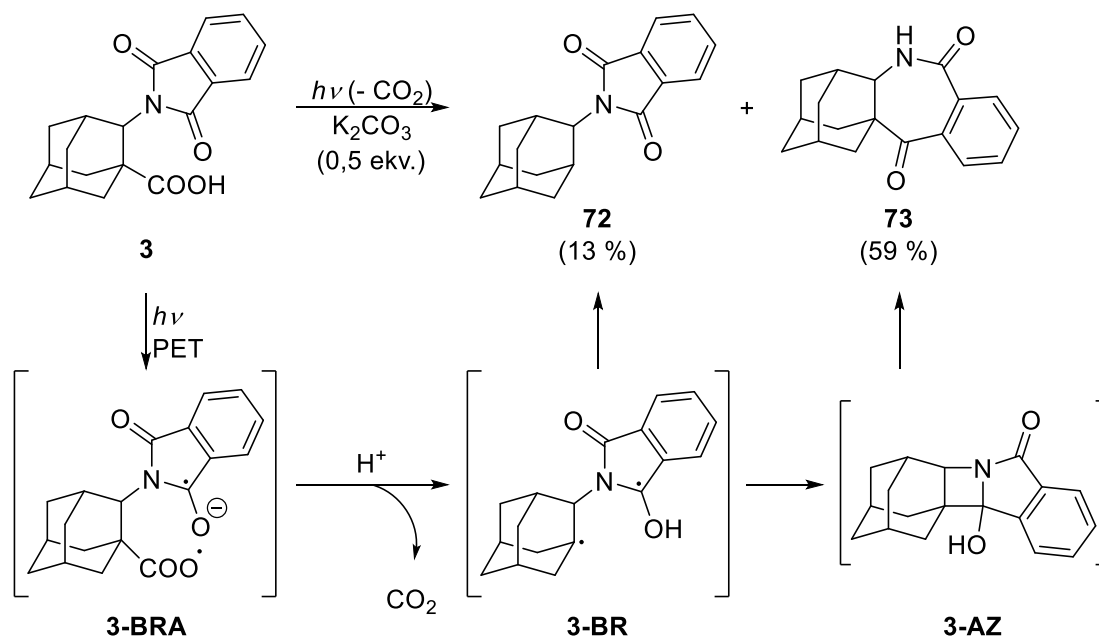
^c Bez baze (K₂CO₃ (0,5 ekv.)).



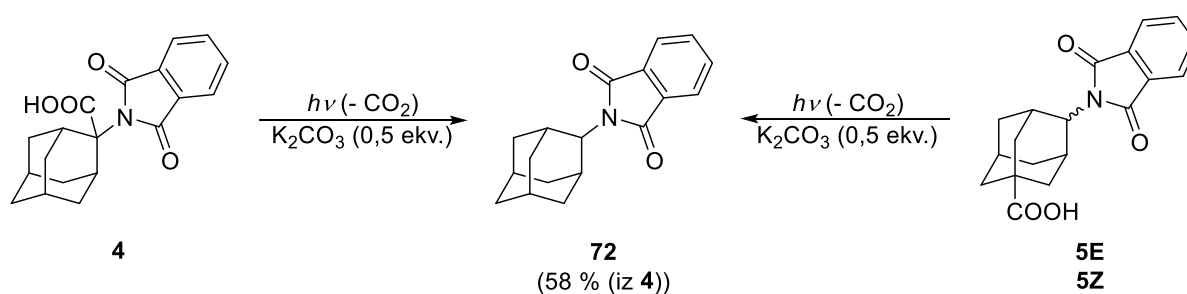
Shema 107. Fotodekarboksilacija β -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **2**.³¹⁷

Osvjetljavanjem β -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **3** nastaju jednostavan dekarboksilirani spoj **72**³⁴⁷ i benzazepindion **73**,³⁴⁷ pri čemu je spoj **72** manjinski, a spoj **73** većinski produkt (shema 108). Kao i kod fotokemije ftalimida **2**, moguća je pretvorba jednog fotoproducta u drugi. Tako i spoj **73** može nastati fotokemijskom reakcijom iz ftalimida **72**.³⁴⁷ Zbog toga je bilo neophodno utvrditi nastaje li spoj **73** dekarboksilacijskom ciklizacijom iz spoja **3** ili H-prijenosom i naknadnom pregradnjom iz supstrata **72**. Provedena je analiza sastava smjese u ovisnosti o vremenu osvjetljavanja spoja **3**. S obzirom da spoj **73** nastaje čim se osvjetljavanje počne provoditi i da mu je udio oko 70 % nakon svega 5 minuta osvjetljavanja (prilog 3), ali i s obzirom na nereaktivnost spoja **72** ($\Phi_R = 3 \times 10^{-4}$),³⁴⁸ može se zaključiti da benzazepindion **73** nastaje izravno iz spoja **3**. Mehanizam nastajanja fotoproducta iz spoja **3** objašnjen je prijenosom elektrona i nastajanjem biradikal-aniona **3-BRA**, čijom dekarboksilacijom, a zatim i protoniranjem, nastaje biradikal **3-BR**. Iz **3-BR** može nastati ftalimid **72**, ali i azetidinol **3-AZ** rekombinacijom radikala. Azetidinol **3-AZ** nije stabilan i pregrađuje se u stabilniji konačni produkt **73** (shema 108).

Osvjetljavanjem spojeva **4**, **5Z** i **5E** nastaje jedan produkt - jednostavan dekarboksilirani spoj **72** (shema 109). Premda je spoj **72** također podložan fotokemijskim transformacijama,²⁰ osvjetljavanje spoja **72** u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ zahtjeva mnogo dulje vrijeme da bi nastali odgovarajući fotoproducti (konverzija spoja **72** u CH_3CN je 19 % nakon 16 sati osvjetljavanja).³⁴⁸ Osvjetljavanjem spojeva **5Z** i **5E** također nastaje isključivo ftalimid **72** (shema 109), s time da je fotodekarboksilacija spoja **5Z** devet puta učinkovitija od one spoja **5E** u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (2:1), a pet puta učinkovitija u $(\text{CH}_3)_2\text{CO-H}_2\text{O}$ (tablica 8).



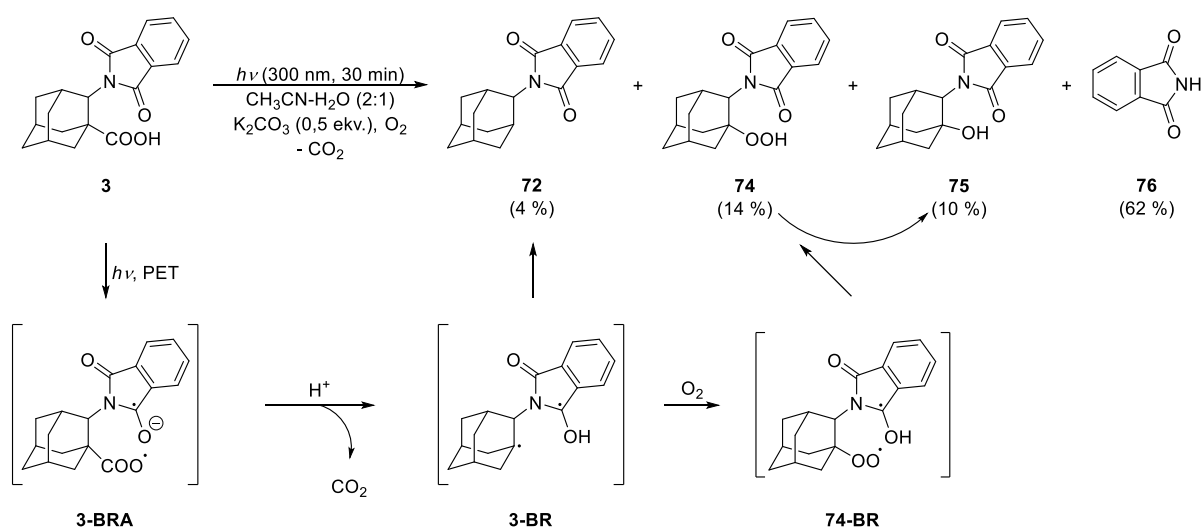
Shema 108. Fotodekarboksilacija β -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **3**.³¹⁷



Shema 109. Fotodekarboksilacija α -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **4** i δ -ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina **5Z** i **5E**.³¹⁷

Visoki kvantni prinosi dekarboksilacije spojeva **2-5** u prisutnosti senzibilizatora i niski kvantni prinosi istih spojeva u odsutnosti senzibilizatora (tablica 10) sugeriraju reaktivnost iz tripletnog pobuđenog stanja s relativno malom učinkovitošću populacije tog stanja uz izravnu pobudu elektromagnetskim zračenjem. Da bi se potvrdila pretpostavka odvijanja fotodekarboksilacije spojeva **2-5** iz tripletnog pobuđenog stanja, spoj **3** je također osvijetljen u prisutnosti O_2 . Poznato je da O_2 gasi tripletno pobuđeno stanje ftalimida s konstantom brzine gašenja jednakoj $k_q = 2 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$.³⁷⁴ Međutim, osvjetljavanjem otopine spoja **3** u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$, zasićene s O_2 , do reakcije ipak dolazi (shema 110), a dobiveni su spoj **72**, peroksid **74** i alkohol **75**, kao i ftalimid (**76**).

Valja napomenuti da alkohol **75** nastaje iz peroksida **74** koji je nestabilan. Spojevi **74** i **75** su nastali uslijed reakcije adamantilnog radikala **3-BR** s O₂ (shema 110). Nadalje, simultano osvjetljavanje spoja **3** je provedeno u otopinama zasićenima s N₂, zrakom i O₂. Dok je konverzija spoja **3** u otopini zasićenoj s N₂ oko 52 %, konverzija istog spoja je u otopini zasićenoj sa zrakom oko 28 %, a u otopini zasićenoj s O₂ oko 11 %. Na temelju navedenih konverzija utvrđeno je da O₂ učinkovito gasi fotodekarboksilaciju spoja **3** (prilog 4), za razliku od prijašnjih rezultata dobivenih analizom fotokemije spoja **1**.²¹ Na temelju ovisnosti učinkovitosti gašenja o koncentraciji gasitelja, primjenom Stern-Volmerove jednadžbe (prilog 1, jednadžba 1) dobivena je Stern-Volmerova konstanta ($K_{SV} = 774 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$). Na temelju poznate konstante brzine gašenja tripletnog pobuđenog stanja s O₂ ($k_q = 2 \times 10^9 \text{ mol}^{-1} \text{ dm}^3 \text{ s}^{-1}$),³⁷⁴ procijenjeno vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja spoja **3** iznosi približno 400 ns. Usporedbom istog s literaturnim podacima za *N*-alkilftalimide ($\tau \approx 1\text{-}10 \text{ } \mu\text{s}$)²⁰ vidljivo je da je vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja spoja **3** kratko. Iz vremena života tripletnog pobuđenog stanja spojeva **3** ($\tau \approx 0,4 \text{ } \mu\text{s}$) i **72** (2-adamantilni derivat ftalimida kod kojeg nema prijenosa elektrona - $\tau \approx 2,5 \text{ } \mu\text{s}$)³⁴⁸ procijenjena je konstanta brzine prijenosa elektrona ($k_{ET} = 2,1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$). Dobivena konstanta brzine prijenosa elektrona ima malen iznos, što je u skladu s pretpostavkom da je vjerojatno najsporiji stupanj u reakciji dekarboksilacije adamantanskih derivata upravo fotoinducirani prijenos elektrona.

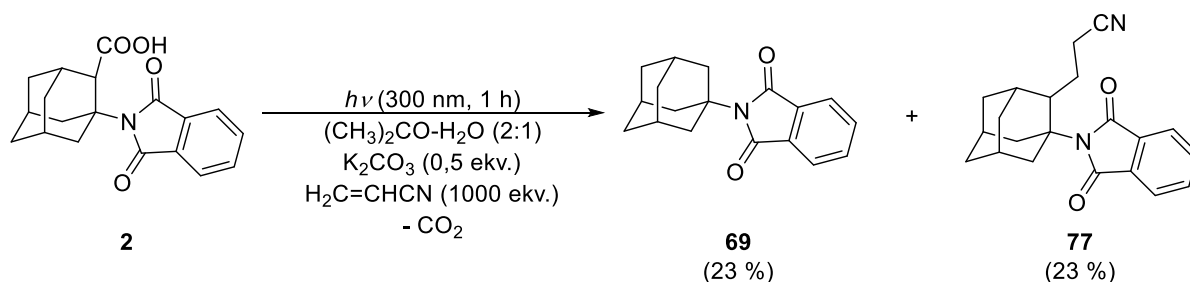


Shema 110. Fotodekarboksilacija β-ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **3** u prisutnosti O₂, gasitelja tripletnog pobuđenog stanja.³¹⁷

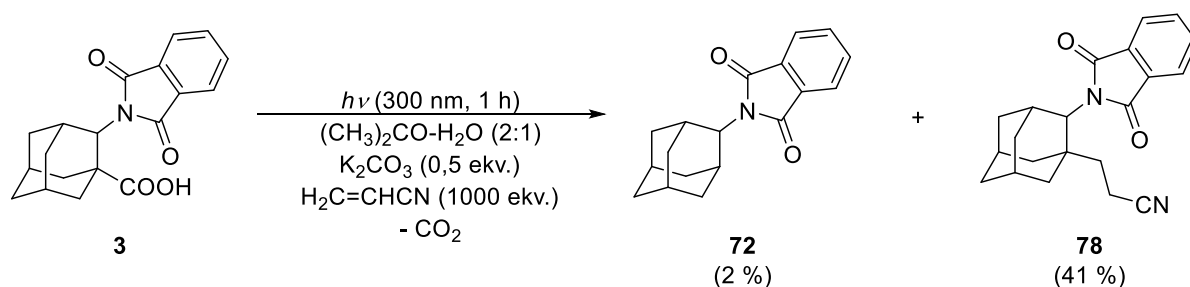
Kako bi se dodatno potvrdilo postojanje radikala nastalih fotodekarboksilacijom spojeva **2** i **3**, provedena su osvjetljavanja tih spojeva u prisutnosti akrilonitrila. Kao što je osvjetljavanjem spoja **1** u prisutnosti akrilonitrila dobiven odgovarajući adukt **1A** (shema 94),²¹ tako su i osvjetljavanjem spojeva **2** i **3** dobiveni adukti **77**, odnosno **78**. Dok osvjetljavanjem spoja **3** u prisutnosti akrilonitrila nastaje adukt **78** uz tragove dekarboksilacijskog spoja **72** (shema 112), osvjetljavanjem spoja **2** nastaju spojevi **69** i **77** u omjeru 1:1 (shema 111). Odgovarajući ciklički spojevi (**70** i **71** u slučaju spoja **2** (shema 107), te **73** u slučaju spoja **3** (shema 108)) nisu dobiveni. Različit omjer produkata **72** i **78** u odnosu na omjer produkata **69** i **77** se može objasniti stabilnijim 1-adamantilnim radikalom (adijabatski ionizacijski potencijal – 6,22 eV, vertikalni ionizacijski potencijal – 6,85 eV)³⁷⁵ u odnosu na 2-adamantilni radikal (adijabatski ionizacijski potencijal – 6,70 eV, vertikalni ionizacijski potencijal – 7,08 eV)³⁷⁵ i, posljedično, manjom selektivnošću reaktivnijeg 2-adamantilnog radikala. Tomu u prilog ide i fotodekarboksilacija spojeva **2** i **3** bez akrilonitrila – dok osvjetljavanjem 2-ftalimidnog derivata **3**, gdje nastaje stabilniji i selektivniji 1-adamantilni radikal, nastaje benzazepindion **73** kao većinski produkt (shema 108), spojevi **70** i **71** su manjinski produkti fotodekarboksilacije 1-ftalimidnog derivata **2**, gdje nastaje nestabilniji i reaktivniji 2-adamantilni radikal.

Određeni su i kvantni prinosi dekarboksilacije za spojeve **2-5**. Kao sekundarni aktinometar^A korišten je spoj **28** s poznatim kvantnim iskorištenjem dekarboksilacije ($\Phi_R = 0,3$)²⁶⁶⁻²⁶⁸ (shema 93). S obzirom da je spoj **28** sekundarni aktinometar, tri primarna aktinometra (aktinometri kojima su poznati primarni fotokemijski procesi i kojima su pouzdano određeni kvantni prinosi tih procesa)³⁷⁶ - valerofenon ($\Phi_R = 0,65$),³⁷⁶ ferioksalatni aktinometar ($\Phi_R = 1,25$)³⁷⁶ i KI-KIO₃ ($\Phi_R = 0,74$)³⁷⁶ - su korištena za određivanje kvantnog prinosa dekarboksilacije spoja **28**. Dobivene vrijednosti kvantnog prinosa dekarboksilacije spoja **28** s obzirom na svaki od korištenih primarnih aktinometara su u vrlo dobrom međusobnom slaganju (tablica 9). Konačna vrijednost kvantnog prinosa dekarboksilacije ($\Phi_R = 0,30 \pm 0,03$)³¹⁷ je u skladu s literaturnim vrijednostima.²⁶⁶⁻²⁶⁸

^A Aktinometar koji nije naveden u odgovarajućoj literaturnoj referenci (H. J. Kuhn, S. E. Braslavsky i R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **76** (2004) 2105-2146).



Shema 111. Fotodekarboksilacija β -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **2** u prisutnosti akrilonitrila.³¹⁷



Shema 112. Fotodekarboksilacija β -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **3** u prisutnosti akrilonitrila.³¹⁷

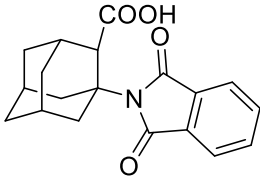
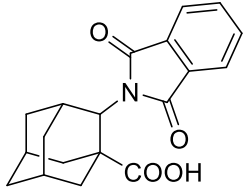
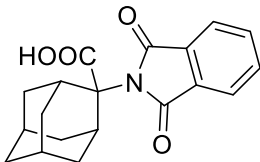
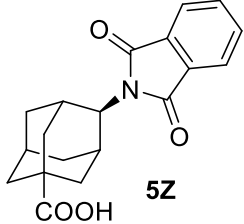
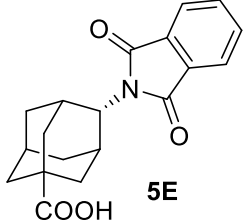
Tablica 9. Kvantni prinosi dekarboksilacije spoja **28** s obzirom na korištene primarne aktinometre.³¹⁷

Aktinometar	Φ_R (spoj 28) ^a
Ferioksalatni aktinometar	$0,29 \pm 0,01$
KI-KIO ₃	$0,31 \pm 0,02$
Valerofenon	$0,30 \pm 0,01$

^a Srednja vrijednost tri mjerenja.

Kvantni prinosi dekarboksilacije spojeva **2-5** su određivani u prisutnosti $((\text{CH}_3)_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O})$ ili u odsutnosti senzibilizatora $(\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O})$, s valnom duljinom pobude od 254 ili 300 nm, kako bi se dobio uvid u učinkovitosti uz izravnu pobudu elektromagnetskim zračenjem, kao i u učinkovitosti reakcije iz tripletnog pobuđenog stanja. S obzirom na dobivene rezultate (tablica 10), uočljivo je da su ftalimidni derivati **2-5** reaktivniji u prisutnosti senzibilizatora.

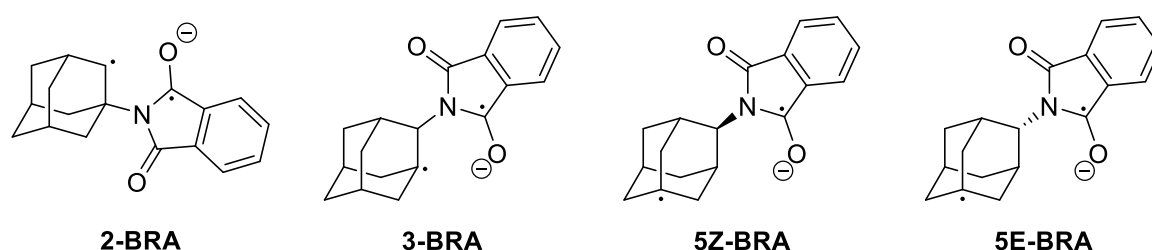
Tablica 10. Kvantni prinosi dekarboksilacije spojeva 2-5.³¹⁷

Spoj	Φ_R^a		
	(CH ₃) ₂ CO-H ₂ O (2:1) ^b	CH ₃ CN-H ₂ O (2:1) ^b	CH ₃ CN-H ₂ O (2:1) ^c
 2	0,44 ± 0,02	0,21 ± 0,03	0,21 ± 0,02
 3	0,44 ± 0,02	0,25 ± 0,01	0,41 ± 0,03
 4	0,35 ± 0,02	0,010 ± 0,002	0,026 ± 0,002
 5Z	0,15 ± 0,01	0,11 ± 0,01	0,19 ± 0,01
 5E	0,023 ± 0,002	0,015 ± 0,001	0,09 ± 0,01

^a Dobiveno na temelju HPLC analize.^b λ_{irr} = 300 nm.^c λ_{irr} = 254 nm.

Najveća razlika u učinkovitosti fotodekarboksilacije (osvjetljavanje u prisutnosti senzibilizatora ili bez njega) je uočena kod spoja **4**, dok je ta razlika manja za spojeve **2** i **3**, kao i za spojeve **5Z** i **5E**. Uočljiva je i različita učinkovitost dekarboksilacije spoja **3** prilikom izravnog osvjetljavanja na 254 (Φ_R = 0,41 ± 0,03)³¹⁷ i na 300 nm (Φ_R = 0,25 ± 0,01),³¹⁷ što je moguća posljedica veće učinkovitosti međusustavnog križanja i populacije tripletnog stanja uz pobudu na 254 nm, a predstavlja kršenje Kashinog pravila.³⁷⁷

Poznati su primjeri različitih reakcija ftalimidnih derivata iz višeg tripletnog pobuđenog stanja,^{267,348,374} a pretpostavljamo da je uz pobudu na 254 nm učinkovitost populacije viših tripletnih stanja veća. S druge strane, u prisutnosti senzibilizatora spojevi **2** i **3** reagiraju sa sličnom učinkovitošću. Pritom nastaju 2-adamantilni radikal **2-BRA** iz **2**, te 1-adamantilni radikal **3-BRA** iz spoja **3** (slika 38). S obzirom na energije 1-adamantilnog³⁷⁵ i 2-adamantilnog radikala,³⁷⁵ slična učinkovitost dekarboksilacije spojeva **2** i **3** sugerira da otcjepljenje CO₂ nije najsporiji reakcijski korak, već da je intramolekulski prijenos elektrona najsporiji stupanj cijelog procesa.

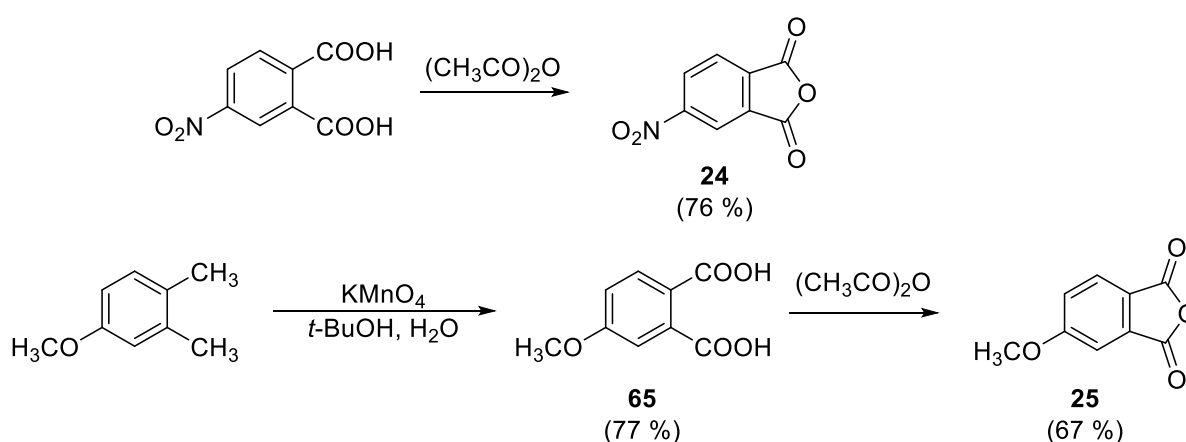


Slika 38. Adamantilni biradikal-anioni **2-BRA**, **3-BRA**, **5Z-BRA** i **5E-BRA**.

Izražena je razlika u učinkovitosti fotodekarboksilacije spojeva **2-5** s obzirom na udaljenost između ftalimidnog kromofora i karboksilne skupine. U prisutnosti senzibilizatora, spojevi **1** ($\Phi_R = 0,47 \pm 0,02$),³¹⁷ **2** i **3** reagiraju najučinkovitije, fotodekarboksilacija spoja **4** je nešto manje učinkovita, dok je za spojeve **5Z** i **5E** fotodekarboksilacija najneučinkovitija (tablica 10). Također, spoj **5Z** (iz kojeg nastaje radikal **5Z-BRA**) se učinkovitije dekarboksilira u odnosu na spoj **5E** (iz kojeg nastaje radikal **5E-BRA**). Na temelju toga se može zaključiti da se, s obzirom na različitu prostornu udaljenost ftalimidnog kromofora i karboksilne skupine kod spojeva **5Z** ($d = 485$ pm)³¹⁷ i **5E** ($d = 576$ pm),³¹⁷ prijenos elektrona odvija kroz prostor, a ne kroz σ -veze (prostorne udaljenosti za spojeve **1-5** su dobivene optimizacijom geometrije na B3LYP/6-311G(d,p) razini teorije u plinovitoj fazi primjenom programa Gaussian 03).³⁷⁸ Pritom valja naglasiti pretpostavku da je prijenos elektrona stupanj koji određuje cjelokupnu učinkovitost reakcije (najsporiji stupanj).

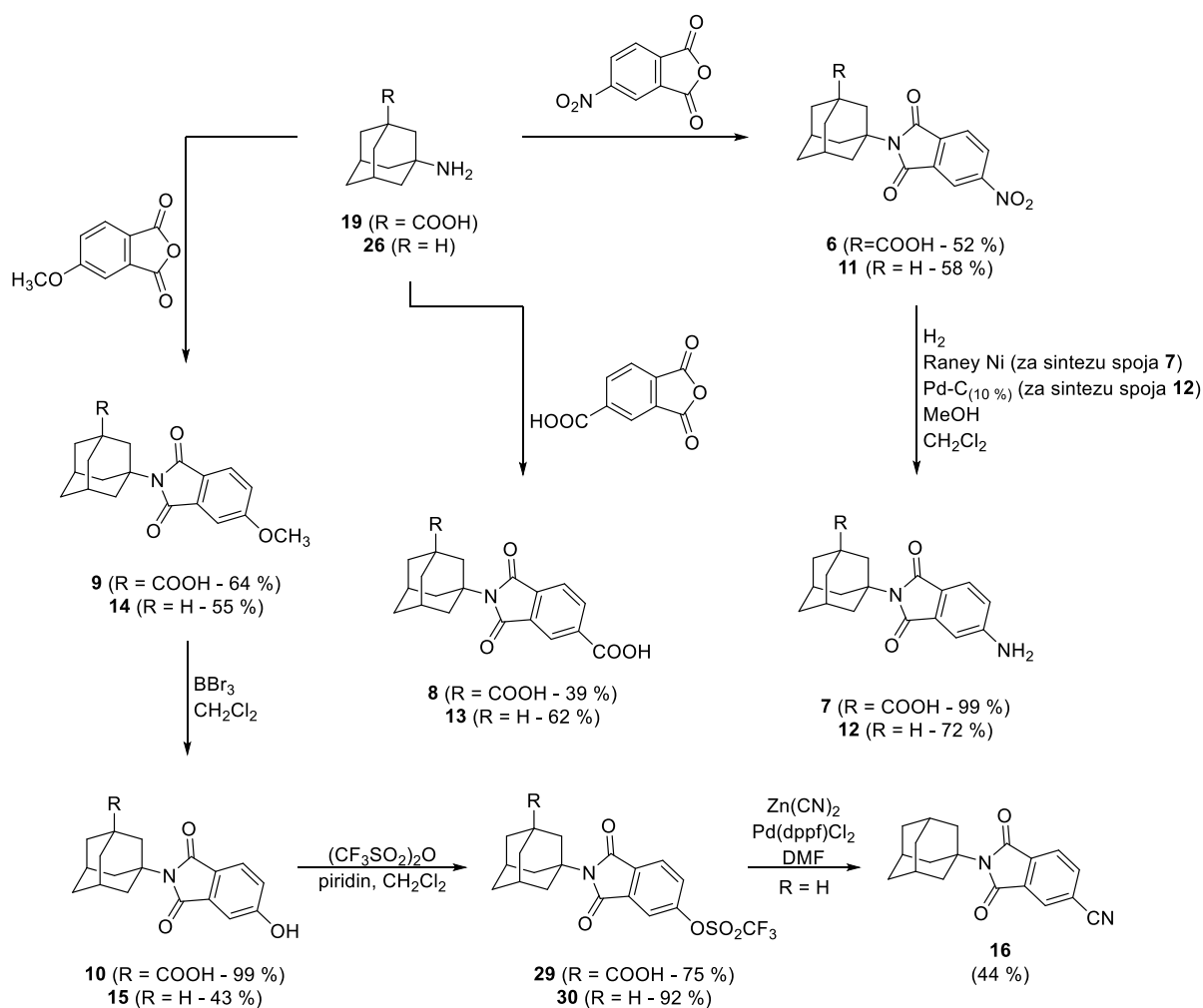
4.3. Sinteza supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i odgovarajućih ftalimidoadamantana

Kako bismo pripravili supstituirane ftalimidne derivate **6** i **9**, bilo je potrebno sintetizirati ftalanhidride **24** i **25** (shema 113). Anhidrid **24** je pripravljen dehidratacijom komercijalno dostupne 4-nitroftalne kiseline acetanhidridom. Oksidacijom komercijalno dostupnog 3,4-dimetilanisola s KMnO_4 prema modificiranoj proceduri³⁷⁹ dobivena je 4-metoksiftalna kiselina (**65**), nakon čega je, analogno dobivanju spoja **24**, dobiven 4-metoksiftalanhidrid (**25**).



Shema 113. Sinteza 4-nitro- (**24**) i 4-metoksiftalanhidrida (**25**).

Kondenzacijom aminokiseline **19**³¹⁶ u DMF-u sa spojevima **24** i **25**, te s 4-karboksiftalanhidridom, dobiveni su spojevi **6**, **9** i **8** u zadovoljavajućim iskorištenjima (shema 114). Spoj **1** je također dobiven kondenzacijom aminokiseline **19** s ftalanhidridom. Ftalimidi **11**, **13** i **14** su dobiveni kondenzacijom 1-aminoadamantana (**26**) s 4-nitro-, 4-karboksi- i 4-metoksiftalanhidridom u umjerenim iskorištenjima prema uobičajenoj proceduri (shema 114).³⁶⁹ Katalitičkom hidrogenacijom spoja **11** (katalizator – Pd-C) dobiven je amino-derivat **12** u visokom iskorištenju, a demetilacijom spoja **14** s BBr_3 u CH_2Cl_2 dobiven je hidroksi-derivat **15** (shema 114). Amino-supstituirana γ -ftalimidoadamantankarboksilna kiselina **7** je dobivena u visokom iskorištenju katalitičkom hidrogenacijom spoja **6** s Raney Ni kao katalizatorom. Nadalje, provedena je i demetilacija metoksi-derivata **9** s BBr_3 u CH_2Cl_2 , čime je dobiven hidroksi-derivat **10** (shema 114). S ciljem dobivanja cijano-derivata **31**, spoj **10** je preveden u odgovarajući triflatni derivat **29**.

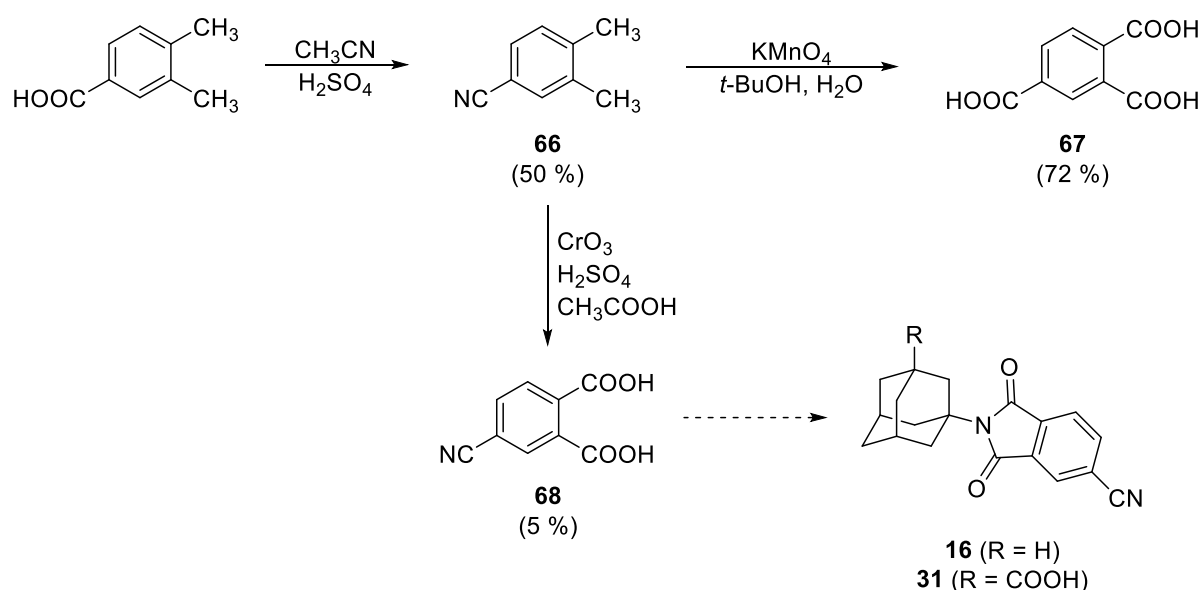


Shema 114. Sinteza supstituiranih ftalimidnih derivata **6-16**.

Poznate su supstitucije triflatne skupine nitrilnom skupinom na aromatskim sustavima s različitim katalizatorima i izvorima cijanida, između ostalog i one s niklovim ili paladijevim katalizatorima i s KCN,³⁸⁰ kao i one s paladijevim katalizatorima i s NaCN.³⁸¹ Međutim, budući da je Zn(CN)₂ znatno manje topljiv od KCN i NaCN, a poznata je interferencija cijanidnih iona s katalizatorom pri višim koncentracijama KCN i NaCN,³⁸² za sintezu cijanida **31** iz triflata **29** je odabran Zn(CN)₂. Nažalost, niti modificiranom cijanacijom³⁸² (temperatura refluksa, katalizator - Pd(dppf)Cl₂) spoja **29** nije dobiven željeni cijanid **31**, za razliku od triflata **30** koji je dobiven iz cijanida **16** u sličnim uvjetima (shema 114). Razlog neuspješnom dobivanju nitrila **31** iz triflata **29** bi mogla biti neželjena koordinacija karboksilatne skupine spoja **29** na katalizator. Naime, poznato je da karboksilati mogu koordinirati s Pd(II),³⁸³ a cijanidni ion je baza koja može deprotonirati karboksilnu skupinu spoja **29**.

Štoviše, budući da je u pokušajima sinteze spoja **31** korišten DMF, koji se pri višim temperaturama raspada na *N,N*-dimetilamin i CO, upravo nastali *N,N*-dimetilamin također može deprotonirati karboksilnu skupinu spoja **29**. Koordinacija katalizatora i jedne molekule spoja **29** preko karboksilatne skupine bi onemogućavala triflatnoj skupini druge molekule spoja **29** pristup katalizatoru zbog veličine adamantanskog kostura i, samim time, onemogućavala dobivanje cijanida **31**.

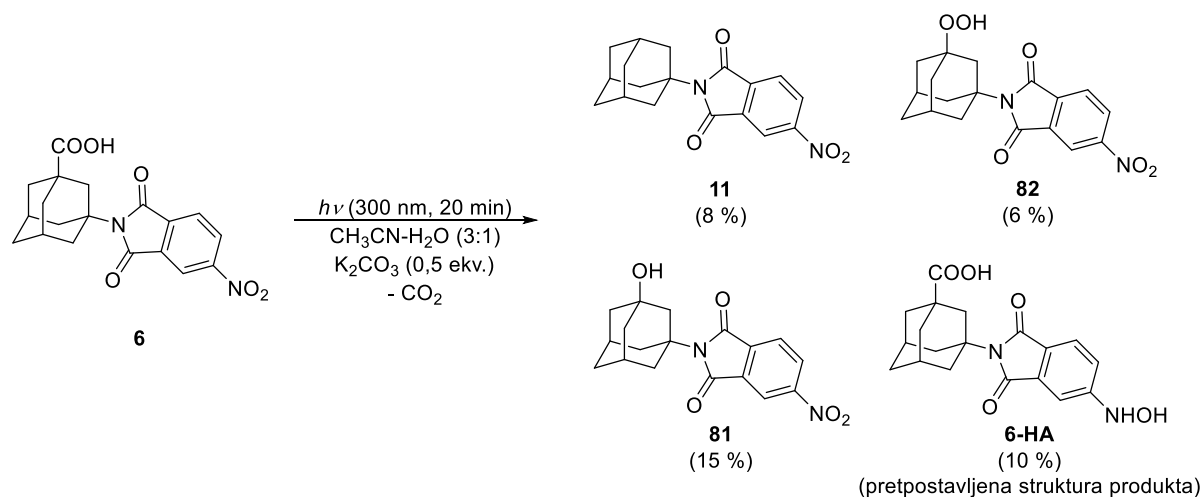
Istovremeno smo pokušali pripremiti 4-cijanofthalnu kiselinu (**68**) kako bi se dalje sintetizirali cijano-derivati **16** i **31** putem dehidratacije spoja **68** acetanhidridom i kondenzacije potencijalno dobivenog 4-cijanofthalanhidrida sa spojevima **19** i **26**. Reakcijom komercijalno dostupne 3,4-dimetilbenzojeve kiseline s CH_3CN u kiselom mediju prema modificiranoj proceduri³⁸⁴ uspješno je dobiven benzonitril **66**. Sinteza ftalne kiseline **68** iz cijanida **66** (pokušaj sinteze spoja **68** analogan sintezi spoja **65**)³⁷⁹ nije bila uspješna jer se, uz oksidaciju, odvijala i hidroliza nitrilne skupine, čime je dobivena isključivo trikarboksilna kiselina **67**. Primjenom drukčije procedure (CrO_3 u kiselom mediju)³⁸⁵ dobiven je željeni spoj **68**, međutim, u niskom iskorištenju, stoga je rad na sintezi spoja **68** obustavljen (shema 115).



Shema 115. Pokušaji sinteze 4-cijanofthalne kiseline (**68**).

4.4. Fotokemija supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina

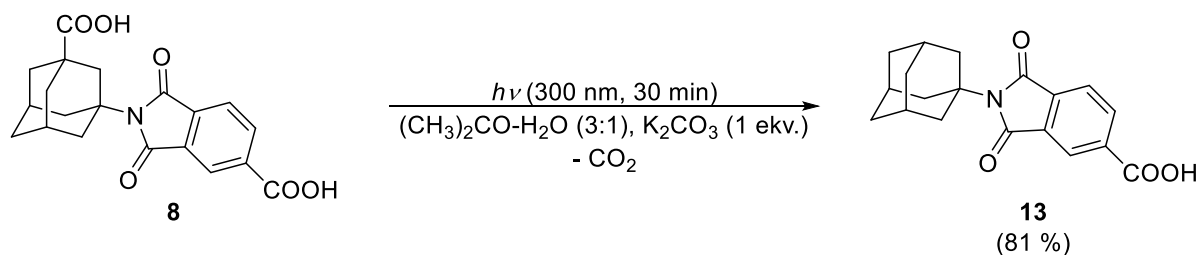
Osvjetljavanjem nitro-supstituiranog ftalimidnog derivata **6** u odsutnosti senzibilizatora i prisutnosti baze dobivena je smjesa produkata iz koje su izolirani ftalimidoadamantan **11**, alkohol **81** i peroksid **82** (shema 116), ali nastaje još jedan spoj u većoj količini (do 10 %) koji nije fotodekarboksilacijski produkt, kao i mnoštvo drugih produkata (svaki u udjelu do 2 %), a ostatak je reaktant **6** (50 %). Nastajanje spojeva **81** i **82** je posljedica reakcije odgovarajućeg biradikal-aniona s O₂ kao u slučaju fotokemije spoja **3** u prisutnosti O₂ (shema 110). Neokarakterizirani spoj (HPLC-MS analiza – $M_r = 356$) je nestabilan i nije ga bilo moguće izolirati. Pretpostavljamo da je nastajanje nepoznatog spoja posljedica odvijanja fotokemijskih reakcija karakterističnih za nitro skupinu.³⁸⁶ Jedna od takvih reakcija je i fotoredukcija nitro skupine. Fotoredukcijom nitro (–NO₂) skupine (H-prijenosom) u spoju **6** mogao bi nastati *N*-hidroksilamino (–NHOH) spoj **6-HA** odgovarajuće relativne molekulske mase ($M_r = 356$). Međutim, spoj nije izoliran, te mu nismo mogli odrediti strukturu koristeći NMR spektroskopiju. Jedini podatak kojeg smo uspjeli utvrditi je bila molekulska masa.



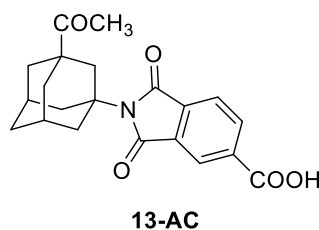
Shema 116. Fotodekarboksilacija γ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **6** u odsutnosti senzibilizatora.

Osvjetljavanjem karboksi-supstituiranog ftalimidnog derivata **8** u prisutnosti baze i senzibilizatora ((CH₃)₂CO) dobiven je isključivo odgovarajući dekarboksilirani produkt **13** u visokom iskorištenju (shema 117).

U ovom slučaju fotodekarboksilaciji je podložna karboksilna skupina na adamantanskom kosturu, ali ne i karboksilna skupina na ftalimidnom kromoforu. Preparativno osvijetljavanje spoja **8** u CH₃CN-H₂O (3:1) u prisutnosti baze je također provedeno ($t_{\text{irr}} = 20$ min, konverzija spoja **8** – 66 %), pri čemu nastaje spoj **13** (43 %), ali i acetilni derivat **13-AC** (23 %) (slika 39), koji su, premda neizolirani, potvrđeni HPLC-MS analizom.

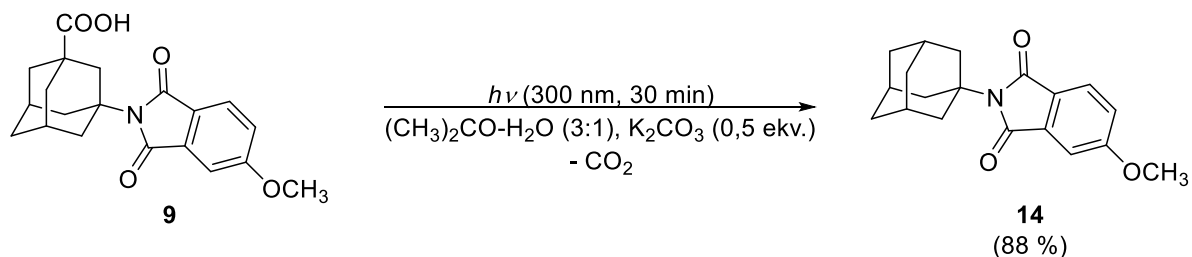


Shema 117. Fotodekarboksilacija γ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **8** u prisutnosti senzibilizatora.



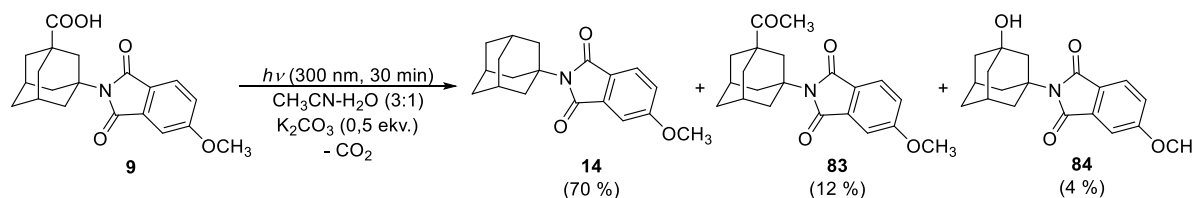
Slika 39. Acetilni derivat **13-AC**, fotoprodukt dekarboksilacije spoja **8** u odsutnosti senzibilizatora.

U prisutnosti senzibilizatora i baze do dekarboksilacije dolazi i prilikom osvijetljavanja metoksi-supstituiranog ftalimidnog derivata **9**, pri čemu nastaje isključivo odgovarajući dekarboksilirani produkt **14** u visokom iskorištenju (shema 118).



Shema 118. Fotodekarboksilacija γ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **9** u prisutnosti senzibilizatora.

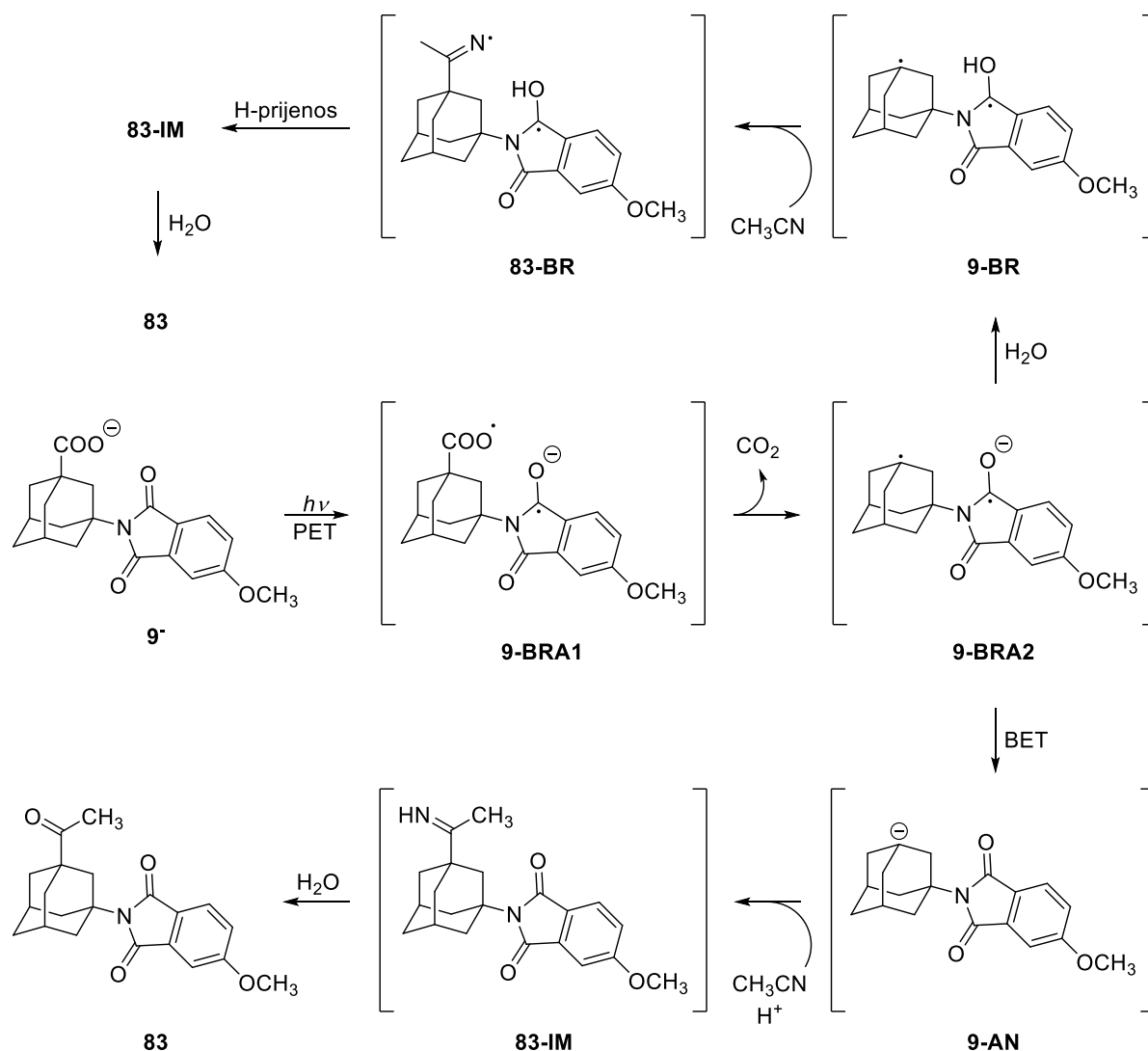
Spoj **14** je većinski produkt dobiven osvjetljavanjem spoja **9** i u odsutnosti senzibilizatora, no ne i jedini. Naime, dobivena su još 2 spoja - alkohol **84** i acetilni derivat **83** (shema 119).



Shema 119. Fotodekarboksilacija γ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **9** u odsutnosti senzibilizatora.

Nastajanje acetilnog derivata **83** bilo je iznenađujuće. Prvotno smo pretpostavljali da u CH_3CN postoje nečistoće koje bi bile donori acetilne skupine, no korištenjem CH_3CN iz drugog komercijalnog izvora dobiveni su isti produkti u sličnim iskorištenjima, na temelju čega je odbačena pretpostavka o nečistoćama u CH_3CN . Stoga smo najprije pretpostavili mehanizam nastajanja spoja **83** (shema 120) koji podrazumijeva, osim prijenosa elektrona i dekarboksilacije, i povratni prijenos elektrona (BET) s ftalimidnog na adamantanski dio molekule, te nastajanja aniona **9-AN**. Nastali anion se nukleofilno adira na CH_3CN , a hidrolizom nastalog imina **83-IM** nastaje acetilni spoj **83**.

Kako bi utvrdili odvija li se mehanizam iz sheme 120 putem karbaniona na adamantanskom kosturu, provedeno je simultano osvjetljavanje spoja **9** u nedeuteriranom ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (3:1)) i u deuteriranom ($\text{CH}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ (3:1)) mediju pod istim uvjetima. HPLC i ^1H NMR analiza ukazuju na znatne razlike u konverziji spoja **9** (šest puta veća konverzija spoja **9** u nedeuteriranom mediju), a uočljiv je i drukčiji omjer fotoprodukata **14** i **83** u deuteriranom mediju (tablica 11). Naime, dok u nedeuteriranom mediju nastaje gotovo devet puta više spoja **14** od spoja **83**, u deuteriranom mediju je taj omjer 4:1. Nadalje, HPLC-MS analiza ukazuje da je deuterij ugrađen u 12,5 % molekula spoja **14**. Premda znatno manja konverzija spoja **9** u fotokemijskoj reakciji nije razjašnjena, omjer nastalih produkata **14** i **83** u deuteriranom mediju u skladu su s primarnim izotopnim efektom, pri čemu se u najsporijem koraku odvija kompeticija adicije aniona **9-AN** na CH_3CN i deuteriranja tog aniona.



Shema 120. Pretpostavljeni mehanizmi nastajanja acetilnog produkta **83**.

Tablica 11. Fotokemija spoja **9** u deuteriranom i nedeuteriranom mediju.

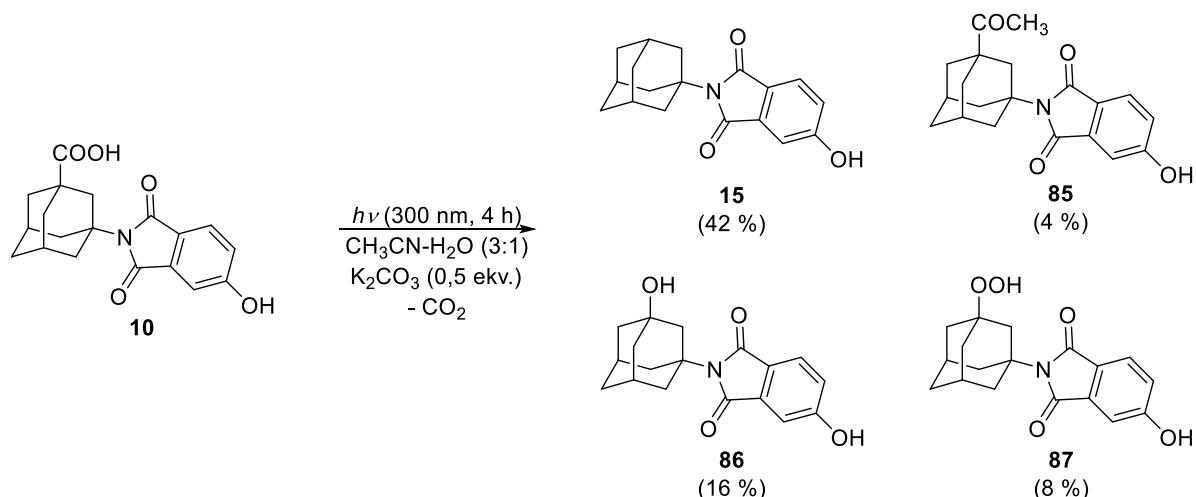
Otapalo	Konverzija spoja 9 / % ^a	Iskorištenje spoja 14 / %	Iskorištenje spoja 83 / %
CH ₃ CN-H ₂ O (3:1)	80	70,1	8,3
CH ₃ CN-D ₂ O (3:1)	13	11,3	2,9

^a Dobiveno na temelju HPLC analize.

Međutim, literaturno poznati reduksijski potencijali ukazuju na to da povratni prijenos elektrona i nastajanje aniona **9-AN** nisu mogući. Naime, reduksijski potencijal 1-adamantilnog radikala u DMF-u iznosi -1,81 V_{vs. ZKE},^{387,388} dok reduksijski potencijal *N*-metilftalimida (**88**) u CH₃CN iznosi -1,51 V_{vs. ZKE},^{306,389} a u DMF-u iznosi -1,37 V_{vs. ZKE}.^{390,391}

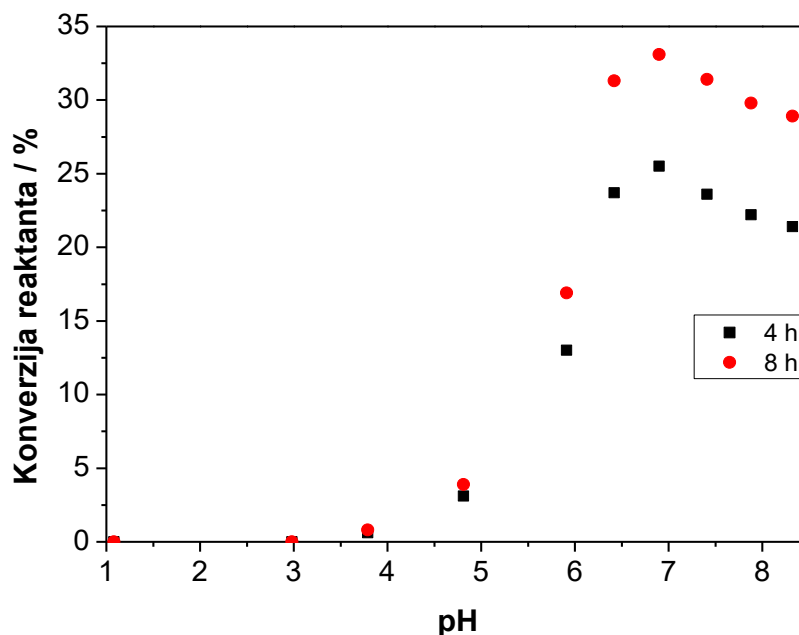
Nadalje, redukcijski potencijal 4-metoksi-*N*-metilftalimida u DMF-u iznosi -1,48 V_{vs. ZKE}.³⁹² Naposljetku, redukcijski potencijali *N*-(1-adamantil)- (**69**) i *N*-(2-adamantil)ftalimida (**72**) u CH₃CN iznose -1,59 V_{vs. ZKE} i -1,56 V_{vs. ZKE},³⁴⁸ a redukcijski potencijal ftalimidoglicina **18** u CH₃CN, kao i u DMF-u, iznosi -1,63 V_{vs. ZKE}.^{305,306} Za spojeve **18**, **69** i **72** redukcijski potencijali u odnosu na ZKE su dobiveni preračunavanjem iz redukcijskih potencijala tih spojeva u odnosu na Fc⁺/Fc⁰, budući da su poznati redukcijski potencijali Fc⁺/Fc⁰ u odnosu na ZKE u različitim otapalima.³⁹³ Iz navedenog se može zaključiti da su povratni prijenos elektrona i nastajanje aniona **9-AN** endergoni procesi, tj. da ti procesi nisu spontani. Štoviše, osvjetljavanjem azo-1,1'-adamantana u CH₃CN nastaje složena smjesa produkata, a među njima i 1-acetiladamantan, čije su nastajanje autori pripisali upravo adiciji nastalog 1-adamantilnog radikala na nitrilni atom ugljika CH₃CN,³⁹⁴ a pokazano je i da je brzina H-prijenosa s CH₃CN na 1-adamantilni radikal samo četiri puta veća od brzine adicije 1-adamantilnog radikala na nitrilni atom ugljika CH₃CN.³⁹⁵ Poznata je i adicija cikloheksilnog radikala na nitrilni atom ugljika benzonitrila,³⁹⁶ kao i nastajanje 1-acetiladamantana osvjetljavanjem adamantana u prisutnosti TiO₂ u CH₃CN.³⁹⁷ Na temelju svih navedenih spoznaja, a kako bismo objasnili nastajanje spoja **83**, pretpostavljamo i drugi mogući mehanizam reakcije koji podrazumijeva adiciju radikala **9-BR** na nitrilni atom ugljika CH₃CN, te nastajanje radikala **83-BR**. Nastali radikal **83-BR** H-prijenosom prelazi u **83-IM**, a **83-IM** hidrolizom u acetilni produkt **83** (shema 120). Međutim, taj radikalski mehanizam ne objašnjava ulazak deuterija u spoj **14**, zbog čega ne možemo odbaciti nijedan reakcijski put prikazan na shemi 120.

Supstitucija -COOH → -COCH₃ je opažena i prilikom osvjetljavanja hidroksi-supstituiranog ftalimidnog derivata **10** u prisutnosti baze i bez senzibilizatora. Pritom su dobiveni ftalimidoadamantan **15**, acetilni derivat **85**, alkohol **86** i peroksid **87** (shema 121). Acetilni derivat **85** nastaje analogno metoksi-supstituiranom derivatu **84** (shema 120). Fotodekarboksilacija spoja **10** je neučinkovitija u odnosu na spoj **9**. Dok je konverzija spoja **10** oko 70 % nakon 4 sata osvjetljavanja, konverzija spoja **9** je oko 85 % nakon 30 minuta osvjetljavanja, a i kvantni prinos fotodekarboksilacije spoja **9** u odsutnosti senzibilizatora je gotovo dvadeset puta veći u odnosu na spoj **10** pri pH = 8,3 (tablica 13). Spoj **87** nastaje reakcijom odgovarajućeg radikal-aniona s O₂, dok alkohol **86** nastaje iz peroksida **87** (shema 121).



Shema 121. Fotodekarboksilacija γ -ftalimidoadamantankarboksilne kiseline **10** u odsutnosti senzibilizatora.

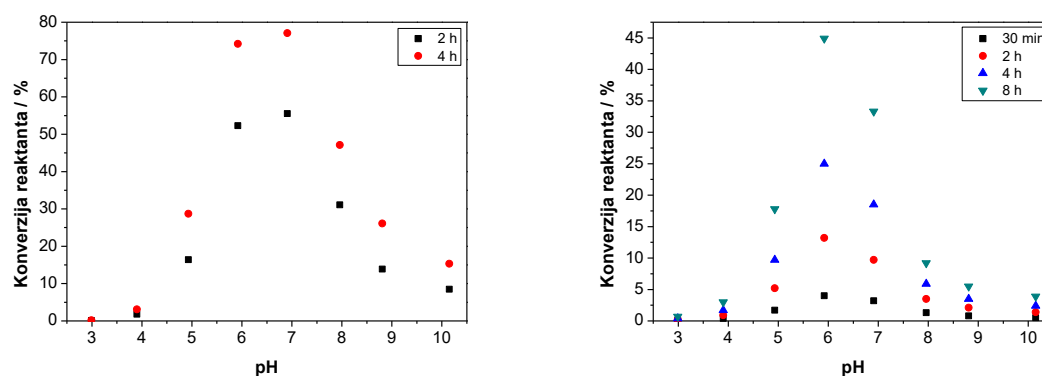
Poznato je da su karboksilati bolji donori elektrona u odnosu na karboksilne kiseline u PET reakcijama (*vide supra*).^{371,372} Kako bi se utvrdio utjecaj pH vrijednosti na učinkovitost dekarboksilacije supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina, ali i s obzirom na očekivane razlike u učinkovitosti dekarboksilacije zbog različitih supstituenata na ftalimidnom kromoforu, provedena su osvjetljavanja spojeva **7**, **8** i **10** u prisutnosti fosfatnog pufera ($\text{H}_3\text{PO}_4\text{-KH}_2\text{PO}_4$, $\text{KH}_2\text{PO}_4\text{-K}_2\text{HPO}_4$ ili $\text{K}_2\text{HPO}_4\text{-K}_3\text{PO}_4$) različitih pH vrijednosti. U slučaju amino-supstituiranog ftalimidnog derivata **7**, pri $\text{pH} < 3$ dekarboksilacija se ne odvija. Daljnjim porastom pH vrijednosti pufera učinkovitost dekarboksilacije postupno raste, te dostiže maksimum na $\text{pH} \approx 7$, gdje je konverzija spoja **7** oko 25 % nakon 4 sata osvjetljavanja (slika 40). Pri $\text{pH} > 7$ učinkovitost dekarboksilacije spoja **7** polagano opada, tako da je konverzija spoja **7** pri $\text{pH} \approx 8,5$ oko 22 % nakon 4 sata osvjetljavanja. Porast konverzije spoja **7** od $\text{pH} \approx 3$ do $\text{pH} \approx 7$ je u skladu s boljim elektron-donorskim svojstvima karboksilatne skupine u odnosu na karboksilnu skupinu.^{371,372} Kvantni prinosi dekarboksilacije spoja **7** (tablica 13) su u skladu s ovisnošću učinkovitosti fotodekarboksilacije istog spoja o pH vrijednosti pufera.



Slika 40. Učinkovitost fotodekarboksilacije kiseline **7** pri različitim pH vrijednostima pufera ($\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:1), $c_{\text{spoj}} = 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$).

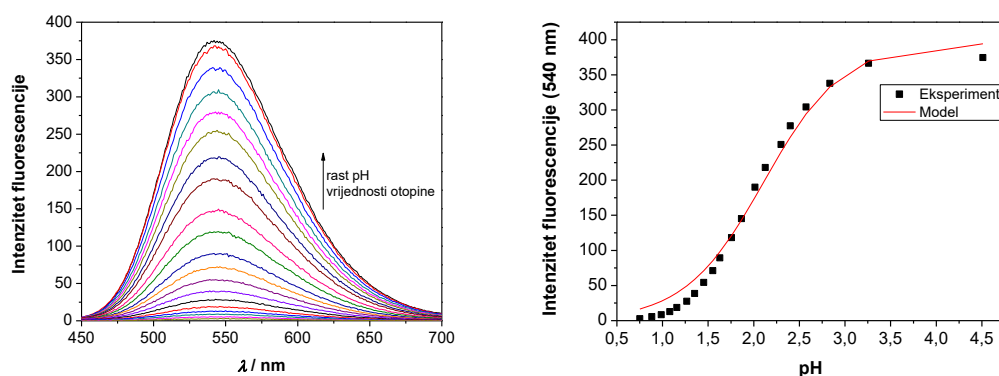
Ovisnost učinkovitosti fotodekarboksilacije o pH vrijednosti pufera za karboksipostupstuirani ftalimidni derivat **8** ima sličan trend bez obzira je li osvjetljavanje provedeno sa senzibilizatorom ili bez njega (prilog 5). Nadalje, pri višim pH vrijednostima pufera fotodekarboksilacija spoja **8** je znatno učinkovitija nego pri nižim pH vrijednostima pufera. Konverzija spoja **8** je pet puta veća pri $\text{pH} \approx 7$ (oko 75 %) u odnosu na konverziju pri $\text{pH} \approx 4$ (oko 15 %) u odsutnosti senzibilizatora nakon 7,5 minuta osvjetljavanja (prilog 5 – lijevo). Dobiveni rezultati su u skladu s kvantnim prinosima dekarboksilacije istog spoja, kao i sa činjenicom da je karboksilatna skupina bolji donor elektrona od karboksilne skupine u PET reakcijama (tablica 13).^{371,372} Nadalje, fotodekarboksilaciji je podložna isključivo karboksilna skupina na adamantanskom kosturu spoja **8**. Karboksilna skupina na ftalimidnom kromoforu nije podložna fotodekarboksilaciji jer bi, u suprotnom, došlo do nastajanja nestabilnog fenilnog radikala. U prilog tome ide i činjenica da nije opaženo nastajanje dvostruko dekarboksiliranog produkta – spoja **69** (shema 107).

Ovisnost učinkovitosti fotodekarboksilacije o pH vrijednosti pufera za hidroksi-supstituirani ftalimidni derivat **10** ima sličan trend bez obzira je li osvjetljavanje provedeno sa senzibilizatorom ili bez njega (slika 41). Učinkovitost dekarboksilacije spoja **10** postupno raste s porastom pH i doseže maksimum na $\text{pH} \approx 6-7$. Konverzija spoja **10** je 50-55 % pri tim pH vrijednostima u odsutnosti senzibilizatora nakon 2 sata osvjetljavanja (slika 41 - lijevo). Daljnjim porastom pH vrijednosti pufera učinkovitost fotodekarboksilacije spoja **10** opada, tako da je konverzija tog spoja u odsutnosti senzibilizatora i pri $\text{pH} \approx 10$ oko 10 % nakon 2 sata osvjetljavanja (slika 41 - lijevo). Kvantni prinosi dekarboksilacije spoja **10** (tablica 13) odražavaju ovisnost učinkovitosti fotodekarboksilacije tog spoja o pH vrijednosti pufera, a zajedno s kvantnim prinosima fluorescencije (tablica 14) pri različitim pH vrijednostima pufera sugeriraju odvijanje reakcije dekarboksilacije iz singletnog pobuđenog stanja i kompeticiju prijenosa elektrona i fluorescencije. Naime, postupnim porastom pH vrijednosti pufera dolazi do deprotoniranja karboksilne skupine spoja **10** i fotoinduciranog prijenosa elektrona između karboksilata i ftalimida. Međutim, daljnjim porastom pH vrijednosti pufera dolazi i do deprotoniranja fenolne skupine spoja **10**. Nastali fenoksidni anion u singletnom pobuđenom stanju ima CT karakter, te dolazi do povećanja fluorescencije. CT stanje spoja **10** ne podliježe učinkovitom prijenosu elektrona, zbog čega se i učinkovitost fotodekarboksilacije spoja **10** smanjuje kada je pH vrijednost pufera veća od 7 (slika 41).

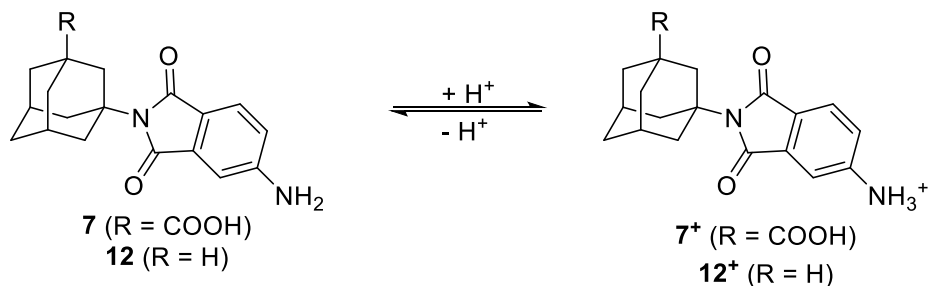


Slika 41. Učinkovitost fotodekarboksilacije kiseline **10** pri različitim pH vrijednostima pufera (lijevo – $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:1), desno – $(\text{CH}_3)_2\text{CO-H}_2\text{O}$ (1:1), $c_{\text{spoj}} = 10^{-3} \text{ mol dm}^{-3}$, $c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$).

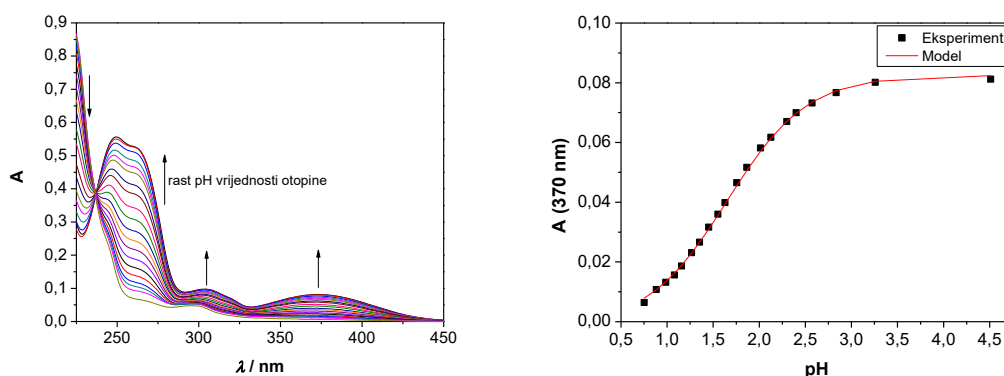
Kako bismo objasnili razlike u kvantnim prinosima dekarboksilacije (tablica 13) spojeva **7**, **9** i **10** pri pH = 4,5 i 8,3 (iznimka je spoj **7** u $(\text{CH}_3)_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$ (1:1)), bilo je nužno odrediti kiselo-bazna svojstva tih spojeva, tj. pK_a vrijednosti funkcionalnih skupina tih spojeva. Također su određena i kiselo-bazna svojstva odgovarajućih dekarboksiliranih ftalimidnih derivata **12**, **14** i **15**. S ciljem utvrđivanja pK_a vrijednosti amino skupine spojeva **7** i **12**, provedene su fluorimetrijska i UV-Vis titracija oba spoja u $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (1:9) u prisutnosti KCl. Dodatkom H_2SO_4 ($c = 0,5 \text{ mol dm}^{-3}$) otopini spoja **7**, pri čemu nastaje 7^+ (shema 122), uočljivo je smanjivanje intenziteta fluorescencije s maksimumom emisije na 540 nm (slika 42 - lijevo), tj. protonirani oblik spoja **7** (7^+) nije fluorescentan. Istovremeno se smanjuje apsorbancija spoja u vidljivom dijelu apsorpcijskog spektra, dok u području valnih duljina manjih od 235 nm apsorbancija raste (slika 43 - lijevo). Postojanje izosbestičke točke na 237 nm ukazuje na ravnotežu dviju vrsta koje apsorbiraju zračenje. Provedena je multivarijantna nelinearna regresijska analiza eksperimentalnih podataka prema modelu jednostupanjskog protoniranja u programu Specfit³⁵¹ (u daljnjem tekstu – Specfit model). Dobiveno je bolje slaganje Specfit modela i eksperimentalnih podataka (bolji fit) kod UV-Vis titracije nego kod fluorimetrijske titracije (manja standardna devijacija pK_a vrijednosti kod UV-Vis titracije). Međutim, dobivene pK_a vrijednosti protoniranja amino skupine spoja **7** su sličnog iznosa bez obzira na metodu titracije (tablica 12).



Slika 42. Emisijski spektri spoja **7** ($c_{\text{spoj}} = 1,75 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (1:9) ($c_{\text{KCl}} = 2 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima otopine i 25°C ($\lambda_{\text{exc}} = 370 \text{ nm}$, lijevo) i ovisnost intenziteta fluorescencije o pH vrijednosti otopine ($\lambda = 540 \text{ nm}$, desno).



Shema 122. Ravnotežne jednadžbe spojeva **7** i **12** i njihovih protoniranih oblika **7⁺** i **12⁺**.

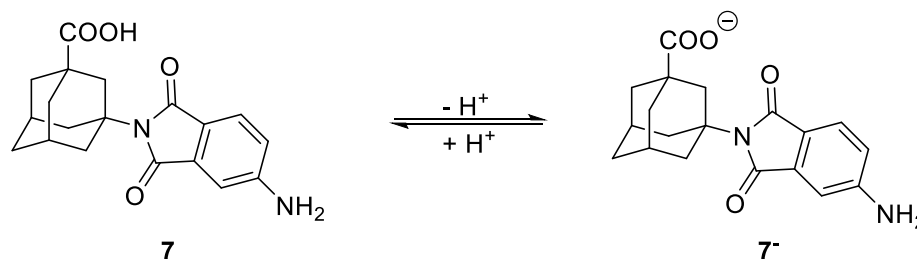


Slika 43. Apsorpcijski spektri spoja **7** ($c_{\text{spoj}} = 1,75 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9) ($c_{\text{KCl}} = 2 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima otopine i 25°C (lijevo) i ovisnost apsorbancije o pH vrijednosti otopine ($\lambda = 370 \text{ nm}$, desno).

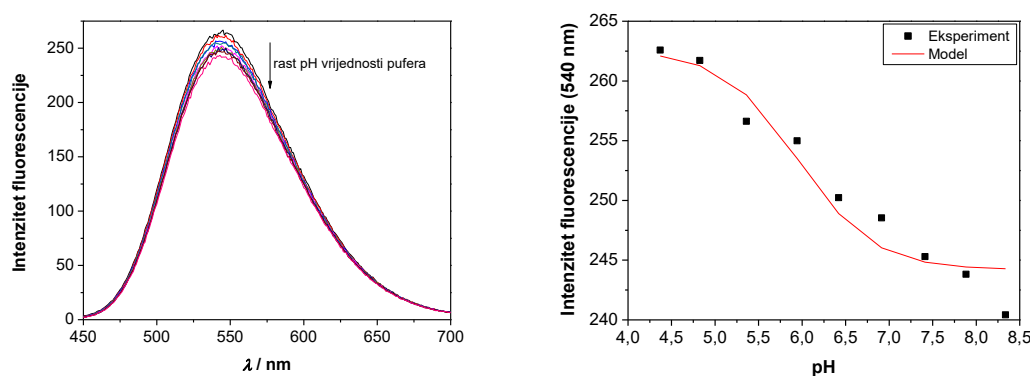
Dodatkom H_2SO_4 ($c = 0,5 \text{ mol dm}^{-3}$) otopini spoja **12**, pri čemu nastaje **12⁺** (shema 122), uočljivo je gašenje fluorescencije (prilog 6), ali, za razliku od spoja **7**, pojavljuje se nova vrpca s maksimumom na približno 460 nm . Apsorbancija u apsorpcijskom spektru se mijenja slično kao i kod spoja **7** (prilog 7). Kao i kod spoja **7**, slaganje Specfit modela i eksperimentalnih podataka je bolje kod UV-Vis titracije nego kod fluorimetrijske titracije (manja standardna devijacija pK_a vrijednosti kod UV-Vis titracije). Dobivene pK_a vrijednosti amino skupine spoja **12** su slične pK_a vrijednostima amino skupine spoja **7** (tablica 12).

S ciljem utvrđivanja pK_a vrijednosti karboksilne skupine spoja **7**, provedena je fluorimetrijska titracija istog spoja u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9), budući da je u prethodnim eksperimentima uočen blagi pad fluorescencije spoja **7** s porastom pH u području pH vrijednosti pufera između 4 i 8. Dodatkom baze otopini spoja **7**, pri čemu nastaje **7⁻** (shema 123), uočljivo je gašenje fluorescencije (slika 44), međutim, vrlo slabo.

Slaganje Specfit modela i eksperimentalnih podataka je dobro, ali s relativno velikom standardnom devijacijom pK_a vrijednosti karboksilne skupine spoja **7** (tablica 12). Međutim, dobivena pK_a vrijednost deprotoniranja karboksilne skupine spoja **7** je slična pK_a vrijednostima karboksilnih kiselina poput 1-adamantankarboksilne kiseline ($pK_a = 5,1$).³⁹⁸



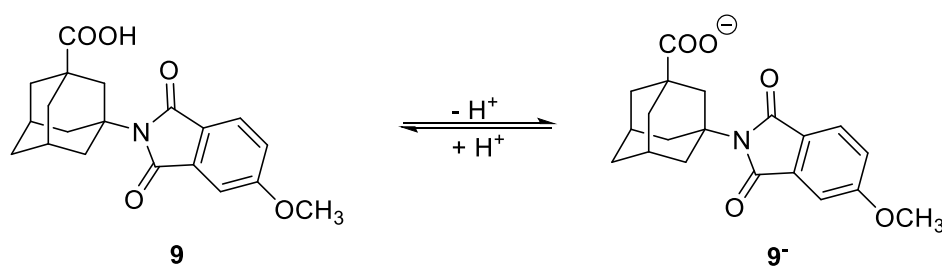
Shema 123. Ravnotežna jednadžba spoja **7** i njegovog deprotoniranog oblika **7⁻**.



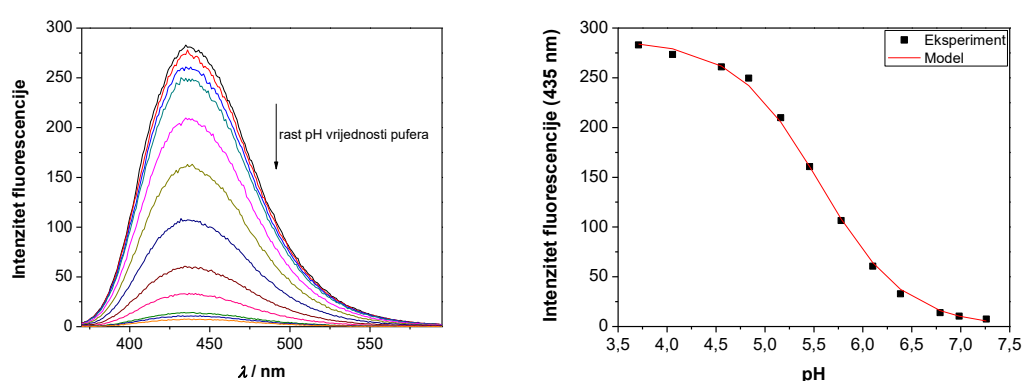
Slika 44. Emisijski spektri spoja **7** ($c_{\text{spoj}} = 1,76 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9) ($c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima pufera i 25°C ($\lambda_{\text{exc}} = 370 \text{ nm}$, lijevo) i ovisnost intenziteta fluorescencije o pH vrijednosti pufera ($\lambda = 540 \text{ nm}$, desno).

Osim za amino-supstituirani ftalimidni derivat **7**, provedena je i fluorimetrijska titracija spoja **9** u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:1) s ciljem utvrđivanja pK_a vrijednosti karboksilne skupine tog spoja. Dodatkom baze otopini spoja **9**, pri čemu nastaje **9⁻** (shema 124), uočljivo je jako smanjivanje intenziteta fluorescencije s maksimumom emisije na 435 nm, tj. deprotonirani oblik spoja **9** (**9⁻**) nije fluorescentan (slika 45). Mala standardna devijacija pK_a vrijednosti karboksilne skupine spoja **9** upućuje na jako dobro slaganje eksperimentalnih podataka i Specfit modela (tablica 12), a pK_a vrijednost karboksilne skupine spoja **9** je slična pK_a vrijednostima karboksilnih skupina 4,5-dimetoksiftalimidnih derivata ($pK_a \approx 6$).²⁶³

Ovim eksperimentom je pokazano da metoksi skupina svojim elektron-donorskim svojstvima u potpunosti mijenja fotokemijsku reaktivnost ftalimida. Naime, fotodekarboksilacija spoja **9** se odvija iz singletnog stanja (uz pobudu bez senzibilizatora). Na reaktivnost spoja **9** iz singletnog pobuđenog stanja upućuje gašenje fluorescencije s povećanjem pH vrijednosti pufera. Gašenje fluorescencije je posljedica prijenosa elektrona – u skladu sa spoznajama da je karboksilatna skupina bolji donor elektrona u odnosu na karboksilnu skupinu u PET reakcijama.^{371,372} Tako je kvantni prinos reakcije dekarboksilacije kod različitih pH vrijednosti pufera u slaganju s gašenjem fluorescencije povećanjem pH vrijednosti pufera (veći kvantni prinos dekarboksilacije u CH₃CN-H₂O (1:1) pri pH = 8,3 – tablica 13). Valja napomenuti da reakcija fotodekarboksilacije može teći i preko tripletnog pobuđenog stanja ukoliko se koristi tripletni senzibilizator (veći kvantni prinos dekarboksilacije u (CH₃)₂CO-H₂O (1:1) u odnosu na onaj u CH₃CN-H₂O (1:1) – tablica 13).

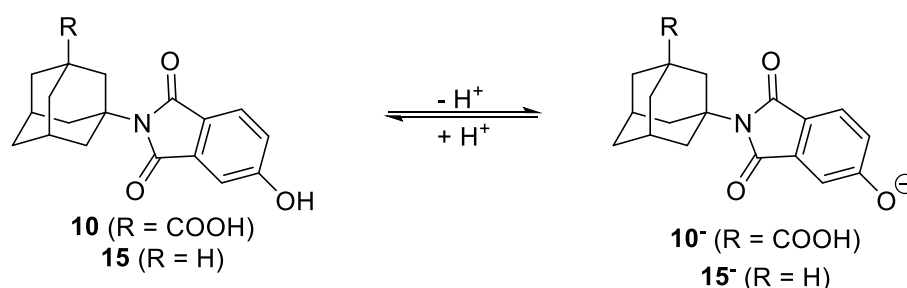


Shema 124. Ravnotežna jednadžba spoja **9** i njegovog deprotoniranog oblika **9⁻**.

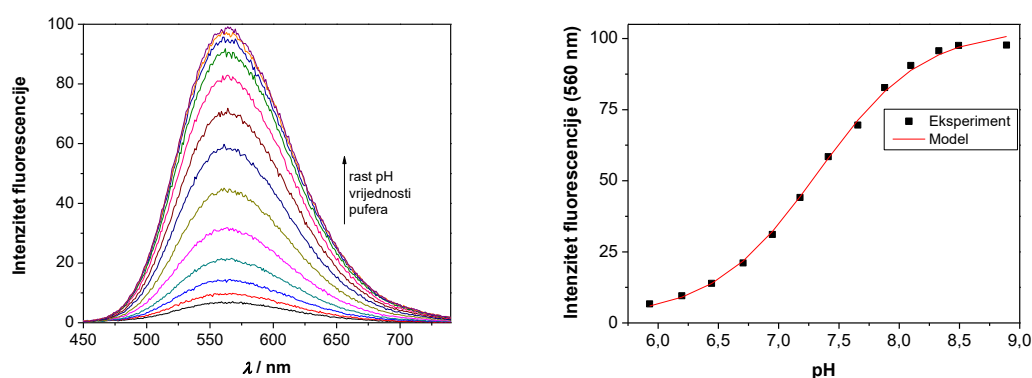


Slika 45. Emisijski spektri spoja **9** ($c_{\text{spoj}} = 9,13 \times 10^{-6} \text{ mol dm}^{-3}$) u CH₃CN-H₂O (1:1) ($c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima pufera i 25 °C ($\lambda_{\text{exc}} = 350 \text{ nm}$, lijevo) i ovisnost intenziteta fluorescencije o pH vrijednosti pufera ($\lambda = 435 \text{ nm}$, desno).

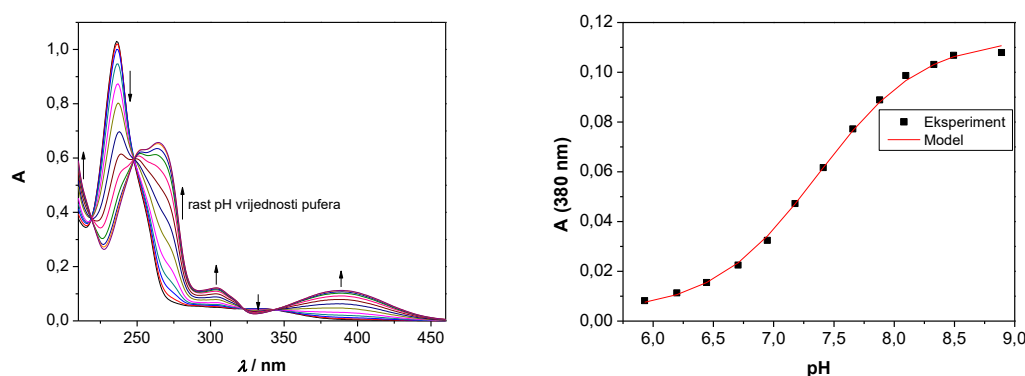
Iz ovisnosti učinkovitosti fotodekarboksilacije spoja **10** o pH vrijednosti pufera (slika 41) i kvantnih prinosa dekarboksilacije tog spoja (tablica 13) je uočljiv pad učinkovitosti fotodekarboksilacije pri $\text{pH} > 7$, zbog čega je provedeno određivanje pK_a vrijednosti fenolne skupine spoja **10**, ali i fenolne skupine dekarboksiliranog analoga **15**. S ciljem utvrđivanja pK_a vrijednosti fenolne skupine spojeva **10** i **15**, provedene su fluorimetrijska i UV-Vis titracija oba spoja u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9). Dodatkom baze otopini spoja **10**, pri čemu nastaje **10⁻** (shema 125), uočljiv je porast fluorescencije s maksimumom na približno 560 nm (slika 46). Drastično se mijenja i apsorpcijski spektar, pri čemu su uočljive četiri izosbestičke točke i nastajanje novih vrpca s maksimumima na 265 i 380 nm (slika 47). Dobivene pK_a vrijednosti fenolne skupine spoja **10** su sličnog iznosa bez obzira na metodu titracije (tablica 12).



Shema 125. Ravnotežne jednadžbe spojeva **10** i **15** i njihovih deprotoniranih oblika **10⁻** i **15⁻**.



Slika 46. Emisijski spektri spoja **10** ($c_{\text{spoj}} = 2,72 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9) ($c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima pufera i 25°C ($\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$, lijevo) i ovisnost intenziteta fluorescencije o pH vrijednosti pufera ($\lambda = 560 \text{ nm}$, desno).



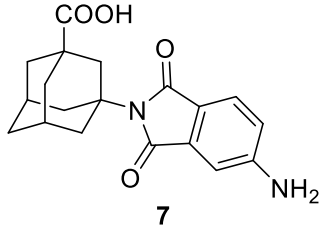
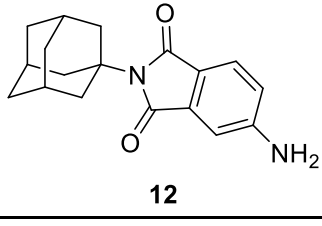
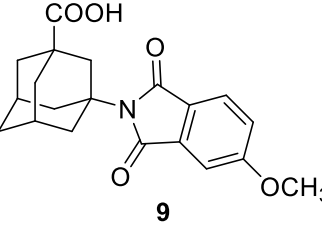
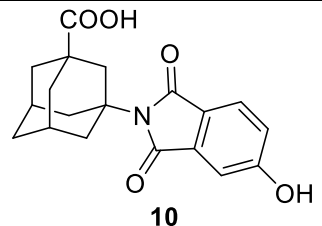
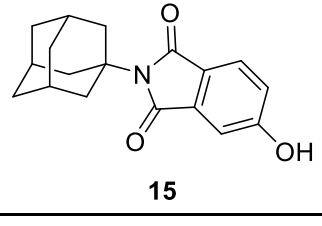
Slika 47. Apsorpcijski spektri spoja **10** ($c_{\text{spoj}} = 2,72 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u CH₃CN-H₂O (1:9) ($c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima pufera i 25 °C (lijevo) i ovisnost apsorpcije o pH vrijednosti pufera ($\lambda = 380 \text{ nm}$, desno).

Dodatkom baze otopini spoja **15**, pri čemu nastaje **15⁻** (shema 125), uočljiv je porast fluorescencije s maksimumom na približno 560 nm (prilog 8), slično kao i kod spoja **10**. Apsorpcijski spektar spoja **15** se mijenja slično kao i kod spoja **10** (prilog 9). Dobivene pK_a vrijednosti fenolne skupine spoja **15** su slične pK_a vrijednostima fenolne skupine spoja **10** (tablica 12).

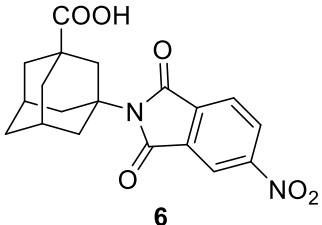
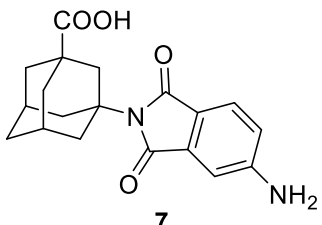
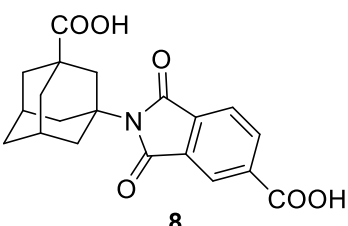
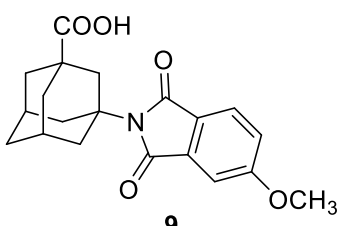
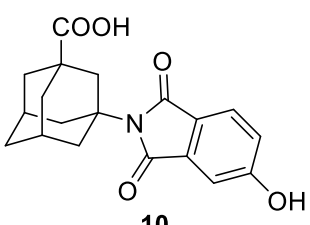
Određeni su i kvantni prinosi dekarboksilacije za spojeve **6-10** (tablica 13) kako bi se dobio daljnji uvid u njihovu fotokemijsku reaktivnost. Kako je utvrđena ovisnost učinkovitosti dekarboksilacije o pH vrijednosti pufera, mjerenja su provedena pri više različitih pH vrijednosti pufera. Kao i za spojeve **2-5**, aktinometar je spoj **28** s poznatim kvantnim prinosom reakcije dekarboksilacije ($\Phi_R = 0,3$)²⁶⁶⁻²⁶⁸ (shema 93). Kvantni prinosi dekarboksilacije spojeva **7** i **10** su ovisni o pH vrijednosti pufera (slike 40 i 41) i općenito vrlo mali. Uočljivo je i da su u odsutnosti senzibilizatora kvantni prinosi dekarboksilacije spoja **7** 2-3 puta veći, a oni spoja **10** 3-5 puta veći, što sugerira da se fotodekarboksilacija tih spojeva može odvijati i iz singletnog pobuđenog stanja nakon izravne pobude elektromagnetskim zračenjem. S druge strane, fotodekarboksilacija spojeva **8** i **9** je učinkovitija u usporedbi s fotodekarboksilacijom spojeva **7** i **10**, pri čemu je u prisutnosti senzibilizatora kvantni prinos dekarboksilacije tri puta veći za oba spoja nego u odsutnosti senzibilizatora pri pH = 8,3 (tablica 13). Navedeno ukazuje da se fotodekarboksilacija kod spojeva **8** i **9** uglavnom odvija preko tripletnog pobuđenog stanja.

Također, fotodekarboksilacija spojeva **8** i **9** je učinkovitija pri višoj pH vrijednosti pufera u odsutnosti senzibilizatora - trinaest puta učinkovitija za spoj **8** i pet puta učinkovitija za spoj **9** – u skladu s boljim redukcijskim karakterom karboksilata (tablica 13). Spoj **6** se manje učinkovito dekarboksilira od spojeva **8** i **9**, s time da je u prisutnosti senzibilizatora fotodekarboksilacija spoja **6** tri puta učinkovitija u odnosu na onu u odsutnosti senzibilizatora pri pH = 8,3 (tablica 13).

Tablica 12. pK_a vrijednosti funkcionalnih skupina spojeva **7**, **9**, **10**, **12** i **15**.

Spoj	Funkcionalna skupina	Vrsta titracije	pK _a
 7	-NH ₃ ⁺ → -NH ₂	UV-Vis	1,65 ± 0,02
		Fluorimetrija	2,11 ± 0,03
	-COOH → -COO ⁻	Fluorimetrija	6,0 ± 0,2
 12	-NH ₃ ⁺ → -NH ₂	UV-Vis	2,02 ± 0,04
		Fluorimetrija	2,30 ± 0,04
 9	-COOH → -COO ⁻	Fluorimetrija	5,56 ± 0,01
 10	-OH → -O ⁻	UV-Vis	7,36 ± 0,01
		Fluorimetrija	7,32 ± 0,01
 15	-OH → -O ⁻	UV-Vis	7,36 ± 0,02
		Fluorimetrija	7,28 ± 0,02

Tablica 13. Kvantni prinosi dekarboksilacije spojeva **6-10** pri različitim uvjetima.

Spoj	Φ_R					
	CH ₃ CN-H ₂ O (1:1)			(CH ₃) ₂ CO-H ₂ O (1:1)		
	pH = 4,5	pH = 6,4	pH = 8,3	pH = 4,5	pH = 6,4	pH = 8,3
 6	-	-	0,035 ± 0,002	-	-	0,10 ± 0,01
 7	0,00045 ± 0,00003	-	0,0046 ± 0,0001	0,0015 ± 0,0001	-	0,0018 ± 0,0001
 8	0,0083 ± 0,0006	-	0,11 ± 0,01	0,079 ± 0,003	-	0,34 ± 0,01
 9	0,022 ± 0,002	-	0,10 ± 0,01	-	-	0,35 ± 0,02
 10	0,0018 ± 0,0001	0,011 ± 0,001	0,0052 ± 0,0005	0,00061 ± 0,00003	0,0032 ± 0,0002	0,0011 ± 0,0001

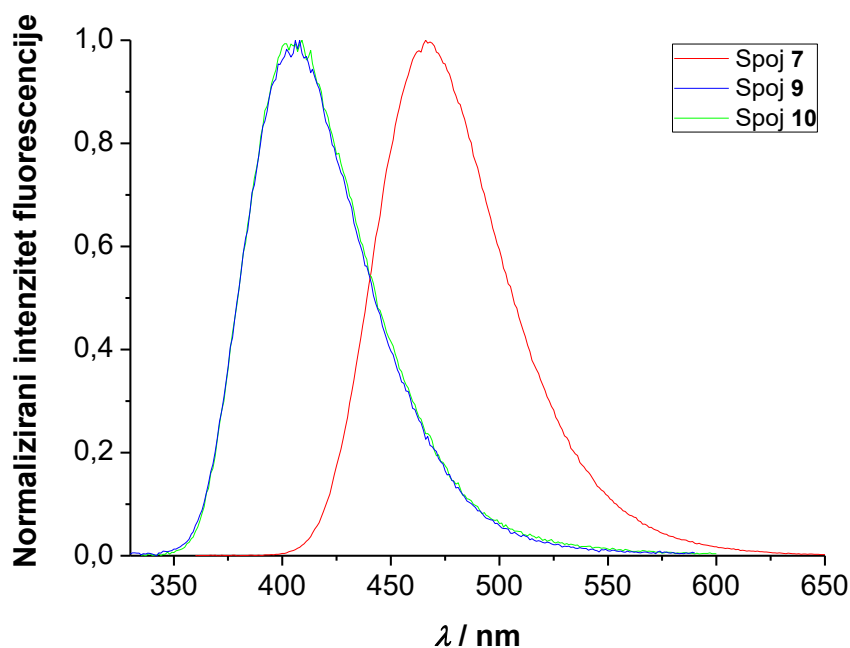
4.5. Fotofizička svojstva supstituiranih ftalimidoadamantankarboksilnih kiselina i odgovarajućih ftalimidoadamantana

Kako je pokazano u prethodnom poglavlju, uvođenjem elektron-donorskih skupina na ftalimidni kromofor dolazi do znatne promjene reaktivnosti ftalimidnih derivata. Promjene fotokemijske reaktivnosti izravna su posljedica promjene fotofizičkih svojstava tih molekula, uzrokovanih promjenom elektronske strukture kromofora. Tako je za ftalimidne derivate s amino skupinom na položaju 4 ftalimidnog kromofora poznato da imaju CT karakter najnižeg singletnog pobuđenog stanja i imaju visok kvantni prinos fluorescencije.³⁹⁹⁻⁴⁰¹ CT karakter S_1 stanja se može očekivati i za hidroksi- i metoksi-supstituirane derivate čija su fotofizička svojstva dosad vrlo malo proučavana. Zbog toga smo spojevima **7**, **9**, **10**, **12**, **14** i **15** detaljno proučili fotofizička svojstva koristeći fluorescencijsku spektroskopiju kako bismo dobili uvid u svojstva njihovih singletnih pobuđenih stanja, te LFP za studij njihovih tripletnih pobuđenih stanja. Osim toga, provedeni su i kvantno-mehanički računi kako bi se dobio uvid u energije singletnih i tripletnih pobuđenih stanja.

4.5.1. Studij singletnih pobuđenih stanja ftalimidnih derivata fluorescencijskom spektroskopijom

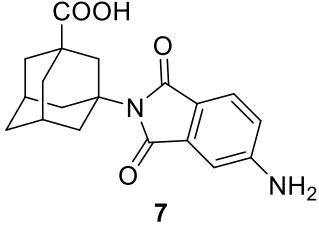
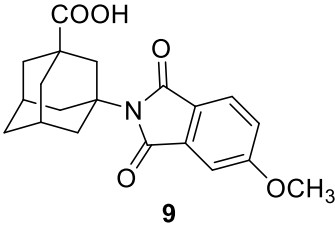
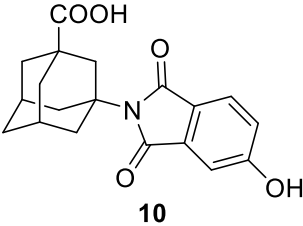
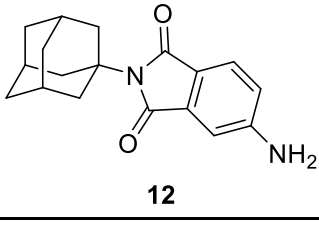
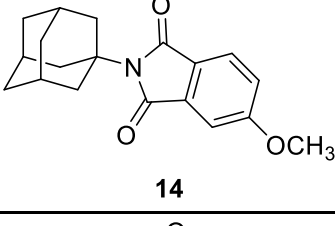
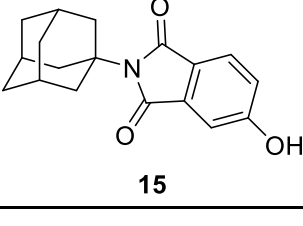
Kako bi se dobio uvid u svojstva njihovih singletnih pobuđenih stanja, snimljeni su fluorescencijski spektri za spojeve **7**, **9**, **10**, **12**, **14** i **15** u CH_3CN i u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ te su im određeni kvantni prinosi fluorescencije (tablica 14). U CH_3CN spoj **7** ima emisijski maksimum na 465 nm, spoj **9** na 405 nm, a spoj **15** na 410 nm (slika 48), a slično je i za spojeve **12**, **14** i **15** (prilog 10). Najveći Stokesov pomak za spoj **12** (6300 cm^{-1} u CH_3CN ⁴⁰² – prilog 17) u skladu je s najizraženijim CT karakterom S_1 stanja tog spoja, a slično vrijedi i za spoj **7**. Slijedom toga, najveći kvantni prinos fluorescencije u CH_3CN imaju amino-derivati **7** i **12** (tablica 14), dok je ostalim spojevima kvantni prinos fluorescencije manji. Međutim, uočljivo je i da je kvantni prinos fluorescencije spojeva **9** i **14** u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ ($\text{pH} = 4,5$) znatno veći od onoga u CH_3CN . Osim toga, velika je razlika u kvantnim prinosima fluorescencije spoja **9** pri $\text{pH} = 4,5$ i $\text{pH} = 8,3$. Također, s porastom pH vrijednosti pufera spoj **9** prelazi u svoju konjugiranu bazu **9**⁻, posljedica čega je veća učinkovitost fotodekarboksilacije spoja **9** i manji kvantni prinos fluorescencije istog spoja.

Kvantni prinos fluorescencije spoja **7** u vodenom puferu je nešto manji pri pH = 8,3 od onog pri pH = 4,5, dok je kod spoja **9** ta razlika znatno izraženija. Kod spojeva **7** i **9** kvantni prinosi fluorescencije (tablica 14) su veći gdje su kvantni prinosi fotodekarboksilacije istih spojeva (tablica 13) pri istoj pH vrijednosti pufera manji i obrnuto. Pri pH = 8,3 spojevi **7** i **9** imaju veći kvantni prinos fotodekarboksilacije nego pri pH = 4,5, pri čemu je pri pH = 8,3 karboksilna skupina oba spoja deprotonirana, dok pri pH = 4,5 to nije slučaj (pK_a vrijednosti karboksilne skupine spojeva **7** i **9** – tablica 12). Veća učinkovitost dekarboksilacije spojeva **7** i **9** pri pH = 8,3 u je skladu sa činjenicom da su karboksilati bolji donori elektrona u PET reakcijama u odnosu na karboksilne kiseline.^{371,372} Nasuprot tome, kvantni prinos fluorescencije spoja **10** je veći u lužnatom mediju budući da je fenolna skupina deprotonirana (tablica 14). Fenolat ima jače izražen CT karakter od fenola, zbog čega je ftalimidni kromofor spoja **10** u singletnom pobuđenom stanju lošiji akceptor elektrona, te je u lužnatom mediju kvantni prinos dekarboksilacije niži od onog pri pH = 4,5 (tablica 13).

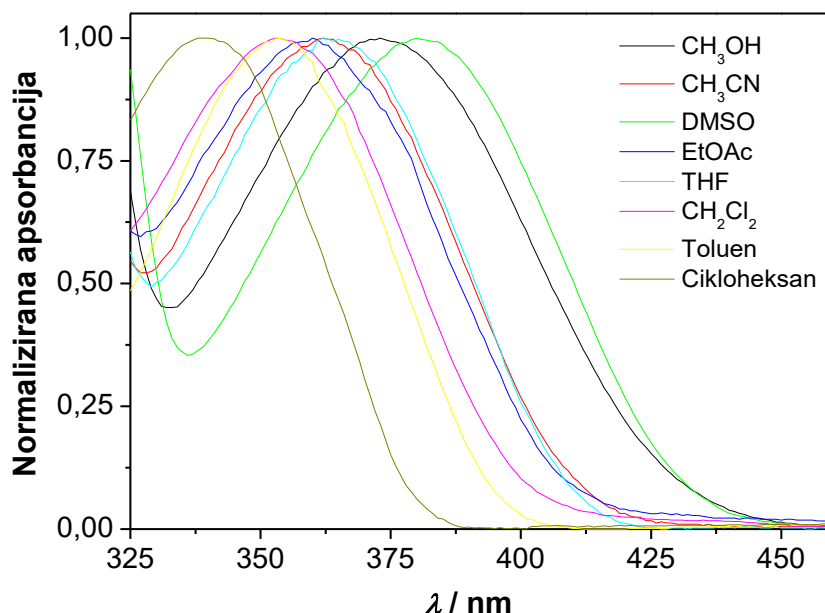


Slika 48. Normalizirani emisijski spektri spojeva **7** ($\lambda_{exc} = 350$ nm), **9** ($\lambda_{exc} = 310$ nm) i **10** ($\lambda_{exc} = 310$ nm) u CH_3CN pri 25 °C.

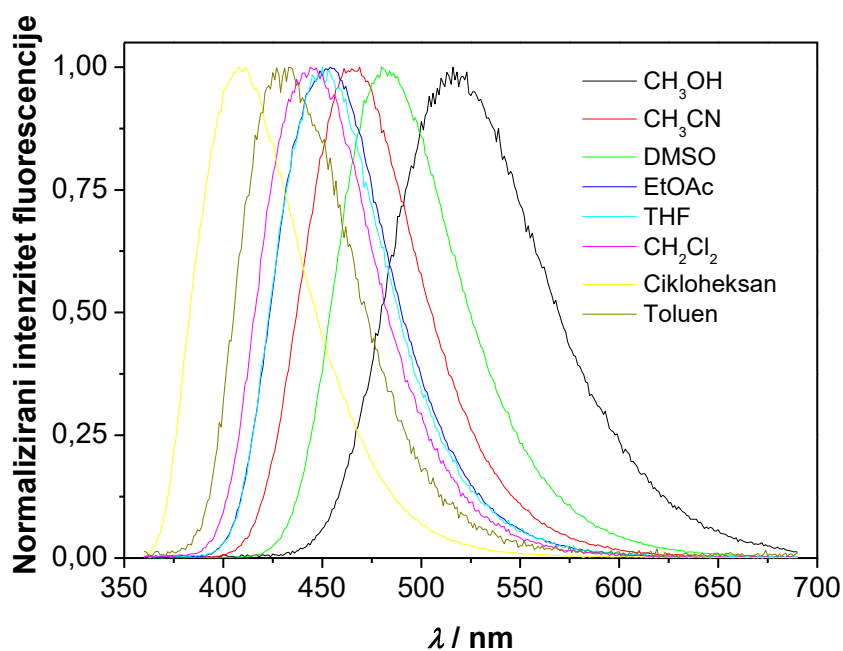
Tablica 14. Kvantni prinosi fluorescencije spojeva **7**, **9**, **10**, **12**, **14** i **15** pri različitim uvjetima.

Spoj	Φ_F				
	CH ₃ CN	CH ₃ CN-H ₂ O (1:1)		CH ₃ CN-H ₂ O (1:9)	
		pH = 4,5	pH = 8,3	pH = 4,5	pH = 8,3
 7	0,66 ± 0,04	0,11 ± 0,01	0,084 ± 0,002	0,031 ± 0,004	0,029 ± 0,004
 9	0,024 ± 0,002	0,45 ± 0,06	0,016 ± 0,006	-	0,058 ± 0,002
 10	0,036 ± 0,004	0,013 ± 0,001	0,017 ± 0,001	0,005 ± 0,001	0,007 ± 0,001
 12	0,60 ± 0,06	0,12 ± 0,01	-	-	-
 14	0,008 ± 0,001	0,28 ± 0,02	-	-	-
 15	0,027 ± 0,006	0,019 ± 0,001	-	-	-

S obzirom da spoj **12** ima visok kvantni prinos fluorescencije u CH_3CN (tablica 14), pretpostavljali smo da isti spoj može poslužiti kao fluorescentno bojilo jer je poznato da derivati 4-aminoftalimida imaju solvatokromna svojstva.³⁹⁹⁻⁴⁰¹ Zbog toga su snimljeni apsorpcijski (normalizirani spektri - slika 49) i emisijski spektri (normalizirani spektri - slika 50) spoja **12** u različitim otapalima (prilog 17).⁴⁰² Stokesovi pomaci su veliki, posebno u MeOH, DMSO i CH_3CN , zahvaljujući intramolekulskom CT karakteru S_1 stanja spoja **12**.³²⁷ Solvatokromni pomaci u emisijskim spektrima su slabo korelirani s Lippertovim faktorom polarnosti otapala⁴⁰³ (prilog 14), dok je bolja korelacija emisijskih maksimuma (prilog 15) i Stokesovih pomaka (prilog 16) s Reichardtovim $E_T(30)$ parametrom.⁴⁰⁴ Kvantni prinosi fluorescencije spoja **12** su najveći u CH_2Cl_2 , DMSO i toluenu, a najmanji u MeOH (tablica 15).⁴⁰² Kvantni prinos fluorescencije spoja **12** u CH_3CN je u dobrom slaganju s istim iz tablice 14. Vremena života fluorescencije su razmjerno dugotrajna, a konstanta brzine fluorescencije je sličnog iznosa za sva otapala osim za MeOH, gdje je upola manja.⁴⁰² Naime, literaturno je poznato da vodikove veze pridonose gašenju fluorescencije u MeOH.⁴⁰⁵



Slika 49. Normalizirani apsorpcijski spektri spoja **12** u različitim otapalima pri 25 °C.⁴⁰²



Slika 50. Normalizirani emisijski spektri spoja **12** u različitim otapalima ($\lambda_{\text{exc}} = 350 \text{ nm}$) pri $25 \text{ }^{\circ}\text{C}$.⁴⁰²

Tablica 15. Kvantni prinosi fluorescencije (Φ_F),^a vremena života singletnog pobuđenog stanja (τ_s)^{a,b} i konstante brzine fluorescencije (k_F) spoja **12** u različitim otapalima.⁴⁰²

Otapalo	Φ_F	τ_s / ns	k_F / s^{-1}
Cikloheksan	$0,38 \pm 0,02$	$10,70 \pm 0,02$	$3,5 \times 10^7$
Toluen	$0,80 \pm 0,03$	$17,30 \pm 0,03$ $3,0 \pm 0,2$	-
CH_2Cl_2	$0,85 \pm 0,05$	$24,59 \pm 0,02$	$3,5 \times 10^7$
THF	$0,59 \pm 0,03$	$18,17 \pm 0,02$	$3,3 \times 10^7$
EtOAc	$0,58 \pm 0,02$	$16,98 \pm 0,02$	$3,4 \times 10^7$
CH_3CN	$0,62 \pm 0,02$	$18,98 \pm 0,02$	$3,3 \times 10^7$
DMSO	$0,80 \pm 0,05$	$22,39 \pm 0,03$	$3,6 \times 10^7$
MeOH	$0,17 \pm 0,01$	$9,49 \pm 0,02$	$1,8 \times 10^7$

^a Mjerenja je provela dr. sc. Iva Džeba.

^b Mjerenja je proveo dr. sc. Nikola Basarić u suradnji s dr. sc. Lászlóm Biczókom (Mađarska akademija znanosti, Institut za materijale i kemiju okoliša).

4.5.2. Energije pobuđenih stanja ftalimidnih derivata i promjene Gibbsove energije za fotoinducirani prijenos elektrona

Kako bi se dobio daljnji uvid u svojstva njihovih singletnih, ali i tripletnih pobuđenih stanja, spojevima **6-10** su izračunate energije singletnih i tripletnih pobuđenih stanja. Energije pobuđenih stanja za spojeve **6-10** su dobivene primjenom programa Gaussian 09⁴⁰⁶ na CPCM/CAM-B3LYP/cc-pVTZ razini teorije u CH₃CN (tablica 16). Također, za spojeve s elektron-donorskim supstituentima na ftalimidnom kromoforu (spojevi **7**, **9** i **10**) eksperimentalno su određene energije najnižih singletnih pobuđenih stanja njihovih dekarboksiliranih analoga (spojevi **12**, **14** i **15**) iz fluorescencijskih spektara u CH₃CN (prilozi 11-13), uz pretpostavku da su energije pobuđenih stanja tih spojeva jednake onima spojeva **7**, **9** i **10**. Iz dobivenih rezultata se može zaključiti da se teorijski i eksperimentalno dobivene energije najnižeg singletnog pobuđenog stanja spojeva **7**, **9** i **10** ne podudaraju najbolje ni za jedan od tih spojeva (razlika energija > 70 kJ mol⁻¹). Nadalje, izuzetno su velike razlike u energijama singletnih i tripletnih pobuđenih stanja spojeva **6-10** prema kojima bi se moglo zaključiti da ISC nije moguć ni za jedan od tih spojeva (razlika energija singletnog i tripletnog pobuđenog stanja iste razine > 250 kJ mol⁻¹). Naposljetku, izračun energija tripletnih pobuđenih stanja spoja **6** dao je rezultate koji nemaju fizički smisao. Sve navedeno ukazuje da je potrebna viša razina teorije u izračunu teorijskih vrijednosti energija pobuđenih stanja spojeva **6-10** jer TD-DFT ne daje pouzdane vrijednosti energija pobuđenih stanja.

Također smo željeli utvrditi spontanost procesa prijenosa elektrona kod spojeva **7**, **9** i **10**, stoga smo izračunali promjenu slobodne Gibbsove energije za fotoinducirani prijenos elektrona primjenom Rehm-Wellerove jednadžbe (prilog 1, jednadžba 11).⁴⁰⁷ Međutim, budući da nisu provedeni elektrokemijski eksperimenti sa spojevima **7**, **9** i **10**, pretragom literature smo došli do redukcijskih potencijala modelnih kromofora srodnih spojevima **7** i **9** (4-aminoftalimid^{408,409} i 4-metoksi-*N*-metilftalimid³⁹²), kao i do oksidacijskog potencijala karboksilatne skupine tetrabutilamonij-10-undekenoata³⁷³ (srodne karboksilatnoj skupini spojeva **7**, **9** i **10**). Vrijednosti elektrodnih potencijala iz literature preračunate su prema istoj referentnoj elektrodi (ZKE).⁴¹⁰ Redukcijski potencijali ftalimidnog kromofora i energije najnižeg singletnog pobuđenog stanja u odgovarajućem otapalu nalaze se u tablici 17. Za hidroksi-supstituirane ftalimidne derivate slične fenolnom derivatu **10** nisu literaturno poznati odgovarajući redukcijski potencijali ftalimidne skupine u CH₃CN ili u DMF-u.

Tablica 16. Energije singletnih i tripletnih pobuđenih stanja spojeva 6-10.^a

Spoj	Singletno pobuđeno stanje	$E_S / \text{kJ mol}^{-1}$		Tripletno pobuđeno stanje	$E_T / \text{kJ mol}^{-1}$
		Teor. (TD-DFT)	Eksp. (E_{0-0})		Teor. (TD-DFT)
6	S ₁	393,4	-	T ₁	- ^b
	S ₂	398,9		T ₂	
	S ₃	423,6		T ₃	
7	S ₁	369,5	288,3	T ₁	105,4
	S ₂	421,3	-	T ₂	144,5
	S ₃	443,7	-	T ₃	200,2
8	S ₁	404,2	-	T ₁	13,1
	S ₂	432,6		T ₂	37,0
	S ₃	442,8		T ₃	62,1
9	S ₁	405,4	328,6	T ₁	88,5
	S ₂	420,1	-	T ₂	111,1
	S ₃	459,2	-	T ₃	159,1
10	S ₁	405,5	335,1	T ₁	95,9
	S ₂	418,2	-	T ₂	118,2
	S ₃	458,1	-	T ₃	156,6

^a Račune je provela dr. sc. Marina Šekutor.^b Računom su dobiveni nerelevantni iznosi energije tripletnih pobuđenih stanja.

PET s tetrabutilamonij-10-undekenoata na 4-aminoftalimid u S₁ stanju u CH₃CN je endergon proces ($\Delta G_{ET} = 5,1 \text{ kJ mol}^{-1}$). Navedeno sugerira da intramolekulski PET kod spoja 7 u CH₃CN nije spontan proces. Međutim, reakcija dekarboksilacije se ipak odvija, što ukazuje na to da se PET događa, ali neučinkovito. S druge strane, PET s tetrabutilamonij-10-undekenoata na 4-metoksi-*N*-metilftalimid u S₁ stanju u DMF-u je egzergon proces ($\Delta G_{ET} = -56,6 \text{ kJ mol}^{-1}$). Stoga se može zaključiti da će intramolekulski PET kod spoja 9 u CH₃CN također biti spontan. Zaista, prilikom osvjetljavanja spoja 9 dolazi do fotodekarboksilacije kojoj prethodi PET. Naposljetku, premda modelni sustavi tetrabutilamonij-10-undekenoat – 4-aminoftalimid i tetrabutilamonij-10-undekenoat – 4-metoksi-*N*-metilftalimid samo približno opisuju intramolekulski PET kod spojeva 7 i 9, može se zaključiti da je prijenos elektrona egzergoniji kod spoja 9 u odnosu na spoj 7. Uz pretpostavku da se ne nalazimo u području obrnutog Marcusovog režima, za očekivati je da će fotoinducirani prijenos elektrona kod spoja 9 biti brži od onog kod 7, što je u skladu s većim kvantnim prinosima fotodekarboksilacije spoja 9 u odnosu na one spoja 7 (tablica 13). Također, potvrđena je naša pretpostavka da elektron-donorske skupine oslabljuju elektron-akceptorsku prirodu ftalimidnog kromofora (negativniji redukcijski potencijali metoksi- i amino-supstituiranih ftalimidnih derivata u odnosu na *N*-metilftalimid).

Tablica 17. Oksidacijski i/ili redukcijski potencijali (vs. ZKE) i/ili energije najnižeg singletnog pobuđenog stanja određenih spojeva.

Spoj	Otapalo	E_{oks} / V	E_{red} / V	$E_{0-0} / kJ mol^{-1}$
Tetrabutylamonij-10-undekenoat	CH ₃ CN	1,34	-	-
	DMF	1,34		
4-aminofthalimid	CH ₃ CN	-	-1,70	260,2 ⁴⁰⁸
4-metoksi- <i>N</i> -metilfthalimid	DMF	-	-1,48	-
7	CH ₃ CN	-	-	288,3
9	CH ₃ CN	-	-	328,6
10	CH ₃ CN	-	-	335,1

4.5.3. Studij tripletnih pobuđenih stanja ftalimidnih derivata laserskom pulsnom fotolizom

Naposljetku, provedena su i preliminarna istraživanja tripletnih pobuđenih stanja spojeva **8-10** laserskom pulsnom fotolizom u CH₃CN (tablica 18). U otopinama spojeva **8, 9** i **10** u CH₃CN, propuhanima s N₂, detektirana je tranzijentna čestica s maksimumom apsorpcije na oko 360-380 nm, što je u skladu s poznatom triplet-tripletnom apsorpcijom *N*-alkilftalimidnih derivata.^{348,374} Na temelju omjera intenziteta tranzijentne apsorpcije odmah nakon pulsne pobude za otopine **8-10** i za otopinu *N*-metilftalimida ($\Phi_{ISC} = 0,8$)³⁷⁴ jednakih apsorbancija na valnoj duljini pobude, procijenjene su učinkovitosti populacije tripleta, odnosno međusustavnog križanja za spojeve **8-10**. Uočljivo je znatno kraće vrijeme života tripletnih pobuđenih stanja spojeva **8** i **10** u odnosu na ono spoja **9**. Kvantni prinosi međusustavnog križanja spojeva **8-10** su sličnog iznosa, nešto manji nego u slučaju spoja **1** ($\Phi_{ISC} = 0,22$).²¹ Relativno neučinkovit prijelaz iz singletnog u tripletno pobuđeno stanje prilikom izravne pobude spojeva **8-10** u skladu je s neučinkovitom fotokemijskom reaktivnošću tih spojeva u odsutnosti senzibilizatora. Štoviše, kod ftalimidnih derivata koji imaju elektron-donorske supstituente (-OH, -OCH₃) fotokemijske reakcije se vjerojatno odvijaju kompetitivno i iz singletnog i iz tripletnog pobuđenog stanja. Međutim, uvođenjem još boljih elektron-donorskih supstituenata vjerojatnost međusustavnog križanja je znatno smanjena. Tako kod amino-derivata **7** tripletno pobuđeno stanje uz pobudu na 266 nm nije detektirano. Singletno stanje spoja **7** ima izraziti CT karakter i deaktivira se fluorescencijom te vrlo neučinkovito podliježe reakciji fotodekarboksilacije. Populacija tripleta je ipak moguća korištenjem senzibilizatora, no spoj **7** svejedno nije reaktivan u reakciji fotodekarboksilacije.

Zanimljivo je napomenuti i da tripletno pobuđeno stanje karakteristično za ftalimidni kromofor nije detektirano niti kod nitro-derivata. Naime, uvođenje nitro skupine potpuno mijenja fotofizička svojstva i fotokemijsku reaktivnost. Tako nitro-derivat **6** ima reaktivnost sličnu nitrobenzenu,³⁸⁶ što objašnjava nastajanje mnoštva nusprodukata u fotokemijskoj reakciji dekarboksilacije.

Tablica 18. Svojstva tripletnih pobuđenih stanja spojeva **8-10**.^a

Spoj	λ / nm ^b	τ_t / μ s ^c	Φ_{ISC} ^d
8	360	0,6	0,14
9	380	19,4	0,17
10	360	0,5	0,19

^a Mjerenja je provela dr. sc. Iva Džeba.

^b Valna duljina pri kojoj je opažen tranzijent.

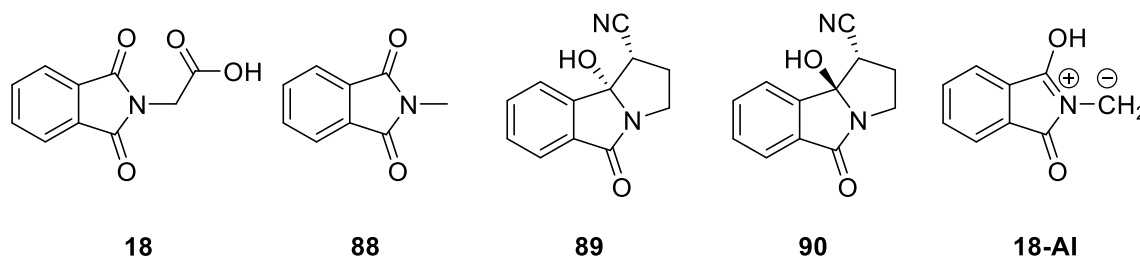
^c Vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja.

^d Kvantni prinos međusustavnog križanja.

4.6. Supramolekulska kontrola fotokemijske reaktivnosti ftalimidnih derivata

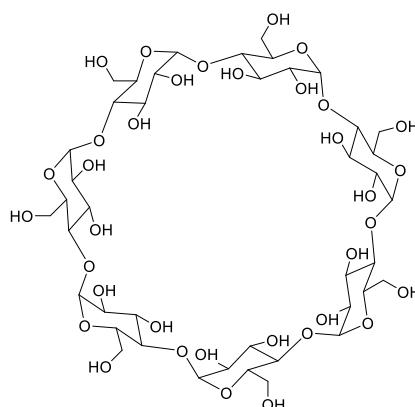
4.6.1. Fotokemija spoja **18** sa i bez β -CD

Iz literature je poznato da osvjetljavanjem *N*-ftaloilglicina (**18**) u prisutnosti akrilonitrila dolazi do fotodekarboksilacije i nastajanja odgovarajućeg azometin-ilida, a konačni produkti su *N*-metilftalimid (**88**) i diastereomerni produkti [3 + 2] cikloadicije **89** i **90** (shema 88, slika 51).^{303,307} U fotodekarboksilaciji spoja **18** značajnu ulogu ima i jaka vodikova veza između ftalimidnog karbonilnog kisikovog atoma i karboksilnog vodikovog atoma budući da potpomaže prijenos protona u pobuđenom stanju s karboksilne na karbonilnu skupinu ftalimidnog kromofora.^{305,306}



Slika 51. *N*-ftaloilglicin (**18**) i fotoproducti **88-90** nastali osvjetljavanjem spoja **18** u prisutnosti akrilonitrila putem azometin-ilida **18-AI**.^{303,307}

Spoj **18** je osvijetljivao pri različitim uvjetima kao modelni spoj (tablica 19), a očekivali smo slično ponašanje ftalimidnih derivata **4** i **17** u takvim uvjetima (fotodekarboksilacija i nastajanje odgovarajućeg azometin-ilida). Najuočljiviji rezultat je niska konverzija spoja **18** u odnosu na podatke iz literature pri sličnim uvjetima, gdje je postignuta potpuna konverzija istog spoja nakon 9 sati osvijetljavanja.^{303,307} U odsutnosti baze i s različitim suviškom akrilonitrila u čistom CH₃CN, te različitim vremenima osvijetljavanja, uz početnu koncentraciju spoja **18** sličnu literaturnoj, nastaju spojevi **88-90**, međutim, u niskim iskorištenjima i u različitim omjerima, a osvijetljavanjem spoja **18** u prisutnosti baze nastaje isključivo dekarboksilirani produkt **69**. Izvjesno je da u vodenom mediju azometin-ilid **18-AI**, ako nastaje, brzo prelazi u *N*-metilftalimid (**88**) i da je potreban nevodeni medij (čisti CH₃CN) kako bi cikloadukti **89** i **90** uopće nastali. S obzirom na navedene poteškoće u dobivanju cikloadukata **89** i **90**, odlučili smo se za drukčiji pristup. Zamislili smo kompleksiranje spoja **18** s beta-ciklodekstrinom (β-CD - slika 52), kompleksirajućim agensom za koji je poznato da može potaknuti značajne promjene fotofizičkih i fotokemijskih svojstava aromatskih spojeva.⁴¹¹ Provedena su dva eksperimenta (tablica 19 – osjenčani retci) gdje je spoj **18** osvijetljen sa i bez β-CD, pri čemu su ostali reakcijski uvjeti (sastav otapala, količina akrilonitrila i reaktanta **18**, uvjeti osvijetljavanja) isti. Nažalost, dobiven je samo spoj **88** u gotovo identičnom iskorištenju bez obzira na prisutnost ili odsutnost β-CD. Iz toga se može zaključiti da spoj **18** nije pogodna molekula gost za β-CD jer je dimenzijski premalen da bi stvorio stabilan kompleks s β-CD. No, pretpostavljali smo da će spoj **17** svojim cikloheksanskim dijelom molekule, kao i spoj **4** svojim adamantanskim dijelom molekule, stvarati stabilan kompleks s β-CD, tj. smjestiti se u hidrofobnu unutrašnjost kompleksirajućeg agensa, posebice spoj **4**, i na taj način promijeniti fotokemijsku reaktivnost molekule. Naime, pretpostavljali smo da će njihovi azometin-ilidi, ako nastaju, imati dulje vrijeme života u β-CD, te reagirati s akrilonitriлом kako bi nastali produkti analogni spojevima **89** i **90**.



Slika 52. Beta-ciklodekstrin (β -CD), molekula domaćin za inkluzijske komplekse sa spojevima **4** i **17**.

Tablica 19. Osvjetljavanje *N*-ftaloilglicina (**18**) pri različitim uvjetima.

Izvor zračenja	$t_{\text{irr}} / \text{h}$	Otapalo	Akilonitril / ekv.	$m_{\text{reaktant}} / \text{mg}$	$C_{\text{reaktant}} / \text{mol dm}^{-3}$	Konverzija reaktanta / % ^b	Produkti (Udio / %) ^b
Rayonet (300 nm, 12 lampi)	18	CH_3CN	25	250	$1,22 \times 10^{-2}$	4	88 (1,1) 89 (1,1) 90 (1,4)
Rayonet (300 nm, 12 lampi)	18	$\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (3:1) ^a	25	250	$1,22 \times 10^{-2}$	100	88
VT Hg lampa (400 W)	18	CH_3CN	10	125	$1,20 \times 10^{-2}$	42	88 (20,2) 89 (10,3) 90 (11,7)
Rayonet (300 nm, 10 lampi)	1	$\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9)	759	16,5	$8,04 \times 10^{-4}$	97	88
Rayonet (300 nm, 10 lampi)	1	$\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9) ^c	759	16,5	$8,04 \times 10^{-4}$	96	88

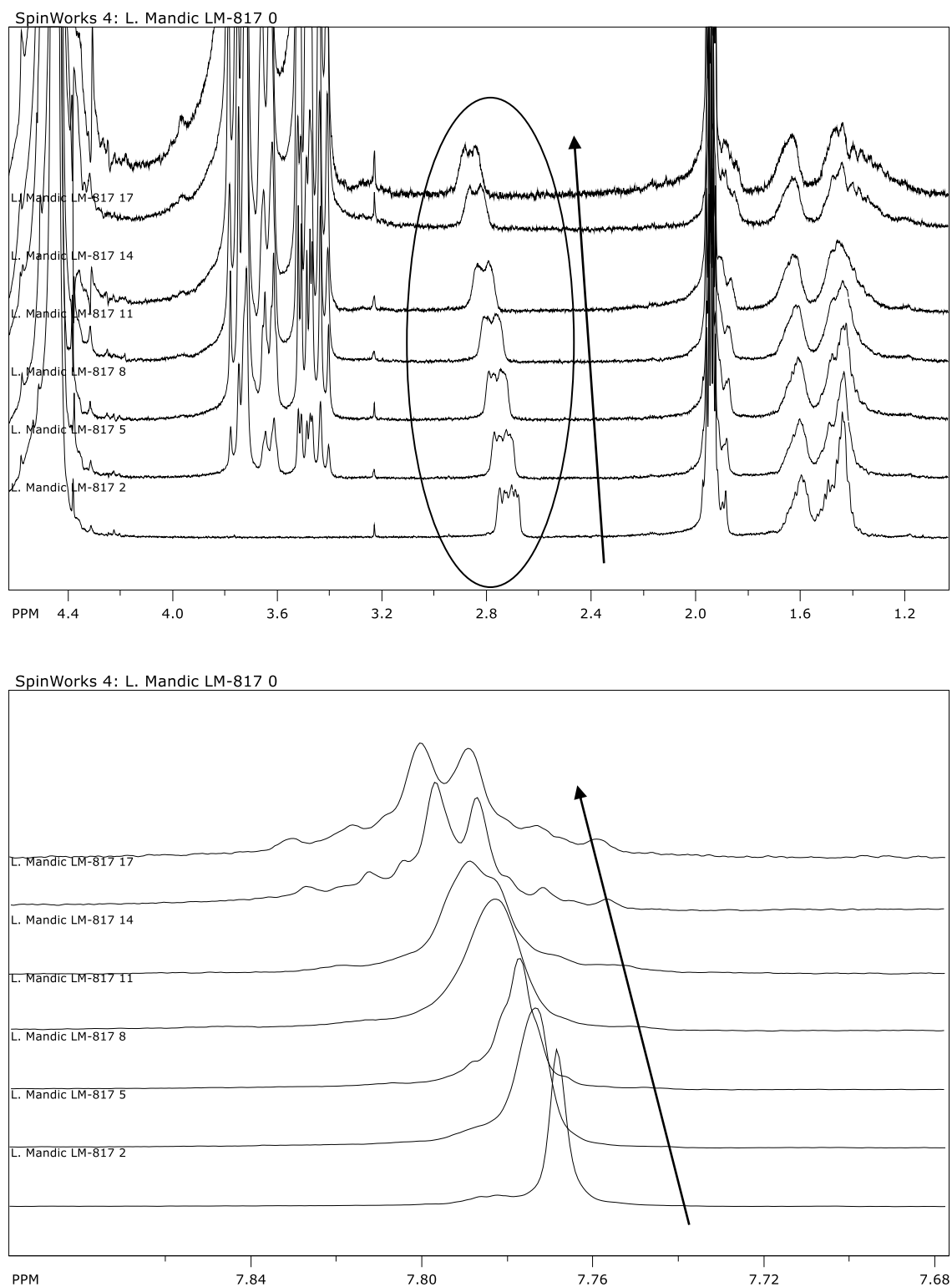
^a U prisutnosti baze (K_2CO_3 , 0,5 ekv.).

^b Dobiveno na temelju ^1H NMR analize.

^c U prisutnosti β -CD ($c = 1,94 \times 10^{-4} \text{ mol dm}^{-3}$).

4.6.2. Kompleksiranje spoja **17** s β -CD

Kako bismo utvrdili nastaje li kompleks spoja **17** s β -CD (slika 52), provedena je ^1H NMR titracija spoja **17** s β -CD u $\text{CD}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ (3:7). Nakon provedene titracije, u NMR spektrima je opažena promjena kemijskog pomaka jednog protona na položaju 2, kao i na položaju 6, cikloheksanskog prstena (slika 53 – gore), ali i na ftalimidnom prstenu, pri čemu ftalimidni signal postupno prelazi iz singleta u multiplet (slika 53 – dolje).

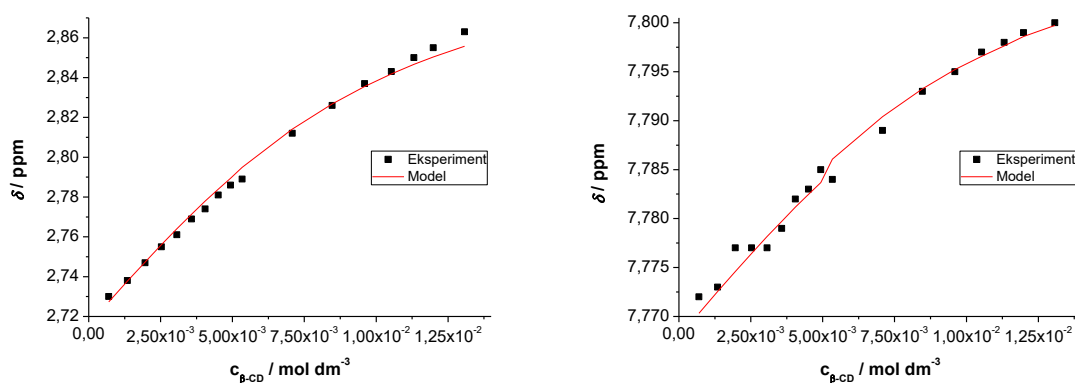


Slika 53. Promjena signala protona na položajima 2 i 6 cikloheksanskog prstena (gore) i protona ftalimidnog prstena (dolje) tijekom ^1H NMR titracije spoja **17** s β -CD.

Iz promjene promatranih NMR signala može se zaključiti da nastaje inkluzijski kompleks **17**@ β -CD. Provedena je multivarijantna nelinearna regresijska analiza eksperimentalnih podataka prema modelu nastajanja kompleksa stehiometrije 1:1 u programu WinEQNMR2³⁵⁴ (u daljnjem tekstu – WinEQNMR2 model). Uz pretpostavku nastajanja kompleksa stehiometrije 1:1 (shema 126) izračunata je konstanta stabilnosti (K_1) takvog kompleksa (tablica 20) s obzirom na signale promatranih cikloheksanskih protona, ali i s obzirom na signale ftalimidnih protona, pri čemu su dobivene gotovo iste vrijednosti konstante stabilnosti. Ovisnosti promjene kemijskog pomaka (slika 54) ukazuju na nastajanje kompleksa stehiometrije 1:1. Da kompleks **17**@ β -CD stvarno nastaje, vidljivo je i iz NOESY spektra istog uzorka (prilog 20), gdje su, premda slabo izražene, opažene NOE interakcije između ftalimidnih protona spoja **17** i protona iz β -CD (nije moguće utvrditi koji su protoni iz β -CD u interakciji sa spojem **17**). Dobivena konstanta stabilnosti kompleksa **17**@ β -CD je gotovo 35 puta manja od konstante stabilnosti 4-amino-*N*-cikloheksilftalimida ($K = 6200 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$).³²⁷

Tablica 20. Izračunata konstanta stabilnosti kompleksa **17**@ β -CD.

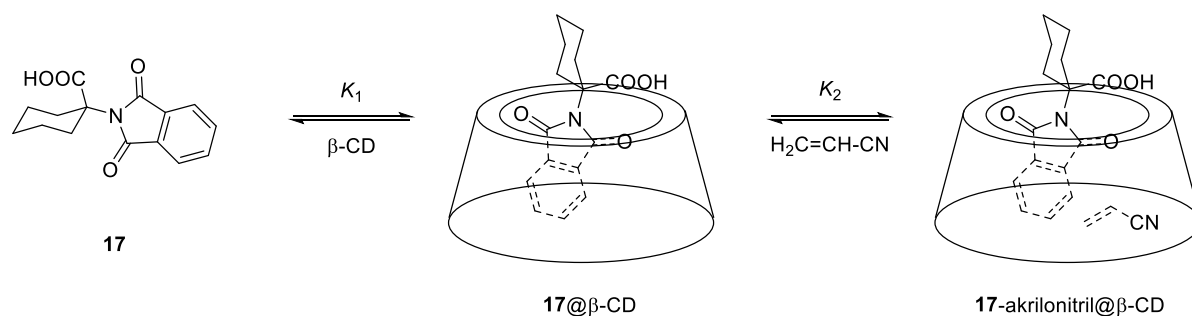
Promatrani protoni	$K_1 / \text{dm}^3 \text{ mol}^{-1}$
Cikloheksanski (H na C-2 i C-6)	190 ± 50
Ftalimidni	180 ± 20



Slika 54. Ovisnost kemijskog pomaka protona spoja **17** o koncentraciji β -CD (lijevo – promatrani cikloheksanski protoni, desno – promatrani ftalimidni protoni).

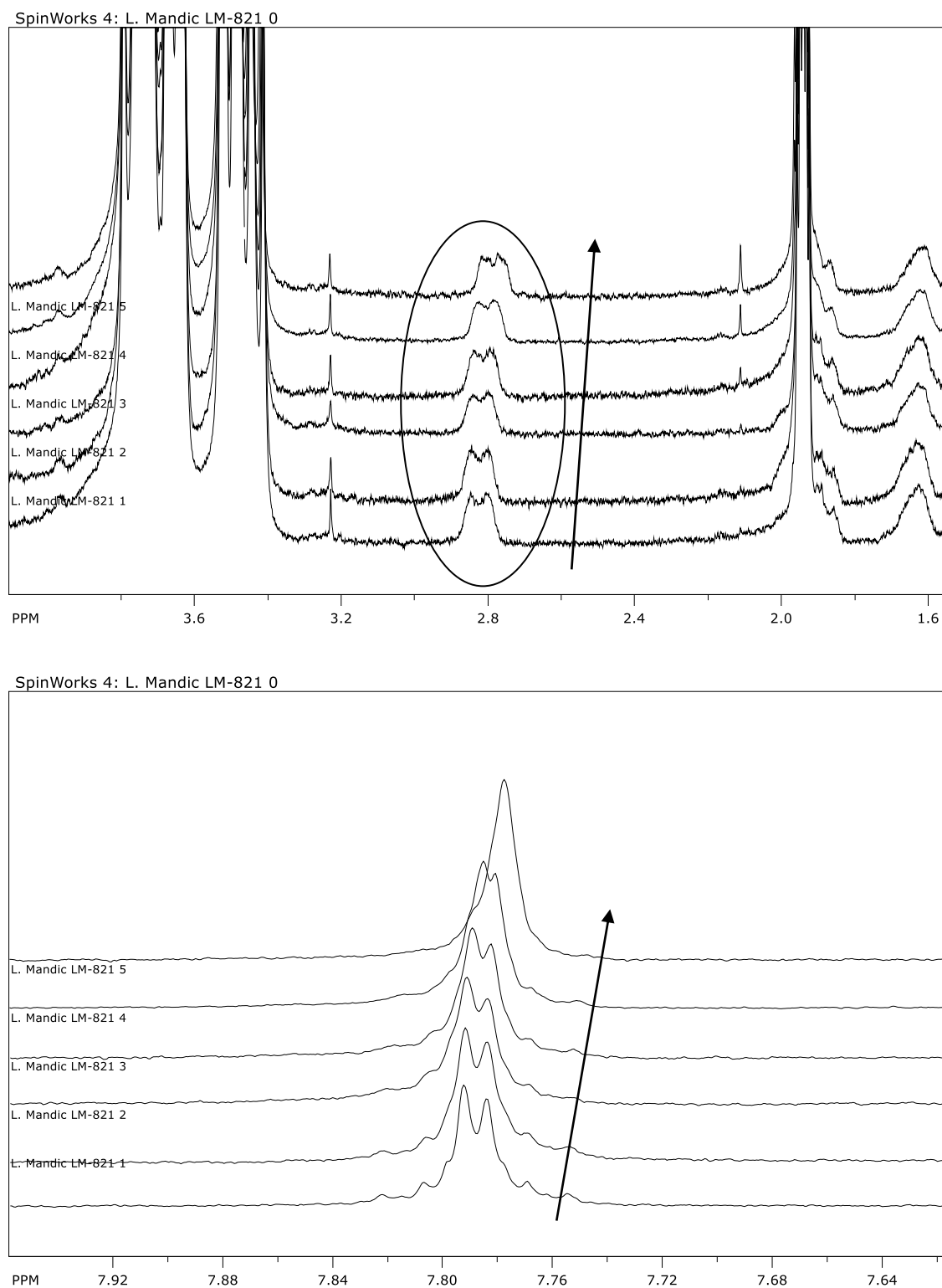
4.6.3. Kompleksiranje spoja **17** i β -CD s akrilonitrilom

Kako bismo utvrdili nastaje li ternarni kompleks spoja **17**, β -CD (slika 52) i akrilonitrila, provedena je ^1H NMR titracija kompleksa **17**@ β -CD u $\text{CD}_3\text{CN}-\text{D}_2\text{O}$ (3:7) s akrilonitrilom. Nakon provedene titracije, u NMR spektrima je opažena promjena kemijskog pomaka jednog protona na položaju 2, kao i na položaju 6, cikloheksanskog prstena (slika 55 – gore), ali i protona ftalimidnog prstena (slika 55 – dolje), pri čemu ftalimidni signal postupno prelazi iz multipleta u singlet.



Shema 126. Pretpostavljeno nastajanje 1:1 kompleksa **17**@ β -CD s konstantom stabilnosti K_1 , te 1:1:1 kompleksa **17**-akrilonitril@ β -CD s konstantom stabilnosti K_2 .

Pomaci promatranih cikloheksanskih i ftalimidnih protona se mijenjaju, što bi moglo značiti da akrilonitril ulazi u kompleks **17**@ β -CD, ali i da akrilonitril istiskuje spoj **17** iz šupljine molekule domaćina (β -CD). Međutim, signali akrilonitrila se ne mijenjaju. Na temelju provedene titracije teško je reći nastaje li zaista ternarni kompleks (**17**-akrilonitril@ β -CD). Ipak, uz pretpostavku da u već nastali inkluzijski kompleks **17**@ β -CD ulazi jedna molekula akrilonitrila (**17**@ β -CD + akrilonitril $\rightarrow$ **17**-akrilonitril@ β -CD) koju bi karakterizirala druga konstanta stabilnosti (K_2) i pri čemu bi nastajao 1:1:1 ternarni kompleks (shema 126), a primjenom programa WinEQNMR2, procijenjena je K_2 . Konstanta, uz mali iznos, ima i vrlo veliko odstupanje ($K_2 = 0\text{--}6 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$). Odstupanje eksperimentalnih podataka od WinEQNMR2 modela je veliko (prilog 21), ali valja imati na umu da su promjene pomaka promatranih cikloheksanskih protona male. Ravnotežne koncentracije binarnog kompleksa su izračunate iz koncentracija spoja **17** i β -CD, te pripadne konstante stabilnosti kompleksa **17**@ β -CD ($K_1 = 180 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$).



Slika 55. Promjena signala protona na položajima 2 i 6 cikloheksanskog prstena (gore) i protona ftalimidnog prstena (dolje) tijekom ^1H NMR titracije kompleksa **17**@ β -CD s akrilonitrilom.

4.6.4. Kompleksiranje spoja **4** s β -CD

Kako bismo utvrdili nastaje li kompleks spoja **4** s β -CD (slika 52), provedena je ^1H NMR titracija spoja **4** s β -CD u $\text{CD}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ (3:7). Nakon provedene titracije, u NMR spektrima je opažena promjena kemijskog pomaka na položaju 6 adamantanskog kostura (prilog 22 – gore), ali i na ftalimidnom prstenu, pri čemu ftalimidni signal postupno prelazi iz singleta u multiplet, ali tek dodatkom velikog suviška β -CD (prilog 22 – dolje). Iz promjene promatranih NMR signala se može zaključiti da nastaje kompleks **4**@ β -CD. Provedena je multivarijantna nelinearna regresijska analiza eksperimentalnih podataka prema WinEQNMR2 modelu (prilog 23). Premda iz NOESY spektra istog uzorka nisu vidljive NOE interakcije između protona molekule domaćina (β -CD) i molekule gosta (spoj **4**), pomicanje signala protona na položaju 6 adamantanskog kostura, kao i ftalimidnih protona, ukazuje na nastajanje kompleksa. Uz pretpostavku nastajanja 1:1 kompleksa **4**@ β -CD (analogno spoju **17** u shemi 126) izračunata je konstanta stabilnosti ($K_1 = 2600 \pm 600 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$) takvog kompleksa s obzirom na signale promatranih adamantanskih protona. Dobivena konstanta stabilnosti kompleksa **4**@ β -CD je u rangi konstanti stabilnosti različitih adamantanskih spojeva i β -CD ($K = 10^3 - 10^5 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$),⁴¹² no i 7 puta manja od konstante stabilnosti kompleksa spoja **12** i β -CD ($K = 19000 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$).³²⁷

4.6.5. Kompleksiranje spoja **4** i β -CD s akrilonitrilom

Kako bismo utvrdili nastaje li ternarni kompleks spoja **4**, β -CD (slika 52) i akrilonitrila, provedena je ^1H NMR titracija spoja **4** i β -CD u $\text{CD}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ (3:7) s akrilonitrilom. Nakon provedene titracije, u NMR spektrima je opažena vrlo mala promjena kemijskog pomaka protona na položaju 6 adamantanskog kostura (prilog 24 – gore), ali i na ftalimidnom prstenu (prilog 24 – dolje), ali, za razliku od titracije spoja **17**, signali ftalimidnih protona spoja **4** ne prelaze iz multipletnog u singletni oblik. Premda vrlo malo, pomaci promatranih adamantanskih i ftalimidnih protona se mijenjaju, što bi moglo značiti da akrilonitril ulazi u kompleks **4**@ β -CD. Međutim, kao i kod titracije spoja **17**, signali akrilonitrila se ne mijenjaju i teško je reći nastaje li zaista ternarni kompleks (**4**-akrilonitril@ β -CD). Ipak, uz pretpostavku da u već nastali inkluzijski kompleks **4**@ β -CD ulazi jedna molekula akrilonitrila (**4**@ β -CD + akrilonitril $\rightarrow$ **4**-akrilonitril@ β -CD), koju bi karakterizirala druga konstanta stabilnosti (K_2) i pri čemu bi nastajao 1:1:1 ternarni kompleks (analogno spoju **17** na shemi 126), a primjenom programa WinEQNMR2, procijenjena je K_2 .

Konstanta, uz mali iznos, ima i vrlo veliko odstupanje ($K_2 = 0.7 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$). Odstupanje eksperimentalnih podataka od WinEQNMR2 modela je veliko (prilog 25). Ravnotežne koncentracije binarnog kompleksa su izračunate iz koncentracija spoja **4** i β -CD, te konstante stabilnosti kompleksa **4**@ β -CD ($K_1 = 2600 \text{ dm}^3 \text{ mol}^{-1}$).

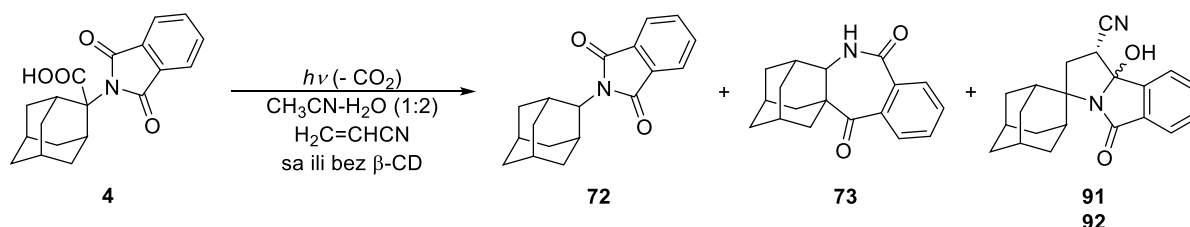
4.6.6. Fotokemija spoja **4** i **17** sa i bez β -CD

Pokazano je da spojevi **4** i **17** stvaraju kompleks s β -CD (*vide supra*). Pretpostavljali smo da će kompleksiranje tih spojeva s β -CD promijeniti njihovu fotokemijsku reaktivnost, stoga su provedena osvjetljavanja spojeva **4** (tablica 21) i **17** (tablica 22) sa ili bez β -CD u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:2). Preliminarni rezultati (dobiveni HPLC-MS analizom) upućuju na određenu promjenu fotokemijske reaktivnosti spoja **4** i **17** kada se on osvjetljava u prisutnosti akrilonitrila i β -CD. Naime, osvjetljavanjem spoja **4** u prisutnosti akrilonitrila i β -CD nastaju željeni produkti [3 + 2] cikloadicije **91** i **92** (shema 127) u nešto većem udjelu nego osvjetljavanjem spoja **4** u prisutnosti akrilonitrila i bez β -CD (tablica 21). Opaženi su i jednostavan dekarboksilirani produkt **72** i benzazepindion **73** (shema 127). Spoj **73** je fotoprodukt nastao sekundarnom fotokemijskom reakcijom iz spoja **72**.³⁴⁸ Nastajanje sekundarnih fotoprodukata u većem udjelu posljedica je bržih reakcija H-prijenosa ftalimidnih derivata u inkluzijskim kompleksima s β -CD.³⁵⁷

Tablica 21. Fotokemija spoja **4** u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:2) sa i bez β -CD ($\lambda_{\text{irr}} = 300 \text{ nm}$, $t_{\text{irr}} = 40 \text{ min}$, $V_{\text{irr}} = 15,5 \text{ mL}$).^a

$c / \text{mol dm}^{-3}$			Udjeli spojeva / %			
Spoj 4	Akrilonitril	β -CD	4	72	73	91 + 92
$1,19 \times 10^{-3}$	0,51	-	70	3	6	0,2
$1,19 \times 10^{-3}$	0,51	$1,14 \times 10^{-2}$	61	7	10	3

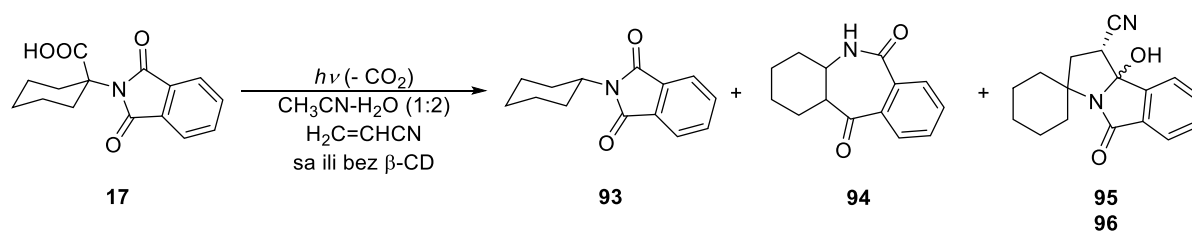
^a Fotokemijske reakcije je provela dr. sc. Margareta Sohara.



Osvjetljavanjem spoja **17** u prisutnosti akrilonitrila i s β -CD, ali i bez njega, također nastaju željeni produkti [3 + 2] cikloadicije **95** i **96** (shema 128), no u znatno većem udjelu nego u slučaju spoja **4** (tablica 22). Zanimljivo je da je udio produkata **95** i **96** veći ukoliko se osvjetljavanje spoja **17** provede bez β -CD, što je drukčije u odnosu na osvjetljavanje spoja **4**. Opaženi su i jednostavan dekarboksilirani produkt **93**⁴¹³ i benzazepindion **94**⁴¹⁴ (shema 128). Spoj **94** je fotoprodukt nastao sekundarnom fotokemijskom reakcijom iz spoja **93**, analogno nastajanju spoja **73** iz spoja **72**.

Tablica 22. Fotokemija spoja **17** u CH₃CN-H₂O (1:2) sa i bez β-CD ($\lambda_{\text{irr}} = 300$ nm, $t_{\text{irr}} = 40$ min, $V_{\text{irr}} = 15,5$ mL).^a

<i>c</i> / mol dm⁻³			Udjeli spojeva / %			
Spoj 17	Akrlonitril	β-CD	17	93	94	95 + 96
1,42 × 10 ⁻³	0,51	-	38	8	10	30
1,42 × 10 ⁻³	0,51	1,14 × 10 ⁻²	31	12	12	20

^a Fotokemijske reakcije je provela dr. sc. Margareta Sohora.

Shema 128. Fotodekarboksilacija spoja **17** sa ili bez β -CD.

§ 5. ZAKLJUČAK

U svrhu istraživanja utjecaja udaljenosti između akceptora i donora elektrona (ftalimidna i karboksilna skupina) povezanih putem rigidne poveznice (adamantanski kostur) na učinkovitost fotodekarboksilacije, sintetizirani su ftalimidni derivati **2-5**. Spojevi **2-5** su osvijetljavani u prisutnosti senzibilizatora ili bez njega, nakon čega su izolirani nastali fotoprodukti. Dok fotodekarboksilacijom spojeva **4** i **5** nastaje isključivo jednostavan dekarboksilacijski produkt (spoj **72**), fotodekarboksilacijom spojeva **2** i **3**, osim jednostavnih dekarboksilacijskih produkata (spojevi **69** i **72**), nastaju i ciklički fotoprodukti **70** i **71**, odnosno **73**, pri čemu spoj **71** nastaje sekundarnim fotokemijskom reakcijom iz spoja **70**. Osvjetljavanjem spoja **3** u otopini zasićenoj s O₂ nastaju spoj **72**, ali i hidroperoksid **74**, te alkohol **75**. Utvrđeno je da je kisik gasitelj u fotokemijskoj reakciji dekarboksilacije, a na temelju kinetike gašenja s O₂ procijenjeno je da vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja spoja **3** iznosi približno 400 ns. Nadalje, spojevi **2** i **3** su osvijetljeni u prisutnosti akrilonitrila, pri čemu su, osim spojeva **69** i **72**, dobiveni i adicijski produkti **77** i **78**, čime je dokazana prisutnost 1- i 2-adamantilnih radikala u reakciji fotodekarboksilacije. Spojevima **2-5** su određeni kvantni prinosi fotodekarboksilacije u prisutnosti senzibilizatora ili bez njega ($\Phi_R = 0,01-0,44$). Do fotodekarboksilacije spojeva **2-5** dolazi iz njihovih tripletnih pobuđenih stanja. Iz slične učinkovitosti fotodekarboksilacije spojeva **2** i **3** u prisutnosti senzibilizatora proizlazi da je intramolekulski PET najsporiji stupanj cijelog procesa, a iz različite učinkovitosti fotodekarboksilacije spojeva **5Z** i **5E** proizlazi da se PET s karboksilatne na ftalimidnu skupinu odvija kroz prostor.

U svrhu istraživanja utjecaja supstituenta na ftalimidnom kromoforu na učinkovitost fotodekarboksilacije, ali i istraživanja fotofizičkih svojstava ftalimidnih derivata s elektron-donorskim skupinama, sintetizirani su ftalimidni derivati **6-10**, kao i spojevi **11-16**. Osvjetljavanjem nitro-derivata **6** dobiveni su odgovarajući jednostavan dekarboksilacijski produkt **11**, te alkohol **81** i peroksid **82**, ali i neidentificiran produkt koji je posljedica fotokemije nitro skupine. Osvjetljavanjem metoksi-derivata **9** i fenolnog derivata **10** u odsutnosti senzibilizatora nastaju, osim jednostavnih dekarboksilacijskih produkata **14** i **15** i alkohola **84** i **86**, još i acetilni derivati **83** i **85**. Predložena su dva mehanizma reakcije nastajanja acetilnih derivata, primjerice, spoja **83**, putem anionskog (anion **9-AN**) ili radikalskog međuprodukta (biradikal **83-BR**).

Za spoj **14** s ugrađenim deuterijem je pretpostavljeno da nastaje protoniranjem aniona **9-AN**. Nadalje, spojevima **7**, **8** i **10** je istraživana ovisnost učinkovitosti dekarboksilacije o pH vrijednosti medija. Različiti kvantni prinosi fluorescencije i dekarboksilacije spojeva **7**, **9** i **10** pri različitim pH vrijednostima medija sugeriraju reaktivnost navedenih spojeva iz singletnog pobuđenog stanja, te kompeticiju prijenosa elektrona i fluorescencije. Međutim, koristeći $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ kao senzibilizator, svi spojevi reagiraju u reakcijama fotodekarboksilacije preko tripletnog pobuđenog stanja, a kvantni prinosi fotodekarboksilacije spojeva **6-10** se kreću od 0,00045 do 0,35. Spojevima s elektron-donorskim supstituentom (spojevi **7**, **9**, **10**, **12**, **14** i **15**) su određena kiselobazna svojstva (osim spoju **14**), kao i kvantni prinosi fluorescencije u CH_3CN i u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ s različitim pH vrijednostima medija. S obzirom da amino-derivati **7** i **12** imaju veliki kvantni prinos fluorescencije u CH_3CN , spoju **12** su detaljnije istraživana fotofizička svojstva u organskim otapalima različite polarnosti i protičnosti jer ima potencijalnu primjenu kao fluorescentno bojilo u fluorescencijskoj mikroskopiji za označavanje dijelova stanica. Prema preliminarnim istraživanjima tripletnih pobuđenih stanja spojeva **8-10** laserskom pulsnom fotolizom u CH_3CN , kvantni prinosi međusustavnog križanja spojeva **8-10** su sličnog iznosa ($\Phi_{\text{ISC}} \approx 0,15\text{-}0,2$) te sugeriraju relativno neučinkovitu populaciju tripletnih pobuđenih stanja tih spojeva osvjetljavanjem u odsutnosti senzibilizatora, što je u skladu s niskim kvantnim prinosom reakcija fotodekarboksilacije ukoliko se kromofor izravno pobuđuje bez senzibilizatora.

U svrhu istraživanja utjecaja supramolekulske kontrole na učinkovitost fotodekarboksilacije, sintetizirani su ftalimidni derivati **4**, **17** i **18**. Osvjetljavanjem spoja **18** u prisutnosti akrilnitrila i kompleksirajućeg agensa ($\beta\text{-CD}$) u vodenom mediju nastaje isključivo jednostavan dekarboksilacijski produkt **88**. S druge strane, željeni produkti $[3 + 2]$ cikloadicije **89** i **90** nastaju isključivo u bezvodnom mediju (CH_3CN), ali u malom udjelu. Također, istraživano je stvaranje kompleksa spojeva **4** i **17** s $\beta\text{-CD}$. Oba spoja stvaraju inkluzijski kompleks s $\beta\text{-CD}$. Istraživano je i stvaranje ternarnih kompleksa spojeva **4** i **17**, $\beta\text{-CD}$ i akrilnitrila, no nije jednoznačno utvrđeno nastaju li takvi ternarni kompleksi. Preliminarni rezultati fotokemije spojeva **4** i **17** sa ili bez $\beta\text{-CD}$ upućuju na nastajanje željenih cikloadukata **91** i **92**, odnosno **95** i **96**, pri čemu cikloadukti **91** i **92** nastaju u većoj količini prilikom osvjetljavanja spoja **4** s $\beta\text{-CD}$, dok cikloadukti **95** i **96** nastaju u većoj količini prilikom osvjetljavanja spoja **17** bez $\beta\text{-CD}$.

§ 6. POPIS OZNAKÂ, KRATICÂ I SIMBOLÂ

1,4-DCN	1,4-dicijanonaftalen
Ac	acetil
Ad	adamantanska skupina
aq, zas.	zasićena vodena otopina
Ar	argon
ATR	prigušena totalna refleksija (<i>attenuated total reflection</i>)
BET	povratni prijenos elektrona (<i>back electron transfer</i>)
Boc	<i>t</i> -butoksikarbonil
Bz	benzoi
CASPT2	višekonfiguracijska perturbacijska teorija drugog reda (<i>multi-configurational second order perturbation theory</i>)
CASSCF	samodostatno polje s potpunim aktivnim prostorom (<i>complete active space self-consistent field</i>)
Cbz	karboksibenzil
CT	prijenos naboja (<i>charge transfer</i>)
DABCO	1,4-diazabiciklo[2.2.2]oktan
DBU	1,8-diazabiciklo[5.4.0]undek-7-en
DCC	<i>N,N'</i> -dicikloheksilkarbodiimid
DCE	1,2-dikloretan
DFT	teorija funkcionala gustoće (<i>density functional theory</i>)
DLS	dinamičko raspršenje svjetla (<i>dynamic light scattering</i>)
DME	1,2-dimetoksietan
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
DMSO	dimetil-sulfoksid
<i>d</i>	prostorna udaljenost
<i>dv</i>	dijastereomerni višak
E_{0-0}	razlika energija prvog singletnog pobuđenog stanja (nulta vibracijska razina) i singletnog osnovnog stanja (nulta vibracijska razina)
E_{oks}	oksidacijski potencijal
E_{red}	redukcijski potencijal
E_{S}	energija singletnog pobuđenog stanja
E_{T}	energija tripletnog pobuđenog stanja
ET	prijenos elektrona (<i>electron transfer</i>)
Et ₂ O	dietil-eter
EtOAc	etil-acetat
EtOH	etanol

ev	enantiomerni višak
Fc	ferocen
H-prijenos	prijenos (apstrakcija) atoma vodika
IC	unutarnja pretvorba (<i>internal conversion</i>)
IE	izotopni efekt
i-PrOH	2-propanol
IR	infracrveno zračenje
IUPAC	Međunarodna unija za čistu i primijenjenu kemiju (<i>International Union for Pure and Applied Chemistry</i>)
k_{ET}	konstanta brzine prijenosa elektrona
k_F	konstanta brzine fluorescencije
k_{ISC}	konstanta brzine međusustavnog križanja
k_R	konstanta brzine fotokemijske reakcije
k_q	konstanta brzine gašenja pobuđenog stanja
K_{SV}	Stern-Volmerova konstanta
konc.	koncentriran(a)
LFP	laserska pulsna fotoliza (<i>laser flash photolysis</i>)
MeOH	metanol
MLCT	prijenos naboja s metala na ligand (<i>metal-to-ligand charge transfer</i>)
MPLC	srednjetačna tekućinska kromatografija (<i>medium pressure liquid chromatography</i>)
MS	masena spektrometrija
NMR	nuklearna magnetska rezonanca
NOE	nuklearni Overhauserov učinak (<i>nuclear Overhauser effect</i>)
NOESY	spektroskopija nuklearnog Overhauserovog učinka (<i>nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>)
PBS	otopina fosfatnog pufera (<i>phosphate buffer solution</i>)
PET	fotoinducirani prijenos elektrona (<i>photoinduced electron transfer</i>)
Ph	fenil
Phen	fenantren
Phth	ftalimidna skupina
S_1	prvo singletno pobuđeno stanje
s. t.	sobna temperatura
SPC	brojanje pojedinačnih fotona (<i>single photon counting</i>)
T_1	prvo tripletno pobuđeno stanje
<i>t</i> -BuOH	<i>t</i> -butanol
TFA	trifluoroctena kiselina
THF	tetrahidrofuran
t_{irr}	vrijeme osvjetljavanja

TosMIC	<i>p</i> -toluensulfonilmetil-izocijanid
t_{run}	vrijeme trajanja HPLC analize
UVA	ultraljubičasto zračenje valnih duljina između 320 i 400 nm
V_{irr}	volumen ozračene otopine
$V_{\text{ne-irr}}$	volumen neozračene otopine
<i>vide infra</i>	vidi ispod
<i>vide supra</i>	vidi iznad
vs. Ag/AgCl	u odnosu na elektrodu srebro/srebro(I)-klorid (elektrodni potencijal)
vs. ZKE	u odnosu na zasićenu kalomel elektrodu (elektrodni potencijal)
VT	visokotlačna (živina lampa)
ZKE	zasićena kalomel elektroda ($\text{Hg}_2\text{Cl}_2/\text{Hg}$)
β -CD	beta-ciklodekstrin
ΔG_{ET}	Gibbsova energija prijenosa elektrona
λ_{em}	valna duljina emisije
λ_{exc}	valna duljina pobude
λ_{irr}	valna duljina osvjetljavanja
λ_{max}	valna duljina maksimuma apsorpcije
A_{N}	nukleofugalnost ³⁶⁴
τ	vrijeme života pobuđenog stanja
τ_{s}	vrijeme života singletnog pobuđenog stanja
τ_{t}	vrijeme života tripletnog pobuđenog stanja
Φ_{F}	kvantni prinos fluorescencije
Φ_{ISC}	kvantni prinos međusustavnog križanja
Φ_{R}	kvantni prinos reakcije

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. L. Farkas i O. H. Wansbrough-Jones, *Z. Phys. Chem.* **18B** (1932) 124-145.
2. D. Budac i P. Wan, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **67** (1992) 135-166.
3. F. Bosca, M. L. Marin i M. A. Miranda, u: W. Horspool i F. Lenci (ur.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Second Edition*, CRC Press, Boca Raton, 2004, pogl. 64, str. 1-10.
4. D. E. Moore, *Drug. Saf.* **25** (2002) 345-372.
5. D. G. Crosby i C.-S. Tang, *J. Agric. Food Chem.* **17** (1969) 1291-1293.
6. R. L. Holmstead i D. G. Fullmer, *J. Agric. Food Chem.* **25** (1977) 56-58.
7. P. I. Dalko, u: W. Horspool i F. Lenci (ur.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Second Edition*, CRC Press, Boca Raton, 2004, pogl. 67, str. 1-23.
8. M. Oelgemöller i A. G. Griesbeck, u: W. Horspool i F. Lenci (ur.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Second Edition*, CRC Press, Boca Raton, 2004, pogl. 84, str. 1-19.
9. K. Pitchumani i D. Madhavan, u: W. Horspool i F. Lenci (ur.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Second Edition*, CRC Press, Boca Raton, 2004, pogl. 65, str. 1-14.
10. L.-N. Guo, H. Wang i X.-H. Duan, *Org. Biomol. Chem.* **14** (2016) 7380-7391.
11. H. Huang, K. Jia i Y. Chen, *ACS Catal.* **6** (2016) 4983-4988.
12. Y. Jin i H. Fu, *Asian J. Org. Chem.* **6** (2017) 368-385.
13. M. Oelgemöller i O. Shvydkiv, *Molecules* **16** (2011) 7522-7550.
14. A. G. Griesbeck, N. Hoffmann i K.-D. Warzecha, *Acc. Chem. Res.* **40** (2007) 128-140.
15. A. G. Griesbeck, W. Kramer i M. Oelgemöller, *Synlett* **1999** (1999) 1169-1178.
16. M. Oelgemöller i A. G. Griesbeck, *J. Photochem. Photobiol. C: Photochem. Rev.* **3** (2002) 109-127.
17. U. C. Yoon i P. S. Mariano, *Acc. Chem. Res.* **34** (2001) 523-533.
18. A. G. Griesbeck, *Chimia* **52** (1998) 272-283.
19. A. G. Griesbeck, A. Henz i J. Hirt, *Synthesis* **1996** (1996) 1261-1276.
20. M. Horvat, K. Mlinarić-Majerski i N. Basarić, *Croat. Chem. Acta* **83** (2010) 179-188.
21. M. Horvat, K. Mlinarić-Majerski, A. G. Griesbeck i N. Basarić, *Photochem. Photobiol. Sci.* **10** (2011) 610-617.
22. C. Bohne, R. Boch i J. C. Scaiano, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 5414-5418.
23. B. M. Aveline, I. E. Kochevar i R. W. Redmond, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 9699-9708.
24. E. J. Ko, C. M. Williams, G. P. Savage i J. Tsanaksidis, *Org. Synth.* **89** (2012) 471-479.
25. D. H. R. Barton, D. Crich i W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1983) 939-941.
26. D. H. R. Barton, Y. Herve, P. Potier i J. Thierry, *Tetrahedron* **44** (1988) 5479-5486.
27. D. H. R. Barton, P. Blundell i J. C. Jaszberenyi, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 6937-6942.
28. W. G. Dauben, B. A. Kowalczyk i D. P. Bridon, *Tet. Lett.* **30** (1989) 2461-2464.
29. D. H. R. Barton i G. Fontana, *Tetrahedron* **52** (1996) 11163-11176.
30. D. H. R. Barton, B. Lacher, B. Misterkiewicz i S. Z. Zard, *Tetrahedron* **44** (1988) 1153-1158.
31. J. Boivin, E. Crepon i S. Z. Zard, *Tet. Lett.* **32** (1991) 199-202.
32. K. Sumi, R. Di Fabio i S. Hanessian, *Tet. Lett.* **33** (1992) 749-752.

33. T. Ling, E. Poupon, E. J. Rueden, S. H. Kim i E. A. Theodorakis, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 12261-12267.
34. I. Rosenthal, M. M. Mossoba i P. Riesz, *J. Magn. Reson.* **47** (1982) 200-208.
35. I. Rosenthal, M. M. Mossoba i P. Riesz, *J. Phys. Chem.* **85** (1981) 2398-2403.
36. J. Wang, T. Tateno, H. Sakuragi i K. Tokumaru, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **92** (1995) 53-59.
37. J. Chateauneuf, J. Luszytk i K. U. Ingold, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 2877-2885.
38. J. M. McBride i M. R. Gisler, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **52** (1979) 121-132.
39. J. A. den Hollander i J. P. M. van der Ploeg, *Tetrahedron* **32** (1976) 2433-2436.
40. K. L. Pate i J. M. McBride, *Helv. Chim. Acta* **83** (2000) 2352-2362.
41. H. G. Korth, J. Chateauneuf, J. Luszytk i K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 2405-2410.
42. J. Torres-Alacan, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 1151-1156.
43. O. L. Chapman, P. W. Wojtkowski, W. Adam, O. Rodriguez i R. Rucktäschel, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 1365-1367.
44. W. Adam i R. Rucktäschel, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 557-559.
45. D. E. Falvey i G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 7419-7420.
46. W. Adam i G. Santiago Aponte, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 4300-4301.
47. M. D. Spantulescu, M. A. Boudreau i J. C. Vederas, *Org. Lett.* **11** (2009) 645-648.
48. H. Hiraoka, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 1664-1665.
49. A. A. M. Roof, H. F. van Woerden i H. Cerfontain, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1980) 838-841.
50. J. Baro, D. Dudek, K. Luther i J. Troe, *Z. Phys. Chem. Neue Fol.* **140** (1984) 167-179.
51. T. Sato, H. Niino i A. Yabe, *Chem. Commun.* (2000) 1205-1206.
52. T. Sato, H. Niino i A. Yabe, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **145** (2001) 3-10.
53. E. A. Truesdale i M. L. Kaplan, *Tet. Lett.* **17** (1976) 3665-3666.
54. M. Hibert i G. Solladie, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 4496-4498.
55. S. H. Mashraqui i K. R. Nivalkar, *Tet. Lett.* **38** (1997) 4487-4488.
56. R. S. Givens i W. F. Oettle, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 3301-3302.
57. R. S. Givens i W. F. Oettle, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 4325-4334.
58. H. E. Zimmerman i V. R. Sandel, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 915-922.
59. J. A. Pincock, u: W. Horspool i F. Lenci (ur.), *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Second Edition*, CRC Press, Boca Raton, 2004, pogl. 66, str. 1-17.
60. B. Matuszewski, R. S. Givens i C. Neywick, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 595-596.
61. J. W. Hilborn, E. MacKnight, J. A. Pincock i P. J. Wedge, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 3337-3346.
62. J. W. Hilborn i J. A. Pincock, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 2683-2686.
63. T. M. Bockman, S. M. Hubig i J. K. Kochi, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 2210-2221.
64. R. S. Givens, B. Matuszewski i C. Neywick, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 5547-5552.
65. T. Mori, H. Saito i Y. Inoue, *Chem. Commun.* (2003) 2302-2303.
66. T. Mori, R. G. Weiss i Y. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 8961-8975.
67. T. Mori, M. Takamoto, T. Wada i Y. Inoue, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2** (2003) 1187-1199.
68. T. Mori, T. Wada i Y. Inoue, *Org. Lett.* **2** (2000) 3401-3404.
69. R. A. Finnegan i D. Knutson, *J. Am. Chem. Soc.* **89** (1967) 1970-1972.
70. R. A. Finnegan i D. Knutson, *Tet. Lett.* **9** (1968) 3429-3432.
71. H. J. Hageman, *Tetrahedron* **25** (1969) 6015-6024.
72. G. A. Epling i A. Lopes, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 2700-2704.

73. T. O. Meiggs i S. I. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 1989-1996.
74. T. O. Meiggs, L. I. Grossweiner i S. I. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 7981-7986.
75. D. A. M. Watkins, *Phytochemistry* **8** (1969) 979-983.
76. F. Bosca, S. Encinas, P. F. Heelis i M. A. Miranda, *Chem. Res. Toxicol.* **10** (1997) 820-827.
77. J. V. Castell, L. A. Martinez, M. A. Miranda i P. Tarrega, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **34** (1994) 93-100.
78. D. E. Moore i P. P. Chappuis, *Photochem. Photobiol.* **47** (1988) 173-180.
79. F. Bosca, M. A. Miranda, L. Vano i F. Vargas, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **54** (1990) 131-134.
80. J. V. Castell, M. J. Gomez, M. A. Miranda i I. M. Morera, *Photochem. Photobiol.* **46** (1987) 991-996.
81. P. Filipiak, G. L. Hug i B. Marciniak, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **177** (2006) 295-306.
82. H. Koshima, K. Ding i T. Matsuura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1994) 2053-2054.
83. H. Koshima, K. Ding, Y. Chisaka, T. Matsuura, I. Miyahara i K. Hirotsu, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 10317-10324.
84. H. Koshima, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **440** (2005) 207-214.
85. H. Koshima, K. Ding, Y. Chisaka i T. Matsuura, *Tetrahedron: Asymmetry* **6** (1995) 101-104.
86. H. Koshima, K. Ding, Y. Chisaka i T. Matsuura, *J. Am. Chem. Soc.* **118** (1996) 12059-12065.
87. H. Koshima, K. Ding, I. Miyahara, K. Hirotsu, M. Kanzaki i T. Matsuura, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **87** (1995) 219-223.
88. H. Koshima, T. Nakagawa i T. Matsuura, *Tet. Lett.* **38** (1997) 6063-6066.
89. H. Koshima, K. Ding, Y. Chisaka, T. Matsuura, Y. Onashi i M. Mukasa, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 2352-2357.
90. H. Koshima, D. Matsushige, M. Miyauchi i J. Fujita, *Tetrahedron* **56** (2000) 6845-6852.
91. P. A. Leermakers i G. F. Vesley, *J. Org. Chem.* **28** (1963) 1160-1161.
92. M. I. Guzmán, A. J. Colussi i M. R. Hoffmann, *J. Phys. Chem. A* **110** (2006) 3619-3626.
93. G. L. Closs i R. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 3483-3494.
94. R. S. Davidson i D. Goodwin, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1982) 1559-1564.
95. R. S. Davidson, D. Goodwin i P. Fornier de Violet, *Chem. Phys. Lett.* **78** (1981) 471-474.
96. H. Görner i H. J. Kuhn, *J. Phys. Chem.* **92** (1988) 6208-6219.
97. T. Vencel, K. Gaplovska, A. Gaplovsky, Š. Toma i F. Šeršen, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **162** (2004) 53-62.
98. A. Defoin, R. Defoin-Straatmann i H. J. Kuhn, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **19** (1982) 891-898.
99. A. Defoin, R. Defoin-Straatmann, K. Hildenbrand, E. Bittersmann, D. Kreft i H. J. Kuhn, *J. Photochem.* **33** (1986) 237-255.
100. H. Görner i H. J. Kuhn, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1999) 2671-2680.
101. C. Laurich, H. Görner i H. J. Kuhn, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **112** (1998) 29-38.
102. A. C. Weedon i D. F. Wong, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **61** (1991) 27-33.
103. F. R. Stermitz i W.-H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **92** (1970) 1446-1448.
104. F. R. Stermitz i W.-H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 3427-3431.
105. I. McAuley, E. Krogh i P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 600-602.
106. E. Krogh i P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **114** (1992) 705-712.

107. H. Ottosson, *Nat. Chem.* **4** (2012) 969-971.
108. R. Papadakis i H. Ottosson, *Chem. Soc. Rev.* **44** (2015) 6472-6493.
109. M. Rosenberg, C. Dahlstrand, K. Kilsa i H. Ottosson, *Chem. Rev.* **114** (2014) 5379-5425.
110. P. Wan i X. Xu, *Tet. Lett.* **31** (1990) 2809-2812.
111. M.-D. Burns i M. Lukeman, *Photochem. Photobiol.* **86** (2010) 821-826.
112. J. D. Margerum i C. T. Petrusis, *J. Am. Chem. Soc.* **91** (1969) 2467-2472.
113. J. D. Margerum, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 3772-3773.
114. S. Muralidharan i P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 4336-4345.
115. B. B. Craig, R. G. Weiss i S. J. Atherton, *J. Phys. Chem.* **91** (1987) 5906-5912.
116. L. Schutte i E. Havinga, *Tetrahedron* **23** (1967) 2281-2284.
117. J.-M. Mewes, K. Neumann, M.-K. Verhoefen, G. Wille, J. Wachtveitl i A. Dreuw, *ChemPhysChem* **12** (2011) 2077-2080.
118. J.-M. Mewes, E. Pepler, J. Wachtveitl i A. Dreuw, *J. Phys. Chem. A* **116** (2012) 11846-11862.
119. K. Neumann, M.-K. Verhoefen, J.-M. Mewes, A. Dreuw i J. Wachtveitl, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **13** (2011) 17367-17377.
120. J. Morrison, H. Osthoff i P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.* **1** (2002) 384-394.
121. J. Morrison, H. Osthoff i P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.* **1** (2002) 22-23.
122. J. Frederiksen, B. D. Larsen i N. Harrit, *Tet. Lett.* **32** (1991) 5823-5824.
123. P. H. MacFarlane i D. W. Russell, *Tet. Lett.* **12** (1971) 725-726.
124. C. D. Woodrell, P. D. Kehayova i A. Jain, *Org. Lett.* **1** (1999) 619-621.
125. J. E. T. Corrie, V. R. N. Munasinghe, D. R. Trentham i A. Barth, *Photochem. Photobiol. Sci.* **7** (2008) 84-97.
126. J. E. T. Corrie, V. R. N. Munasinghe, M. Rudbeck i A. Barth, *Photochem. Photobiol.* **85** (2009) 1089-1096.
127. N. Kotzur, B. Briand, M. Beyermann i V. Hagen, *Chem. Commun.* (2009) 3255-3257.
128. M. Xu i P. Wan, *Chem. Commun.* (2000) 2147-2148.
129. M. Xu, M. Lukeman i P. Wan, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **204** (2009) 52-62.
130. H. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 8988-8991.
131. H. E. Zimmerman, *J. Phys. Chem. A* **102** (1998) 5616-5621.
132. G. Cosa, M. Lukeman i J. C. Scaiano, *Acc. Chem. Res.* **42** (2009) 599-607.
133. H. Suzuki, T. Suzuki, T. Ichimura, K. Ikesue i M. Sakai, *J. Phys. Chem. B* **111** (2007) 3062-3068.
134. T. Suzuki, T. Okita, Y. Osanai i T. Ichimura, *J. Phys. Chem. B* **112** (2008) 15212-15216.
135. T. Suzuki, M. Shinoda, Y. Osanai i T. Isozaki, *J. Phys. Chem. B* **117** (2013) 9662-9668.
136. C. D. Borsarelli, S. E. Braslavsky, S. Sortino, G. Marconi i S. Monti, *Photochem. Photobiol.* **72** (2000) 163-171.
137. L. J. Martinez i J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 11066-11070.
138. M. Laferriere, C. N. Sanrame i J. C. Scaiano, *Org. Lett.* **6** (2004) 873-875.
139. S. Monti, S. Sortino, G. De Guidi i G. Marconi, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **93** (1997) 2269-2275.
140. G. Cosa, L. J. Martinez i J. C. Scaiano, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1** (1999) 3533-3537.
141. Y. P. Chuang, J. Xue, Y. Du, M.-D. Li, H.-Y. An i D. L. Phillips, *J. Phys. Chem. B* **113** (2009) 10530-10539.
142. M.-D. Li, J. Ma, T. Su, M. Liu, L. Yu i D. L. Phillips, *J. Phys. Chem. B* **116** (2012) 5882-5887.
143. M.-D. Li, C. S. Yeung, X. Guan, J. Ma, W. Li, C. Ma i D. L. Phillips, *Chem. Eur. J.* **17** (2011) 10935-10950.

144. Y. Xu, X. Chen, W.-H. Fang i D. L. Phillips, *Org. Lett.* **13** (2011) 5472-5475.
145. M.-D. Li, T. Su, J. Ma, M. Liu, H. Liu, X. Li i D. L. Phillips, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 11241-11250.
146. M. Lukeman i J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 7698-7699.
147. L. Llauger, G. Cosa i J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 15308-15312.
148. L. Llauger, M. A. Miranda, G. Cosa i J. C. Scaiano, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 7066-7071.
149. G. Cosa, L. Llauger, J. C. Scaiano i M. A. Miranda, *Org. Lett.* **4** (2002) 3083-3085.
150. J. A. Blake, E. Gagnon, M. Lukeman i J. C. Scaiano, *Org. Lett.* **8** (2006) 1057-1060.
151. J. A. Blake, M. Lukeman i J. C. Scaiano, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 4127-4135.
152. I. A. Shkrob i S. D. Chemerisov, *J. Phys. Chem. C* **113** (2009) 17138-17150.
153. S. Ito, S. Inoue, H. Kawada, M. Hara, M. Iwasaki i H. Tada, *J. Colloid Interface Sci.* **216** (1999) 59-64.
154. B. Kraeutler, C. D. Jaeger i A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 4903-4905.
155. Y. Nosaka, K. Koenuma, K. Ushida i A. Kira, *Langmuir* **12** (1996) 736-738.
156. H. Zhang, P. Zhou, H. Ji, W. Ma, C. Chen i J. Zhao, *Appl. Catal. B: Environ.* **224** (2018) 376-382.
157. C. Guillard, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **135** (2000) 65-75.
158. B. Wen, Y. Li, C. Chen, W. Ma i J. Zhao, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 11859-11866.
159. B. Kraeutler i A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.* **100** (1978) 5985-5992.
160. I. Izumi, F.-R. F. Fan i A. J. Bard, *J. Phys. Chem.* **85** (1981) 218-223.
161. H. Tahiri, Y. Aitichou i J.-M. Herrmann, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **114** (1998) 219-226.
162. N. Somansundaram i C. Srinivasan, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **99** (1996) 67-70.
163. Y. Sun, W. Chang, H. Ji, C. Chen, W. Ma i J. Zhao, *Chem. Eur. J.* **20** (2014) 1861-1870.
164. I. Dolamic i T. Bürgi, *J. Catal.* **248** (2007) 268-276.
165. H. Harada, T. Sakata i T. Ueda, *J. Phys. Chem.* **93** (1989) 1542-1548.
166. K. Liu, A. Litke, Y. Su, B. G. van Campenhout, E. A. Pidko i E. J. Hensen, *Chem. Commun.* **52** (2016) 11634-11637.
167. A. Danion, J. Disdier, C. Guillard i N. Jaffrezic-Renault, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **190** (2007) 135-140.
168. W. Irawaty, D. Friedmann, J. Scott, P. Pichat i R. Amal, *Catal. Today* **178** (2011) 51-57.
169. J. L. Muzyka i M. A. Fox, *J. Org. Chem.* **55** (1990) 209-215.
170. R. Oketani, T. Miyake, S. Jinnai, T. Fukui, H. Tsujimoto, M. Matsumura i S. Higashida, *Chem. Lett.* **45** (2016) 801-803.
171. A. Assabane, Y. A. Ichou, H. Tahiri, C. Guillard i J.-M. Herrmann, *Appl. Catal. B: Environ.* **24** (2000) 71-87.
172. D. W. Manley, R. T. McBurney, P. Miller, R. F. Howe, S. Rhydderch i J. C. Walton, *J. Am. Chem. Soc.* **134** (2012) 13580-13583.
173. J. Lin, Z. Li, J. Kan, S. Huang, W. Su i Y. Li, *Nat. Commun.* **8** (2017) 14353.
174. L. Elsellami, F. Vocanson, F. Dappozze, R. Baudot, G. Febvay, M. Rey, A. Houas i C. Guillard, *Appl. Catal. B: Environ.* **94** (2010) 192-199.
175. Y.-H. Chang, C.-C. Ou, H.-W. Yeh i C.-S. Yang, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **412** (2016) 67-77.
176. F. Mendez-Ariaga, J. Gimenez i S. Esplugas, *J. Adv. Oxid. Technol.* **11** (2008) 435-444.
177. C. Martínez, S. Vilariño, M. I. Fernández, J. Faria, M. Canle L. i J. A. Santaballa, *Appl. Catal. B: Environ.* **142-143** (2013) 633-646.
178. C. Martínez, M. Canle L., M. I. Fernández, J. A. Santaballa i J. Faria, *Appl. Catal. B: Environ.* **107** (2011) 110-118.

179. C. K. Prier, D. A. Rankic i D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **113** (2013) 5322-5363.
180. J. M. R. Narayanam i C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 102-113.
181. Z. Liu, L. Wang, D. Liu i Z. Wang, *Synlett* **26** (2015) 2849-2852.
182. D. Wang, L. Zhang i S. Luo, *Org. Lett.* **19** (2017) 4924-4927.
183. C. Hu i Y. Chen, *Org. Chem. Front.* **2** (2015) 1352-1355.
184. H. Huang, K. Jia i Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 1881-1884.
185. H. Huang, G. Zhang i Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 7872-7876.
186. S. Inuki, K. Sato i Y. Fujimoto, *Tet. Lett.* **56** (2015) 5787-5790.
187. L. Ge, Y. Li, W. Jian i H. Bao, *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 11767-11770.
188. J. Liu, Q. Liu, H. Yi, C. Qin, R. Bai, X. Qi, Y. Lan i A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 502-506.
189. V. Bizet, L. Buglioni i C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53** (2014) 5639-5642.
190. J. B. Edson, L. P. Spencer i J. M. Boncella, *Org. Lett.* **13** (2011) 6156-6159.
191. L. Chu, C. Ohta, Z. Zuo i D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 10886-10889.
192. A. Millet, Q. Lefebvre i M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **22** (2016) 13464-13468.
193. S. Inuki, K. Sato, T. Fukuyama, I. Ryu i Y. Fujimoto, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 1248-1253.
194. Y. Miyake, K. Nakajima i Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.* **49** (2013) 7854-7856.
195. G.-Z. Wang, R. Shang, W.-M. Cheng i Y. Fu, *Org. Lett.* **17** (2015) 4830-4833.
196. S. Zhang, Z. Tan, H. Zhang, J. Liu, W. Xu i K. Xu, *Chem. Commun.* **53** (2017) 11642-11645.
197. G. H. Lovett i B. A. Sparling, *Org. Lett.* **18** (2016) 3494-3497.
198. Z. Zuo i D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 5257-5260.
199. L. Candish, M. Freitag, T. Gensch i F. Glorius, *Chem. Sci.* **8** (2017) 3618-3622.
200. W.-M. Cheng, R. Shang, H.-Z. Yu i Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **21** (2015) 13191-13195.
201. L. Chu, J. M. Lipshultz i D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 7929-7933.
202. I. Abdiaj i J. Alcazar, *Bioorg. Med. Chem.* **25** (2017) 6190-6196.
203. S. B. Lang, K. M. O'Nele, J. T. Douglas i J. A. Tunge, *Chem. Eur. J.* **21** (2015) 18589-18593.
204. S. B. Lang, K. M. O'Nele i J. A. Tunge, *J. Am. Chem. Soc.* **136** (2014) 13606-13609.
205. O. S. Kanishchev i W. R. Dolbier Jr., *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 7677-7681.
206. C. P. Johnston, R. T. Smith, S. Allmendinger i D. W. C. MacMillan, *Nature* **536** (2016) 322-325.
207. A. Noble, S. J. McCarver i D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 624-627.
208. X.-J. Wei, W. Boon, V. Hessel i T. Noel, *ACS Catal.* **7** (2017) 7136-7140.
209. P. Xu, A. Abdukader, K. Hu, Y. Cheng i C. Zhu, *Chem. Commun.* **50** (2014) 2308-2310.
210. M. Zhang, J. Xi, R. Ruzi, N. Li, Z. Wu, W. Li i C. Zhu, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 9305-9311.
211. J. Li, Q. Lefebvre, H. Yang, Y. Zhao i H. Fu, *Chem. Commun.* **53** (2017) 10299-10302.
212. T. Xiao, L. Li i L. Zhou, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 7908-7916.
213. F. Le Vaillant, T. Courant i J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 11200-11204.
214. Q.-Q. Zhou, W. Guo, W. Ding, X. Wu, X. Chen, L.-Q. Lu i W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54** (2015) 11196-11199.
215. S. Ventre, F. R. Petronijevic i D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 5654-5657.

216. L. Candish, E. A. Standley, A. Gomez-Suarez, S. Mukherjee i F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **22** (2016) 9971-9974.
217. L. Candish, L. Pitzer, A. Gomez-Suarez i F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **22** (2016) 4753-4756.
218. J. D. Griffin, M. A. Zeller i D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **137** (2015) 11340-11348.
219. C. Cassani, G. Bergonzini i C.-J. Wallentin, *Org. Lett.* **16** (2014) 4228-4231.
220. N. P. Ramirez i J. C. Gonzalez-Gomez, *Eur. J. Org. Chem.* **2017** (2017) 2154-2163.
221. N. Xu, P. Li, Z. Xie i L. Wang, *Chem. Eur. J.* **22** (2016) 2236-2242.
222. X. Wu, C. Meng, X. Yuan, X. Jia, X. Qian i J. Ye, *Chem. Commun.* **51** (2015) 11864-11867.
223. J. C. T. Leung, C. Chatalova-Sazepin, J. G. West, M. Rueda-Becerril, J.-F. Paquin i G. M. Sammis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012) 10804-10807.
224. J. C. T. Leung i G. M. Sammis, *Eur. J. Org. Chem.* **2015** (2015) 2197-2204.
225. H.-T. Song, W. Ding, Q.-Q. Zhou, J. Liu, L.-Q. Lu i W.-J. Xiao, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 7250-7255.
226. S. B. Lang, K. C. Cartwright, R. S. Welter, T. M. Locascio i J. A. Tunge, *Eur. J. Org. Chem.* **2016** (2016) 3331-3334.
227. Y. Liu, X. Dong, G. Deng i L. Zhou, *Sci. China Chem.* **59** (2015) 199-202.
228. Q. Shi, P. Li, X. Zhu i L. Wang, *Green Chem.* **18** (2016) 4916-4923.
229. L. Chen, C. S. Chao, Y. Pan, S. Dong, Y. C. Teo, J. Wang i C.-H. Tan, *Org. Biomol. Chem.* **11** (2013) 5922-5925.
230. J.-J. Zhang, Y.-B. Cheng i X.-H. Duan, *Chin. J. Chem.* **35** (2017) 311-315.
231. C. Zhou, P. Li, X. Zhu i L. Wang, *Org. Lett.* **17** (2015) 6198-6201.
232. S. Cai, Y. Xu, D. Chen, L. Li, Q. Chen, M. Huang i W. Weng, *Org. Lett.* **18** (2016) 2990-2993.
233. C. Yang, J.-D. Yang, Y.-H. Li, X. Li i J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 12357-12363.
234. Y. Yoshimi, S. Hayashi, K. Nishikawa, Y. Okita, K. Maeda, T. Morita i T. Itou, *Res. Chem. Intermed.* **39** (2012) 397-402.
235. T. Itou, Y. Yoshimi, T. Morita, Y. Tokunaga i M. Hatanaka, *Tetrahedron* **65** (2009) 263-269.
236. B. Lipp, A. M. Nauth i T. Opatz, *J. Org. Chem.* **81** (2016) 6875-6882.
237. Y. Yoshimi, K. Kobayashi, H. Kamakura, K. Nishikawa, Y. Haga, K. Maeda, T. Morita, T. Itou, Y. Okada i M. Hatanaka, *Tet. Lett.* **51** (2010) 2332-2334.
238. Y. Yoshimi, M. Masuda, T. Mizunashi, K. Nishikawa, K. Maeda, N. Koshida, T. Itou, T. Morita i M. Hatanaka, *Org. Lett.* **11** (2009) 4652-4655.
239. K. Nishikawa, Y. Yoshimi, K. Maeda, T. Morita, I. Takahashi, T. Itou, S. Inagaki i M. Hatanaka, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 582-589.
240. Y. Yoshimi, A. Nishio, M. Hayashi i T. Morita, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **331** (2016) 17-21.
241. Y. Yoshimi, S. Washida, Y. Okita, K. Nishikawa, K. Maeda, S. Hayashi i T. Morita, *Tet. Lett.* **54** (2013) 4324-4326.
242. Y. Yoshimi, S. Hayashi, K. Nishikawa, Y. Haga, K. Maeda, T. Morita, T. Itou, Y. Okada, N. Ichinose i M. Hatanaka, *Molecules* **15** (2010) 2623-2630.
243. K. Okada, K. Okamoto i M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **110** (1988) 8736-8738.
244. K. Okada, K. Okubo, N. Morita i M. Oda, *Tet. Lett.* **33** (1992) 7377-7380.
245. W. Zhao, R. P. Wurz, J. C. Peters i G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **139** (2017) 12153-12156.

246. G. Pratsch, G. L. Lackner i L. E. Overman, *J. Org. Chem.* **80** (2015) 6025-6036.
247. M. Jiang, Y. Jin, H. Yang i H. Fu, *Sci. Rep.* **6** (2016) 26161.
248. M. J. Schnermann i L. E. Overman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51** (2012) 9576-9580.
249. K. Okada, K. Okamoto, N. Morita i M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 9401-9402.
250. Y. Slutskyy i L. E. Overman, *Org. Lett.* **18** (2016) 2564-2567.
251. W.-M. Cheng, R. Shang, M.-C. Fu i Y. Fu, *Chem. Eur. J.* **23** (2017) 2537-2541.
252. W.-M. Cheng, R. Shang i Y. Fu, *ACS Catal.* **7** (2017) 907-911.
253. K. Xu, Z. Tan, H. Zhang, J. Liu, S. Zhang i Z. Wang, *Chem. Commun.* **53** (2017) 10719-10722.
254. J. Schwarz i B. König, *Green Chem.* **18** (2016) 4743-4749.
255. J. Schwarz i B. König, *ChemPhotoChem* **1** (2017) 237-242.
256. K. Okada, K. Okamoto i M. Oda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1989) 1636-1637.
257. Y. Jin, H. Yang i H. Fu, *Chem. Commun.* **52** (2016) 12909-12912.
258. Y. Jin, H. Yang i H. Fu, *Org. Lett.* **18** (2016) 6400-6403.
259. M. Jiang, H. Yang i H. Fu, *Org. Lett.* **18** (2016) 1968-1971.
260. K. Okada, K. Okubo, N. Morita i M. Oda, *Chem. Lett.* **22** (1993) 2021-2024.
261. D. Wang, N. Zhu, P. Chen, Z. Lin i G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **139** (2017) 15632-15635.
262. F. Le Vaillant, M. D. Wodrich i J. Waser, *Chem. Sci.* **8** (2017) 1790-1800.
263. A. G. Griesbeck i S. Schieffer, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2** (2003) 113-117.
264. A. Soldevilla, R. Perez-Ruiz, Y. Diaz Miara i A. G. Griesbeck, *Chem. Commun.* **46** (2010) 3747-3749.
265. V. Wintgens, P. Valat, J. Kossanyi, L. Biczok, A. Demeter i T. Berces, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **90** (1994) 411-421.
266. A. G. Griesbeck, A. Henz, W. Kramer, J. Lex, F. Nerowski, M. Oelgemöller, K. Peters i E.-M. Peters, *Helv. Chim. Acta* **80** (1997) 912-933.
267. H. Görner, A. G. Griesbeck, T. Heinrich, W. Kramer i M. Oelgemöller, *Chem. Eur. J.* **7** (2001) 1530-1538.
268. H. Görner, M. Oelgemöller i A. G. Griesbeck, *J. Phys. Chem. A* **106** (2002) 1458-1464.
269. D. J. Yoo, E. Y. Kim, M. Oelgemöller i S. C. Shim, *Heterocycles* **54** (2001) 1049-1055.
270. D. J. Yoo, E. Y. Kim, M. Oelgemöller i S. C. Shim, *Photochem. Photobiol. Sci.* **3** (2004) 311-316.
271. A. R. Kim, K.-S. Lee, C.-W. Lee, D. J. Yoo, F. Hatoum i M. Oelgemöller, *Tet. Lett.* **46** (2005) 3395-3398.
272. A. R. Kim, H.-S. Cho, Y.-S. Lee i D. J. Yoo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **33** (2012) 3477-3480.
273. Y.-J. Lee, D.-H. Ahn, K.-S. Lee, A. R. Kim, D. J. Yoo i M. Oelgemöller, *Tet. Lett.* **52** (2011) 5029-5031.
274. A. G. Griesbeck, F. Nerowski i J. Lex, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 5213-5217.
275. A. G. Griesbeck, A. Henz, K. Peters, E.-M. Peters i H. G. von Schnering, *Angew. Chem. Int. Ed.* **34** (1995) 474-476.
276. A. G. Griesbeck, T. Heinrich, M. Oelgemöller, J. Lex i A. Molis, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 10972-10973.
277. A. G. Griesbeck, T. Heinrich, M. Oelgemöller, A. Molis i A. Heidtmann, *Helv. Chim. Acta* **85** (2002) 4561-4578.
278. U. C. Yoon, Y. X. Jin, S. W. Oh, C. H. Park, J. H. Park, C. F. Campana, X. Cai, E. N. Duesler i P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 10664-10671.
279. U. C. Yoon, H. C. Kwon, T. G. Hyung, K. H. Choi, S. W. Oh, S. Yang, Z. Zhao i P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 1110-1124.

280. A. G. Griesbeck, M. Oelgemöller, J. Lex, A. Haeuseler i M. Schmittel, *Eur. J. Org. Chem.* **2001** (2001) 1831-1843.
281. K. Fuji i T. Kawabata, *Chem. Eur. J.* **4** (1998) 373-376.
282. T. Kawabata, K. Yahiro i K. Fuji, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 9694-9696.
283. D. Seebach i D. Wasmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **20** (1981) 971-971.
284. A. G. Griesbeck, W. Kramer i J. Lex, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40** (2001) 577-579.
285. A. G. Griesbeck, W. Kramer i J. Lex, *Synthesis* **2001** (2001) 1159-1166.
286. T. Šumanovac Ramljak, M. Sohora, I. Antol, D. Kontrec, N. Basarić i K. Mlinarić-Majerski, *Tet. Lett.* **55** (2014) 4078-4081.
287. A. G. Griesbeck i M. Oelgemöller, *Synlett* **1999** (1999) 492-494.
288. F. Hatoum, J. Engler, C. Zelmer, J. Wissen, C. A. Motti, J. Lex i M. Oelgemöller, *Tet. Lett.* **53** (2012) 5573-5577.
289. M. Oelgemöller, P. Cygon, J. Lex i A. G. Griesbeck, *Heterocycles* **59** (2003) 669-684.
290. A. G. Griesbeck, M. Oelgemöller i J. Lex, *Synlett* **2000** (2000) 1455-1457.
291. A. G. Griesbeck i M. Oelgemöller, *Synlett* **2000** (2000) 71-72.
292. F. Hatoum, S. Gallagher, L. Baragwanath, J. Lex i M. Oelgemöller, *Tet. Lett.* **50** (2009) 6335-6338.
293. O. Shvydkiv, S. Gallagher, K. Nolan i M. Oelgemöller, *Org. Lett.* **12** (2010) 5170-5173.
294. O. Shvydkiv, K. Nolan i M. Oelgemöller, *Beilstein J. Org. Chem.* **7** (2011) 1055-1063.
295. S. Josland, S. Mumtaz i M. Oelgemöller, *Chem. Eng. Technol.* **39** (2016) 81-87.
296. V. Belluau, P. Noeureuil, E. Ratzke, A. Skvortsov, S. Gallagher, C. A. Motti i M. Oelgemöller, *Tet. Lett.* **51** (2010) 4738-4741.
297. A. G. Griesbeck, K.-D. Warzecha, J. M. Neudörfl i H. Görner, *Synlett* **2004** (2004) 2347-2350.
298. F. Hatoum, S. Gallagher i M. Oelgemöller, *Tet. Lett.* **50** (2009) 6593-6596.
299. H. M. Pordanjani, C. Faderl, J. Wang, C. A. Motti, P. C. Junk i M. Oelgemöller, *Aust. J. Chem.* **68** (2015) 1662-1667.
300. S. Gallagher, F. Hatoum, N. Zientek i M. Oelgemöller, *Tet. Lett.* **51** (2010) 3639-3641.
301. A. G. Griesbeck i A. Henz, *Synlett* **1994** (1994) 931-932.
302. Y. Sato, H. Nakai, T. Mizoguchi, M. Kawanishi, Y. Hatanaka i Y. Kanaoka, *Chem. Pharm. Bull.* **30** (1982) 1263-1270.
303. U. C. Yoon, D. U. Kim, C. W. Lee, Y. S. Choi, Y.-J. Lee, H. L. Ammon i P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 2698-2710.
304. Y. Takahashi, T. Miyashi, U. C. Yoon, S. W. Oh, M. Mancheno, Z. Su, D. F. Falvey i P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 3926-3932.
305. M. Oelgemöller, A. G. Griesbeck, J. Lex, A. Haeuseler, M. Schmittel, M. Niki, D. Hesek i Y. Inoue, *Org. Lett.* **3** (2001) 1593-1596.
306. M. Oelgemöller, A. Haeuseler, M. Schmittel, A. G. Griesbeck, J. Lex i Y. Inoue, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (2002) 676-686.
307. U. C. Yoon, C. W. Lee, S. W. Oh i P. S. Mariano, *Tetrahedron* **55** (1999) 11997-12008.
308. A. G. Griesbeck, A. Henz, J. Hirt, V. Ptatschek, T. Engel, D. Löffler i F. W. Schneider, *Tetrahedron* **50** (1994) 701-714.
309. A. Soldevilla i A. G. Griesbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 16472-16473.
310. A. G. Griesbeck, J. Hirt, W. Kramer i P. Dallakian, *Tetrahedron* **54** (1998) 3169-3180.
311. A. G. Griesbeck, J. M. Neudörfl i A. de Kiff, *Beilstein J. Org. Chem.* **7** (2011) 518-524.
312. A. G. Griesbeck, H. Mauder i I. Müller, *Tet. Lett.* **34** (1993) 453-456.
313. G. R. Fulmer, A. J. M. Miller, N. H. Sherden, H. E. Gottlieb, A. Nudelman, B. M. Stoltz, J. E. Bercaw i K. I. Goldberg, *Organometallics* **29** (2010) 2176-2179.

314. H. E. Gottlieb, V. Kotlyar i A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 7512-7515.
315. A. H. Favre i W. H. Powell, *Nomenclature of Organic Chemistry: IUPAC Recommendations and Preferred Names 2013*, RSC Publishing, Cambridge, 2013.
316. L. Wanka, C. Cabrele, M. Vanejews i P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2007** (2007) 1474-1490.
317. L. Mandić, K. Mlinarić-Majerski, A. G. Griesbeck i N. Basarić, *Eur. J. Org. Chem.* **2016** (2016) 4404-4414.
318. H. T. Nagasawa, J. A. Elberling i F. N. Shiota, *J. Med. Chem.* **16** (1973) 823-826.
319. B. A. Howell, H. Dangalle i M. Al-Omari, *J. Therm. Anal. Calorim.* **106** (2011) 129-137.
320. S. Racine, B. Hegedüs, R. Scopelliti i J. Waser, *Chem. Eur. J.* **22** (2016) 11997-12001.
321. J. Vamecq, K. van Derpoorten, J. H. Poupaert, J. Balzarini, E. De Clercq i J. P. Stables, *Life Sci.* **63** (1998) PL267-PL274.
322. A. Orzeszko, R. Gralewska, B. J. Starosciak i Z. Kazimierczuk, *Acta Biochim. Pol.* **47** (2000) 87-94.
323. N. Stoyanov i M. Marinov, *Acta Chim. Slov.* **59** (2012) 680-685.
324. D. Poggiali, A. Homberg, T. Lathion, C. Piguet i J. Lacour, *ACS Catal.* **6** (2016) 4877-4881.
325. H. M. Al-Hazimi, A. El-Faham, M. Ghazzali i K. Al-Farhan, *Arab. J. Chem.* **5** (2012) 285-289.
326. D. Singh i J. B. Baruah, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **76** (2012) 269-281.
327. V. Wintgens i C. Amiel, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **168** (2004) 217-226.
328. K. van Derpoorten, J. Balzarini, E. De Clercq i J. H. Poupaert, *Biomed. Pharmacother.* **51** (1997) 464-468.
329. Z. Majerski i Z. Hameršak, *Org. Synth.* **59** (1979) 147-153.
330. A. N. Abdel-Sayed i L. Bauer, *Tetrahedron* **44** (1988) 1873-1882.
331. K. Takeuchi, I. Kitagawa, F. Akiyama, T. Shibata, M. Kato i K. Okamoto, *Synthesis* **1987** (1987) 612-615.
332. R. Curci, L. D'Accolti, A. Detomaso, C. Fusco, K. Takeuchi, Y. Ohga, P. E. Eaton i Y. C. Yip, *Tet. Lett.* **34** (1993) 4559-4562.
333. R. M. Black i G. B. Gill, *J. Chem. Soc. (C)* (1970) 671-676.
334. J. L. M. A. Schlattmann, J. G. Korsloot i J. Schut, *Tetrahedron* **26** (1970) 949-954.
335. J. A. Peters, J. M. van der Toorn i H. van Bakkum, *Tetrahedron* **31** (1975) 2273-2281.
336. G. Zoidis, A. Tsotinis, N. Kolocouris, J. M. Kelly, S. R. Prathalingam, L. Naesens i E. De Clercq, *Org. Biomol. Chem.* **6** (2008) 3177-3185.
337. G. Zoidis, A. Sandoval, J. B. Pineda-Farias, V. Granados-Soto i R. Felix, *Bioorg. Med. Chem.* **22** (2014) 1797-1803.
338. W. L. F. Armarego i P. G. Tucker, *Aust. J. Chem.* **32** (1979) 1805-1817.
339. H. W. Geluk, *Synthesis* **1972** (1972) 374-375.
340. C. L. Becker, K. M. Engstrom, F. A. Kerdesky, J. C. Tolle, S. H. Wagaw i W. Wang, *Org. Proc. Res. Dev.* **12** (2008) 1114-1118.
341. D. Šafar Cvitaš, B. Savin i K. Mlinarić-Majerski, *Croat. Chem. Acta* **77** (2004) 619-625.
342. J. Wang, X. Fang i L. Cristian, *US2011065766A1* (2011).
343. R. Giri i J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 14082-14083.
344. G. Ishii, R. Harigae, K. Moriyama i H. Togo, *Tetrahedron* **69** (2013) 1462-1469.
345. Y. Hu, N. Li, G. Li, A. Wang, Y. Cong, X. Wang i T. Zhang, *Green Chem.* **19** (2017) 1663-1667.

346. Y. Qian, K. Conde-Knape, S. D. Erickson, F. Falcioni, P. Gillespie, I. Hakimi, F. Mennona, Y. Ren, H. Salari, S. S. So i J. W. Tilley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23** (2013) 4216-4220.
347. N. Basarić, M. Horvat, O. Franković, K. Mlinarić-Majerski, J. Neudörfl i A. G. Griesbeck, *Tetrahedron* **65** (2009) 1438-1443.
348. M. Horvat, H. Görner, K.-D. Warzecha, J. Neudörfl, A. G. Griesbeck, K. Mlinarić-Majerski i N. Basarić, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 8219-8231.
349. N. Basarić, M. Horvat, K. Mlinarić-Majerski, E. Zimmermann, J. Neudörfl i A. G. Griesbeck, *Org. Lett.* **10** (2008) 3965-3968.
350. Y. M. Hijji i E. Benjamin, *Heterocycles* **68** (2006) 2259-2267.
351. R. A. Binstead i A. D. Zuberbühler, *SPECFIT/32, Ver. 2.11, Rev. C*, Spectrum Software Associates, Chapel Hill, 1998.
352. N. Boens, W. Qin, N. Basarić, J. Hofkens, M. Ameloot, J. Pouget, J.-P. Lefevre, B. Valeur, E. Gratton, M. vandeVen, N. D. Silva, Y. Engelborghs, K. Willaert, A. Sillen, G. Rumbles, D. Phillips, A. J. W. G. Visser, A. van Hoek, J. R. Lackowicz, H. Malak, I. Gryczynski, A. G. Szabo, D. T. Krajcarski, N. Tamai i A. Miura, *Anal. Chem.* **79** (2007) 2137-2149.
353. S. P. Chavan i B. M. Bhanage, *Eur. J. Org. Chem.* **2015** (2015) 2405-2410.
354. M. J. Hynes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* (1993) 311-312.
355. N. Basarić, M. Sohora, N. Cindro, K. Mlinarić-Majerski, E. De Clercq i J. Balzarini, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **347** (2014) 334-340.
356. M. Horvat, L. Uzelac, M. Marjanović, N. Cindro, O. Franković, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj i N. Basarić, *Chem. Biol. Drug Des.* **79** (2012) 497-506.
357. N. Cindro, I. Halasz, K. Mlinarić-Majerski i N. Basarić, *Eur. J. Org. Chem.* **2013** (2013) 929-938.
358. E. Laitinen, K. Salonen i T. Harju, *J. Chem. Phys.* **104** (1996) 6138-6148.
359. K. Sen, S. Basu i D. Bhattacharyya, *Int. J. Quantum Chem.* **106** (2006) 913-927.
360. T. G. Kim, M. F. Wolford i M. R. Topp, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2** (2003) 576-584.
361. M. C. Davis i D. A. Nissan, *Synth. Commun.* **36** (2006) 2113-2119.
362. W. Knoll, M. M. Bobek, G. Giester i U. H. Brinker, *Tet. Lett.* **42** (2001) 9161-9165.
363. T. W. G. Solomons, C. B. Fryhle i S. A. Snyder, *Organic Chemistry, 11th Edition*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 2013.
364. P. W. Ayers, J. S. M. Anderson, J. I. Rodriguez i Z. Jawed, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **7** (2005) 1918-1925.
365. I. Tabushi i Y. Aoyama, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 3447-3454.
366. J. A. Peters, J. D. Remijnse, A. van der Wiele i H. van Bakkum, *Tet. Lett.* **12** (1971) 3065-3068.
367. H. Stetter, V. Löhr i A. Simos, *Liebigs Ann. Chem.* **1977** (1977) 999-1004.
368. J. K. Chakrabarti, T. M. Hotten i D. E. Tupper, *J. Het. Chem.* **15** (1978) 705-710.
369. D. A. Kidd i F. E. King, *Nature* **162** (1948) 776-776.
370. M. Montalti, A. Credi, L. Prodi i M. T. Gandolfi, *Handbook of Photochemistry, Third Edition*, CRC Taylor and Francis, Boca Raton, 2006.
371. S. Torii i H. Tanaka, u: H. Lund i O. Hammerich (ur.), *Organic Electrochemistry, Fourth Edition*, Marcel Dekker, New York, 2001, pogl. 14, str. 499-544.
372. H. G. Roth, N. A. Romero i D. A. Nicewicz, *Synlett* **27** (2016) 714-723.
373. R. J. Perkins, H.-C. Xu, J. M. Campbell i K. D. Moeller, *Beilstein J. Org. Chem.* **9** (2013) 1630-1636.
374. A. G. Griesbeck i H. Görner, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **129** (1999) 111-119.

375. G. Yan, N. R. Brinkmann i H. F. Schaefer III, *J. Phys. Chem. A* **107** (2003) 9479-9485.
376. H. J. Kuhn, S. E. Braslavsky i R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **76** (2004) 2105-2146.
377. A. P. Demchenko, V. I. Tomin i P.-T. Chou, *Chem. Rev.* **117** (2017) 13353-13381.
378. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez i J. A. Pople, *Gaussian 03, Rev. E.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, 2004.
379. B. B. Wentzel, M. P. J. Donners, P. L. Alsters, M. C. Feiters i R. J. M. Nolte, *Tetrahedron* **56** (2000) 7797-7803.
380. K. Takagi i Y. Sakakibara, *Chem. Lett.* **18** (1989) 1957-1958.
381. B. A. Anderson, E. C. Bell, F. O. Ginah, N. K. Harn, L. M. Pagh i J. P. Wepsiec, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 8224-8228.
382. H. Kubota i K. C. Rice, *Tet. Lett.* **39** (1998) 2907-2910.
383. X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang i J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **48** (2009) 5094-5115.
384. K. Mlinarić-Majerski, R. Margeta i J. Veljković, *Synlett* **2005** (2005) 2089-2091.
385. M. Levine i R. Sedlecky, *J. Org. Chem.* **24** (1959) 115-116.
386. T.-I. Ho i Y. L. Chow, u: S. Patai (ur.), *Supplement F2: The Chemistry of Amino, Nitroso, Nitro and Related Groups, Part 1*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, 1996, pogl. 16, str. 747-821.
387. D. Occhialini, J. S. Kristensen, K. Daasbjerg i H. Lund, *Acta Chem. Scand.* **46** (1992) 474-481.
388. T. Kjærbo, K. Daasbjerg i S. U. Pedersen, *Electrochim. Acta* **48** (2003) 1807-1816.
389. M. Freccero, E. Fasani i A. Albini, *J. Org. Chem.* **58** (1993) 1740-1745.
390. D. W. Leedy i D. L. Muck, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 4264-4270.
391. G. Farnia, A. Romanin, G. Capobianco i F. Torzo, *J. Electroanal. Chem.* **33** (1971) 31-44.
392. P. H. Mazzocchi i F. Khachik, *Tet. Lett.* **22** (1981) 4189-4192.
393. J. R. Aranzaes, M.-C. Daniel i D. Astruc, *Can. J. Chem.* **84** (2006) 288-299.
394. P. S. Engel, W.-K. Lee, G. E. Marschke i H. J. Shine, *J. Org. Chem.* **52** (1987) 2813-2817.
395. H. J. P. de Lijser i D. R. Arnold, *J. Phys. Chem. A* **102** (1998) 5592-5598.
396. J. R. Shelton i C. W. Uzelmeier, *J. Am. Chem. Soc.* **88** (1966) 5222-5228.
397. L. Cermenati, D. Dondi, M. Fagnoni i A. Albini, *Tetrahedron* **59** (2003) 6409-6414.
398. W. Cullen, S. Turega, C. A. Hunter i M. D. Ward, *Chem. Sci.* **6** (2015) 625-631.
399. A. Morimoto, T. Yatsushashi, T. Shimada, L. Biczok, D. A. Tryk i H. Inoue, *J. Phys. Chem. A* **105** (2001) 10488-10496.
400. T. Soujanya, R. W. Fessenden i A. Samanta, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 3507-3512.

401. D. E. Wetzler, C. Chesta, R. Fernandez-Prini i P. F. Aramendia, *J. Phys. Chem. A* **106** (2002) 2390-2400.
402. P. Benčić, L. Mandić, I. Džeba, I. Tartaro Bujak, L. Biczók, B. Mihaljević, K. Mlinarić-Majerski, I. Weber, M. Kralj i N. Basarić, poslano na recenziju.
403. N. Mataga, Y. Kaifu i M. Koizumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **29** (1956) 465-470.
404. C. Reichardt, *Chem. Rev.* **94** (1994) 2319-2358.
405. J. D. Coyle, A. Harriman i G. L. Newport, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1979) 799-802.
406. 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, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman i D. J. Fox, *Gaussian 09, Rev. E.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, 2016.
407. D. Rehm i A. Weller, *Isr. J. Chem.* **8** (1970) 259-271.
408. B. Ramachandram i A. Samanta, *Chem. Commun.* (1997) 1037-1038.
409. B. Ramachandram, *J. Fluoresc.* **15** (2005) 71-83.
410. V. V. Pavlishchuk i A. W. Addison, *Inorg. Chim. Acta* **298** (2000) 97-102.
411. P. Bortolus, G. Grabner, G. Köhler i S. Monti, *Coord. Chem. Rev.* **125** (1993) 261-268.
412. M. V. Rekharsky i Y. Inoue, *Chem. Rev.* **98** (1998) 1875-1917.
413. A. A. Hamed, *J. Chem. Res.* **2005** (2005) 54-58.
414. R. Suau, C. Sánchez-Sánchez, R. García-Segura i E. Pérez-Inestrosa, *Eur. J. Org. Chem.* **2002** (2002) 1903-1911.

§ 8. DODATAK

Prilog 1. Primijenjene jednadžbe.

$$\frac{Q_0}{Q} = 1 + K_{SV} \times c(O_2) = 1 + k_q \times \tau_0 \times c(O_2) \quad (1)$$

Q – konverzija reaktanta u odgovarajućim uvjetima; Q_0 – konverzija reaktanta u otopini zasićenoj s N_2 ; K_{SV} – Stern-Volmerova konstanta; k_q – konstanta brzine gašenja pobuđenog stanja; τ_0 – vrijeme života pobuđenog stanja bez gasioca.

$$\Phi = \Phi_R \frac{x}{x_R} \frac{A}{A_R} \frac{\varepsilon_R}{\varepsilon} \frac{1 - 10^{-A_R}}{1 - 10^{-A}} \quad (2)$$

Φ i Φ_R – kvantni prinos dekarboksilacije spoja i aktinometra; x i x_R – ukupna konverzija spoja i aktinometra; A i A_R – apsorbancija spoja i aktinometra pri valnoj duljini osvjetljavanja; ε i ε_R – molarni apsorpcijski koeficijent spoja i aktinometra pri valnoj duljini osvjetljavanja.

$$\Phi = \frac{A_{254} \times V_{irr} \times x}{\varepsilon_{254} \times l \times n_{foton, uk.} \times (1 - 10^{-A_{254}})} \quad (3)$$

Φ – kvantni prinos dekarboksilacije spoja **28**; A_{254} – apsorbancija neozračenog uzorka spoja **28** pri 254 nm; V_{irr} – volumen otopine; x – ukupna konverzija spoja **28**; ε_{254} – molarni apsorpcijski koeficijent spoja **28** pri 254 nm; $n_{foton, uk.}$ – ukupna množina fotona; l – optički put.

$$n_{foton, uk.} = \frac{\Delta A_{510} \times (V_{irr} + V_{phen})}{\varepsilon_{510} \times l \times \Phi_{lit.}} \quad (4)$$

ΔA_{510} – razlika apsorbancije između ozračenog i neozračenog uzorka pri 510 nm; V_{irr} – volumen ozračenog uzorka; V_{phen} – volumen dodane otopine fenantrolina; ε_{510} – molarni apsorpcijski koeficijent za $[Fe(phen)_3]^{2+}$ pri 510 nm; l – optički put; $\Phi_{lit.}$ – kvantni prinos aktinometra.

$$n_{foton, uk.} = \frac{\Delta A_{352} \times V_{irr}}{\varepsilon_{352} \times l \times \Phi_{kor.}} \quad (5)$$

$$\frac{c(I^-)}{mol \times dm^{-3}} = \frac{A_{300}}{1,061} \quad (6)$$

$$\Phi_{kor.} = 0,75 \times \left(1 + 0,02 \times \left(\frac{t}{^{\circ}C} - 20,7 \right) \right) \times \left(1 + 0,23 \times \left(\frac{c(I^-)}{mol \times dm^{-3}} - 0,577 \right) \right) \quad (7)$$

ΔA_{352} – razlika apsorbancije između ozračenog i neozračenog uzorka pri 352 nm; V_{irr} – volumen ozračenog uzorka; V_{phen} – volumen dodane otopine fenantrolina; ϵ_{352} – molarni apsorpcijski koeficijent trijodida pri 352 nm; l – optički put; $\Phi_{kor.}$ – korigirani kvantni prinos aktinometra; A_{300} – apsorbancija otopine pri 300 nm prije osvjetljavanja; $c(I^-)$ – množinska koncentracija jodidnih iona.

$$\Phi = \Phi_R \left(\frac{n}{n_R} \right)^2 \frac{I}{I_R} \frac{A_R}{A} \quad (8)$$

Φ i Φ_R – kvantni prinos fluorescencije spoja i standarda; n i n_R – indeks loma otapala u kojemu su otopljeni spoj i standard; A i A_R – apsorbancija spoja i standarda pri valnoj duljini pobude; I i I_R – površina ispod fluorescencijske krivulje spoja i standarda.

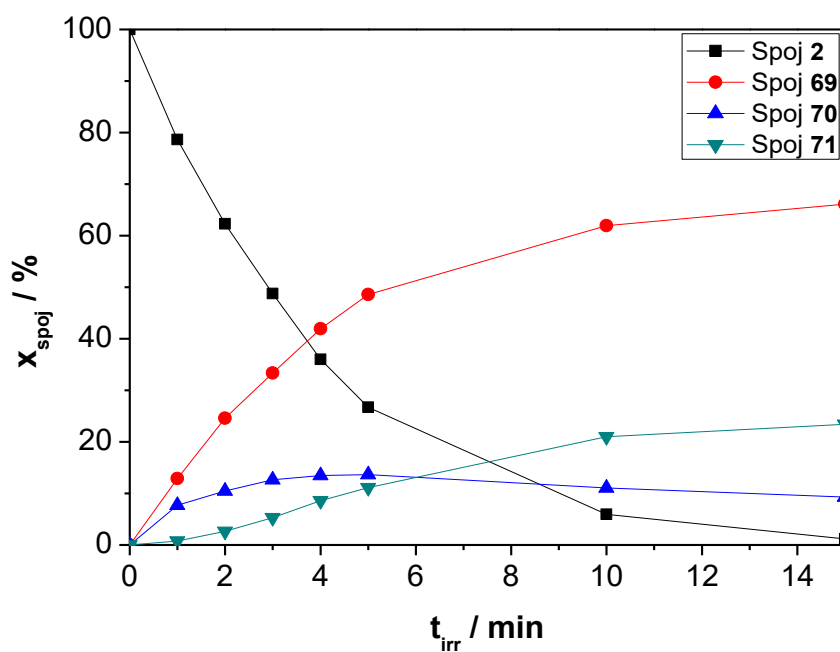
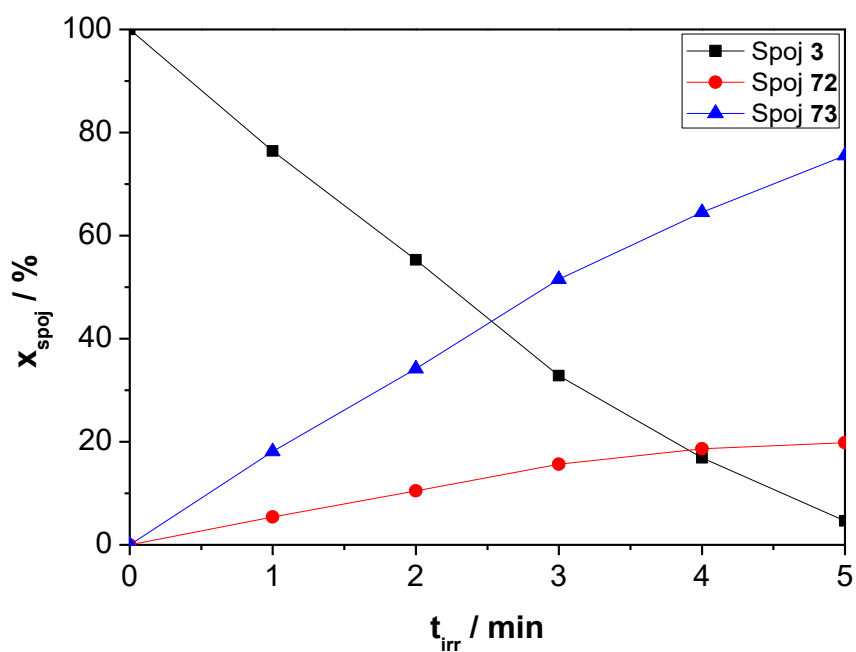
$$Udio_{M+H+1} = \frac{Odziv_{M+H+1}}{Odziv_{M+H+1} + Odziv_{M+H}} \quad (9)$$

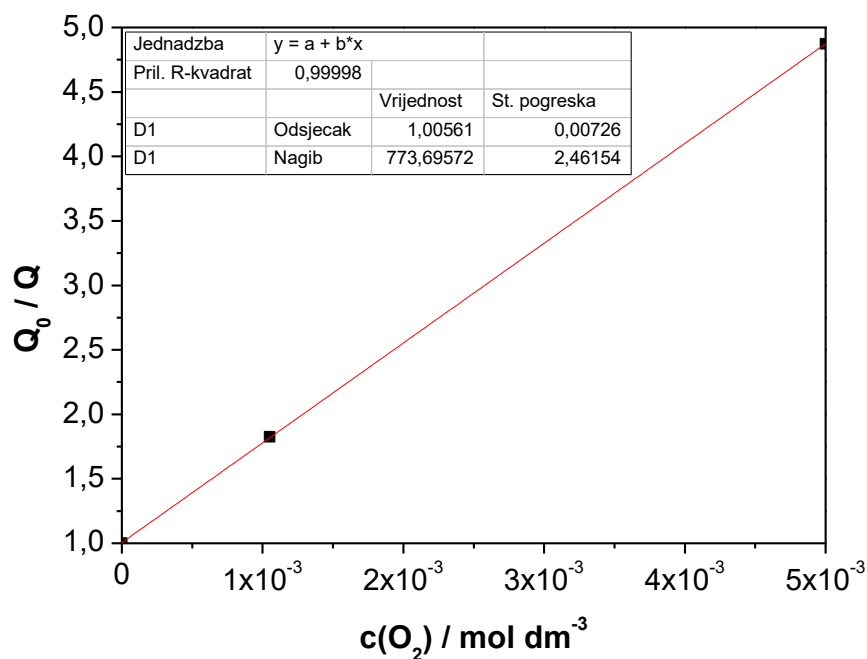
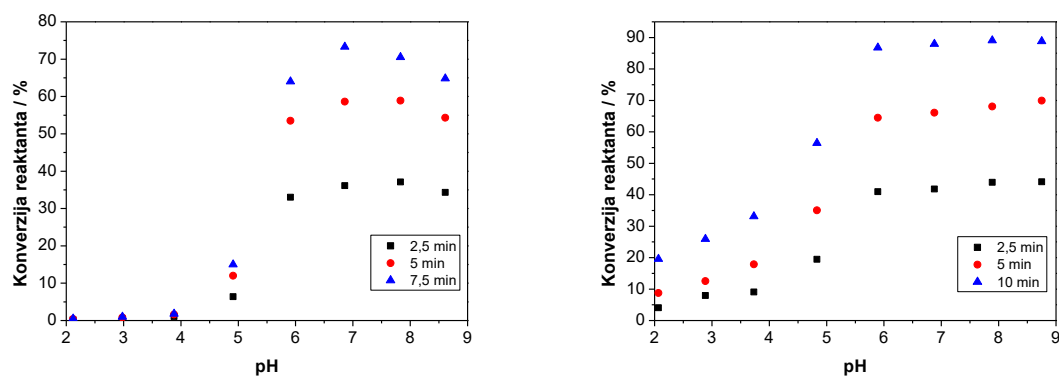
$$Udio_D = Udio_{M+H+1}(deuterirani) - Udio_{M+H+1}(nedeuterirani) \quad (10)$$

$Odziv_{M+H+1}$ i $Odziv_{M+H}$ – odzivi iona $[M+H+1]^+$ i $[M+H]^+$ dobiveni MS analizom spoja **14**; $Udio_{M+H+1}$ – udio iona $[M+H+1]^+$ dobiven MS analizom spoja **14**; $Udio_{M+H+1}(deuterirani)$ – udio iona $[M+H+1]^+$ dobiven MS analizom spoja **14** dobivenog fotokemijom spoja **9** u CH_3CN-D_2O (3:1); $Udio_{M+H+1}(nedeuterirani)$ – udio iona $[M+H+1]^+$ dobiven MS analizom spoja **14** dobivenog fotokemijom spoja **9** u CH_3CN-H_2O (3:1); $Udio_D$ – udio molekula spoja **14** s ugrađenim deuterijem.

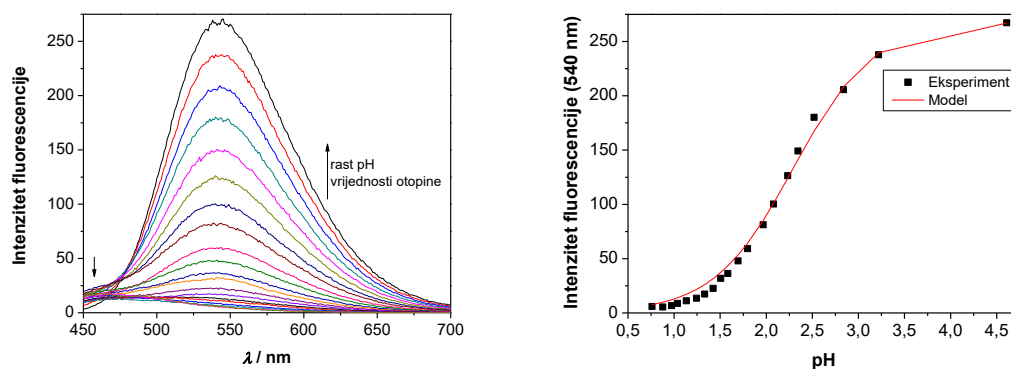
$$\Delta G_{ET} = F \times (E_{oks, donor} - E_{red, akceptor}) - E_{0-0} \quad (11)$$

ΔG_{ET} – Gibbsova energija fotoinduciranog prijenosa elektrona; F – Faradayeva konstanta ($F = 96485 \text{ A s mol}^{-1}$); $E_{oks, donor}$ – oksidacijski potencijal donora elektrona (karboksilatna skupina); $E_{red, akceptor}$ – reduksijski potencijal akceptora elektrona (ftalimidna skupina); E_{0-0} – energija najnižeg singletnog pobuđenog stanja akceptora elektrona (ftalimidna skupina).

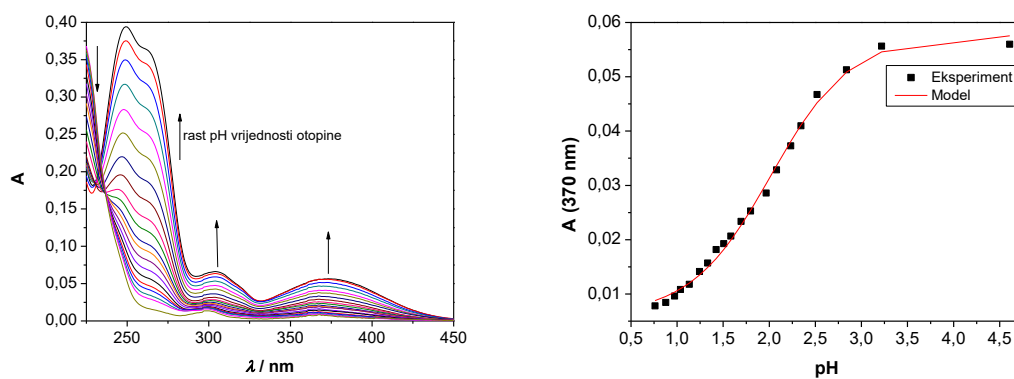
Prilog 2. Ovisnost udjela fotoprodukata **69**, **70** i **71** o vremenu osvjjetljavanja spoja 2.**Prilog 3.** Ovisnost udjela fotoprodukata **72** i **73** o vremenu osvjjetljavanja spoja 3.

Prilog 4. Stern-Volmerov graf gašenja tripletnog pobuđenog stanja spoja **3** s O₂.**Prilog 5.** Učinkovitost fotodekarboksilacije kiseline **8** pri različitim pH vrijednostima pufera (lijevo – CH₃CN-H₂O (1:1), desno – (CH₃)₂CO-H₂O (1:1), c_{spoj} = 10⁻³ mol dm⁻³, c_{pufer} = 0,05 mol dm⁻³).

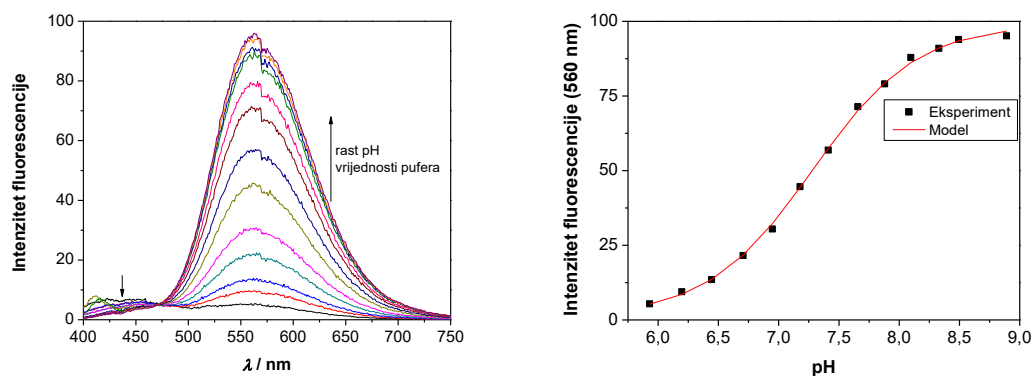
Prilog 6. Emisijski spektri spoja **12** ($c_{\text{spoj}} = 1,84 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9) ($c_{\text{KCl}} = 2 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima otopine i 25°C ($\lambda_{\text{exc}} = 370 \text{ nm}$, lijevo) i ovisnost intenziteta fluorescencije o pH vrijednosti otopine ($\lambda = 540 \text{ nm}$, desno).



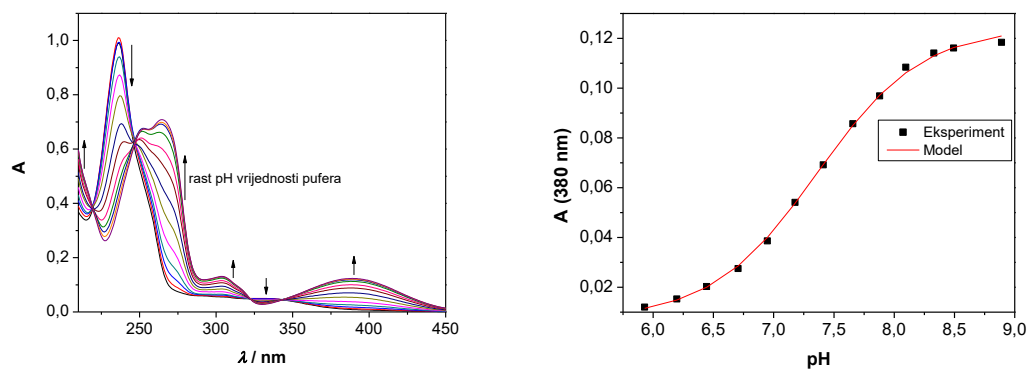
Prilog 7. Apsorpcijski spektri spoja **12** ($c_{\text{spoj}} = 1,84 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9) ($c_{\text{KCl}} = 2 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima otopine i 25°C (lijevo) i ovisnost apsorbancije o pH vrijednosti otopine ($\lambda = 370 \text{ nm}$, desno).



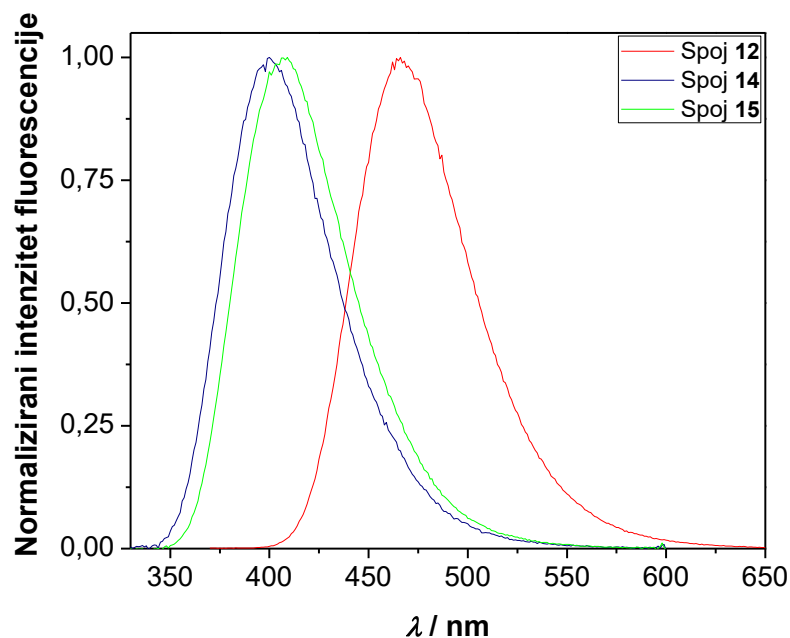
Prilog 8. Emisijski spektri spoja **15** ($c_{\text{spoj}} = 3,30 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9) ($c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima pufera i 25°C ($\lambda_{\text{exc}} = 380 \text{ nm}$, lijevo) i ovisnost intenziteta fluorescencije o pH vrijednosti pufera ($\lambda = 560 \text{ nm}$, desno).



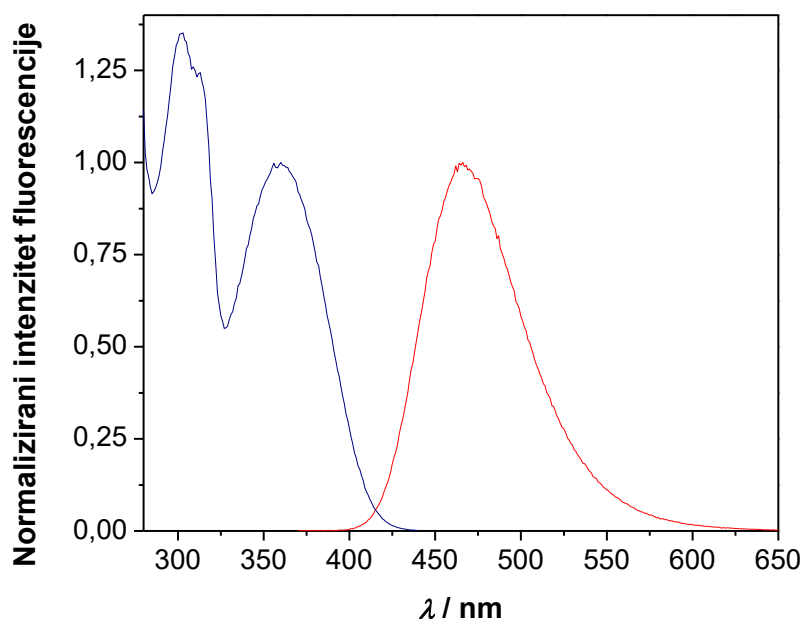
Prilog 9. Apsorpcijski spektri spoja **15** ($c_{\text{spoj}} = 3,30 \times 10^{-5} \text{ mol dm}^{-3}$) u $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (1:9) ($c_{\text{pufer}} = 0,05 \text{ mol dm}^{-3}$) pri različitim pH vrijednostima pufera i 25°C (lijevo) i ovisnost apsorbancije o pH vrijednosti pufera ($\lambda = 560 \text{ nm}$, desno).



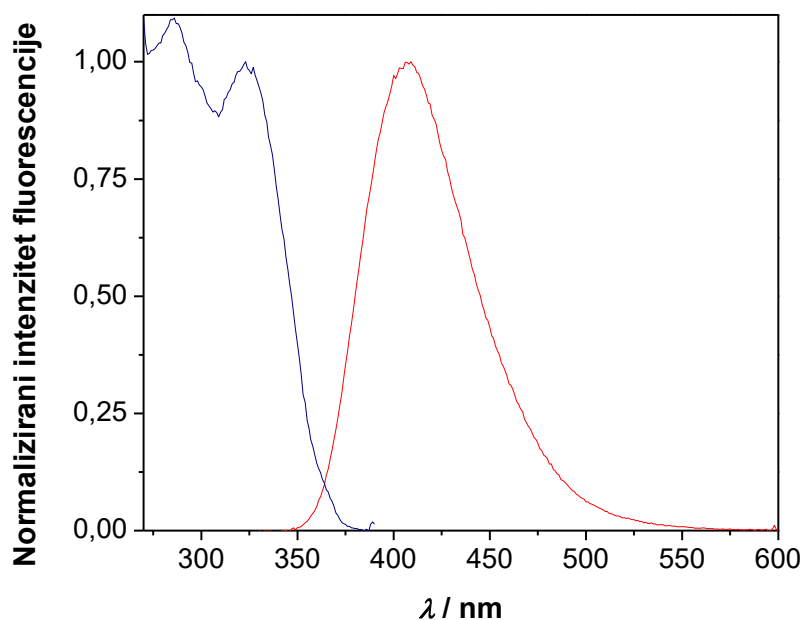
Prilog 10. Normalizirani emisijski spektri spojeva **12** ($\lambda_{\text{exc}} = 360 \text{ nm}$), **14** ($\lambda_{\text{exc}} = 310 \text{ nm}$) i **15** ($\lambda_{\text{exc}} = 310 \text{ nm}$) u CH_3CN pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$.



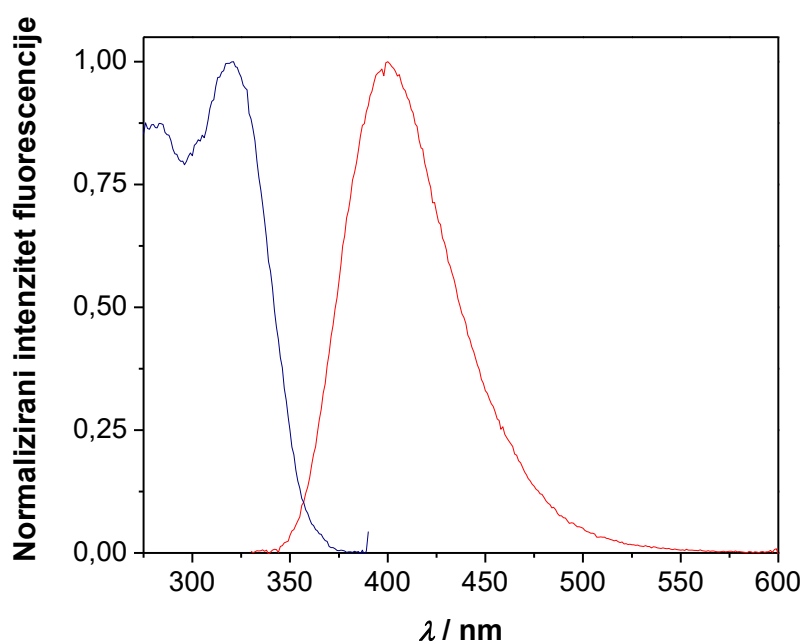
Prilog 11. Normalizirani emisijski (crvena linija, $\lambda_{\text{exc}} = 360 \text{ nm}$) i ekscitacijski spektar spoja **12** (plava linija, $\lambda_{\text{em}} = 470 \text{ nm}$) u CH_3CN pri $25 \text{ }^\circ\text{C}$.



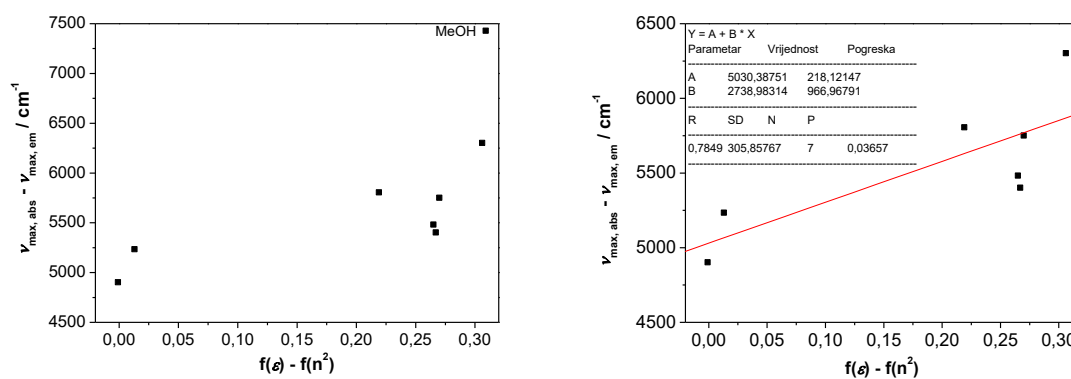
Prilog 12. Normalizirani emisijski (crvena linija, $\lambda_{\text{exc}} = 310 \text{ nm}$) i ekscitacijski spektar spoja 14 (plava linija, $\lambda_{\text{em}} = 400 \text{ nm}$) u CH_3CN pri 25°C .



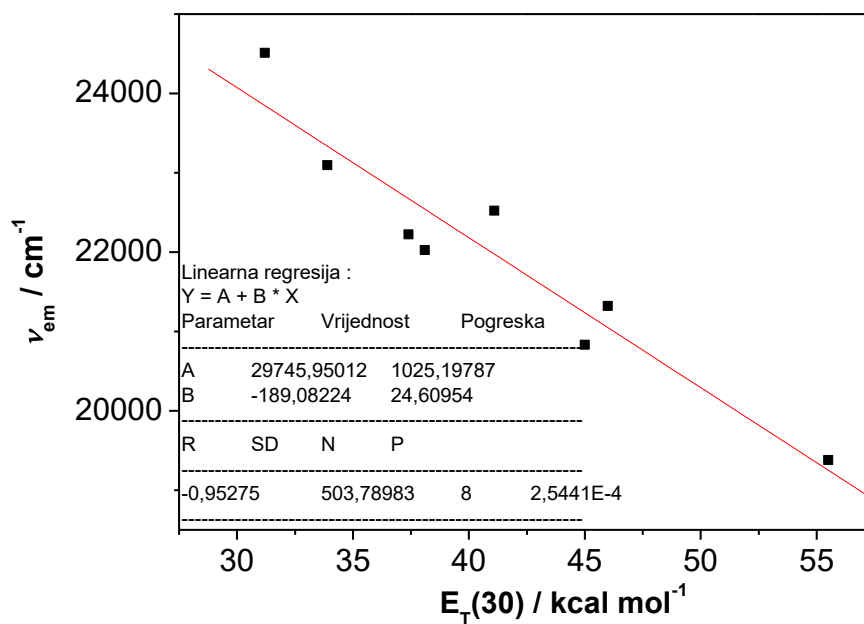
Prilog 13. Normalizirani emisijski (crvena linija, $\lambda_{\text{exc}} = 310 \text{ nm}$) i ekscitacijski spektar spoja 15 (plava linija, $\lambda_{\text{em}} = 400 \text{ nm}$) u CH_3CN pri 25°C .

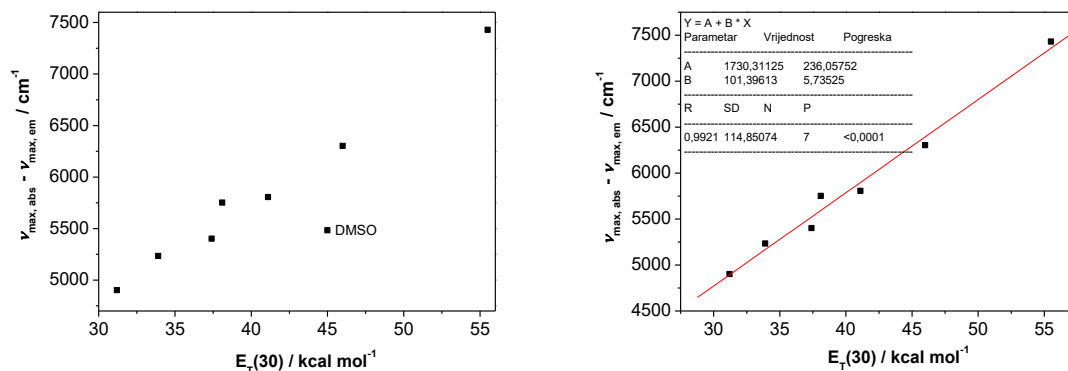


Prilog 14. Ovisnost Stokesovog pomaka o Lippertovom faktoru otapala (desni graf bez MeOH).



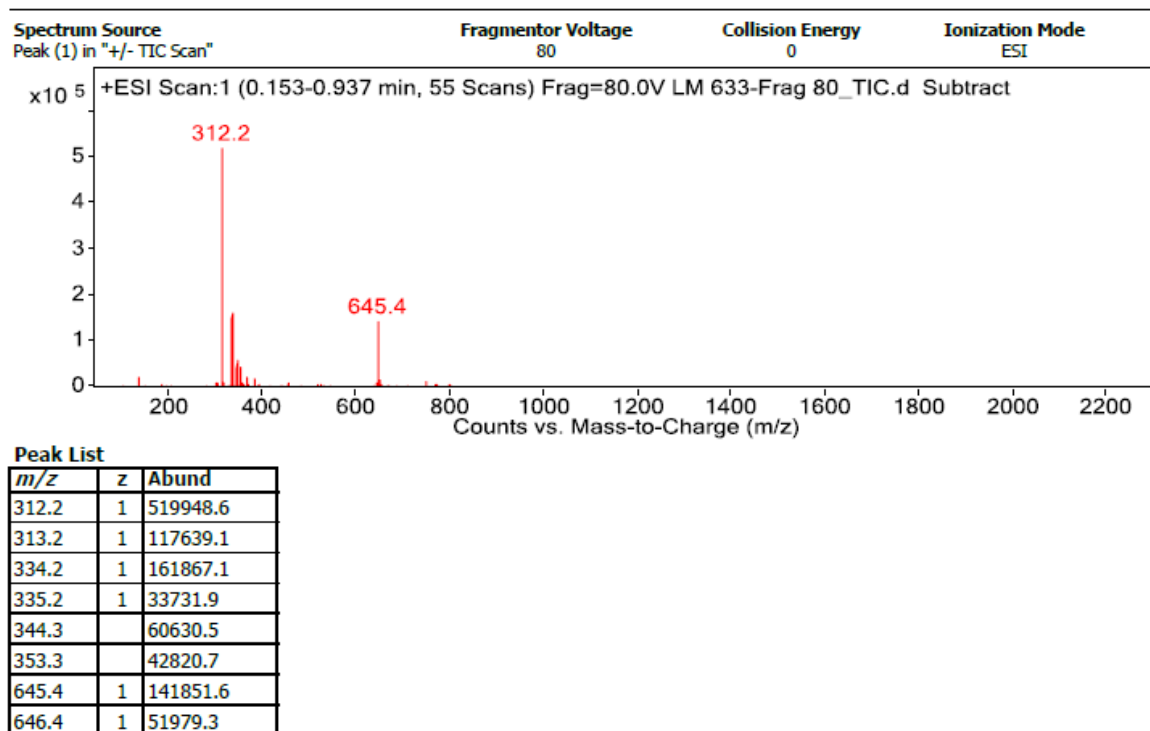
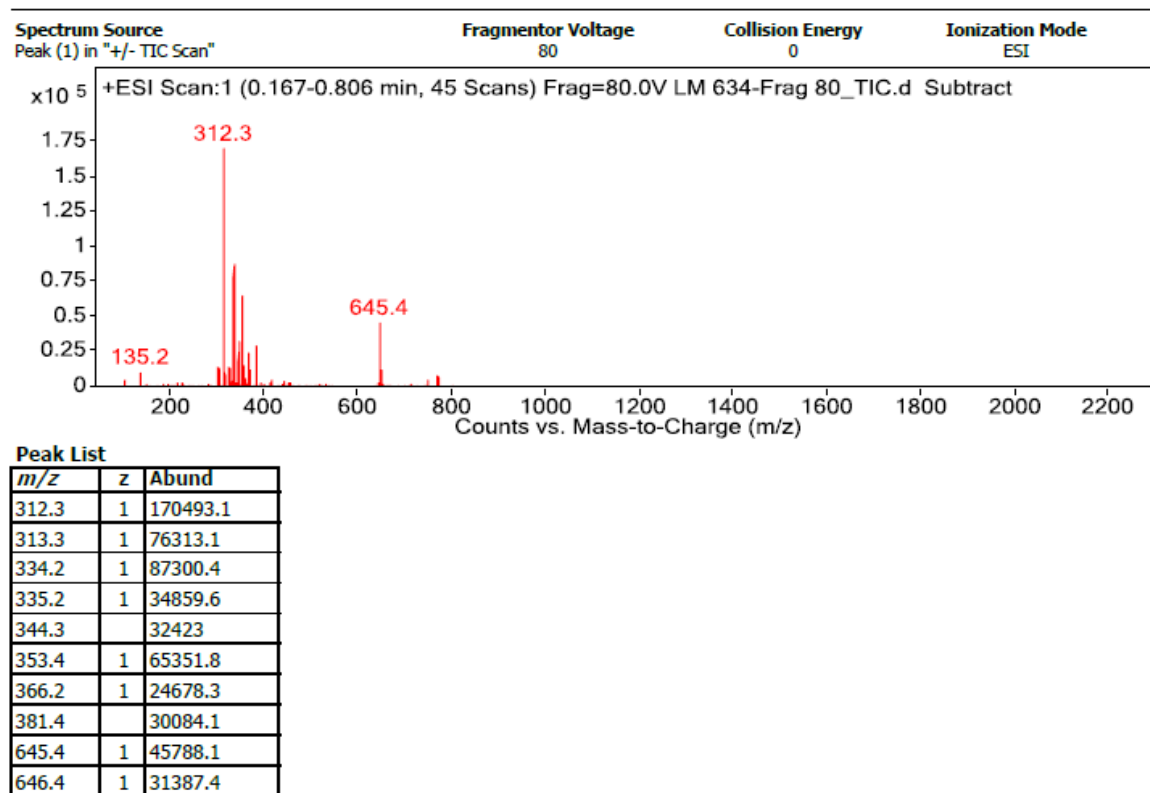
Prilog 15. Ovisnost emisijske energije o parametru $E_T(30)$.



Prilog 16. Ovisnost Stokesovog pomaka o parametru $E_T(30)$ (desni graf bez DMSO).**Prilog 17.** Spektroskopska svojstva spoja 12.

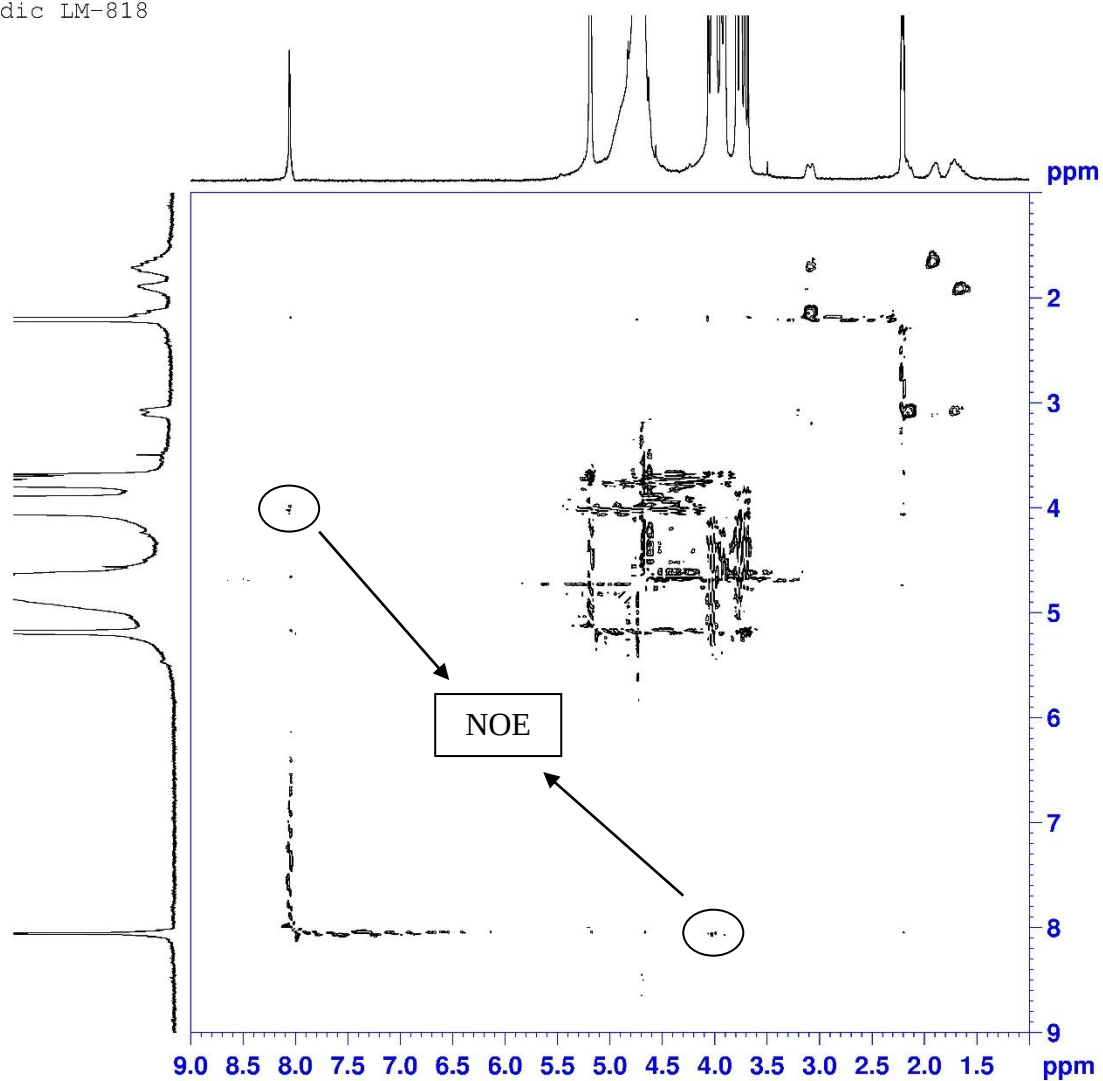
Otapalo	$\lambda_{\text{max, abs}} / \text{nm}^a$	$\lambda_{\text{max, em}} / \text{nm} (\text{cm}^{-1})^b$	Stokesov pomak / cm^{-1}^c	ϵ_R^d	$f(n^2)^e$	Δf^f	$E_T(30)^g$
Cikloheksan	340	408 (24270)	5140	2,023	0,204	-0,001	31,2
Toluen	353	433 (22990)	5340	2,379	0,226	0,013	33,9
CH_2Cl_2	353	444 (22220)	6110	8,93	0,203	0,219	41,1
THF	362	450 (22070)	5550	7,58	0,198	0,267	37,4
EtOAc	360	454 (21930)	5850	6,09	0,185	0,270	38,1
CH_3CN	362	469 (21320)	6300	35,94	0,175	0,306	46,0
MeOH	373	516 (19120)	7690	32,66	0,169	0,309	55,5
DMSO	380	480 (20490)	5830	46,45	0,221	0,265	45,0

^a Valna duljina maksimuma apsorpcijskog spektra.^b Valna duljina maksimuma emisijskog spektra.^c $(\lambda_{\text{max, abs}})^{-1} - (\lambda_{\text{max, em}})^{-1}$.^d Relativna dielektrična permitivnost otapala.^e Faktor polarizabilnosti otapala ovisan o indeksu loma n ($f(n^2) = (n^2 - 1)/(2n^2 + 1)$).^f Lippertov faktor ($\Delta f = f(\epsilon) - f(n^2) = \frac{\epsilon-1}{2\epsilon+1} - \frac{(n^2-1)}{(2n^2+1)}$).^g Reichardtov faktor polarnosti otapala.

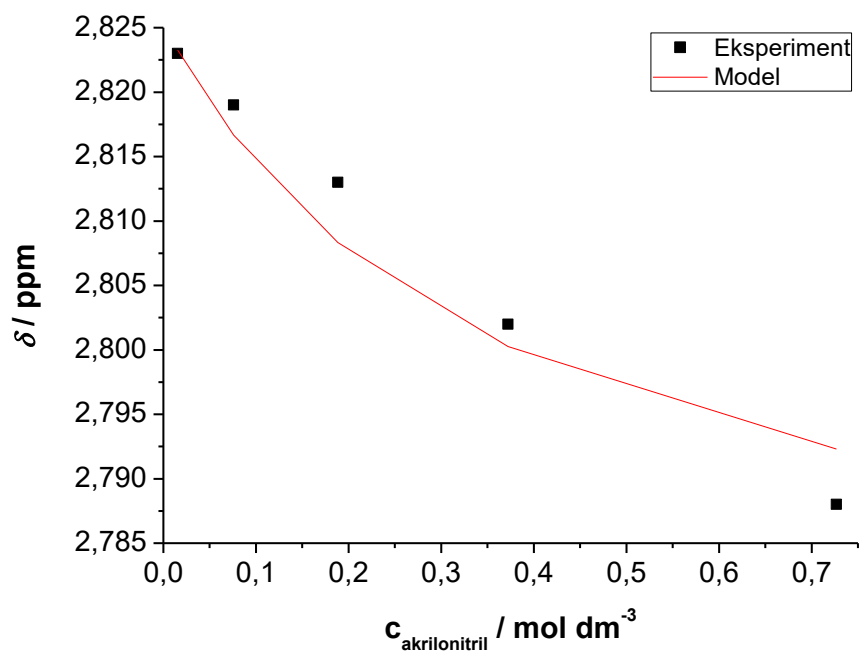
Prilog 18. MS spektar spoja **14** (produkt fotokemije spoja **9** u CH₃CN-H₂O (3:1)).**Prilog 19.** MS spektar spoja **14** (produkt fotokemije spoja **9** u CH₃CN-D₂O (3:1)).

Prilog 20. NOESY ($\text{CD}_3\text{CN-D}_2\text{O}$ (3:7), 300 MHz) spektar kompleksa **17**@ β -CD.

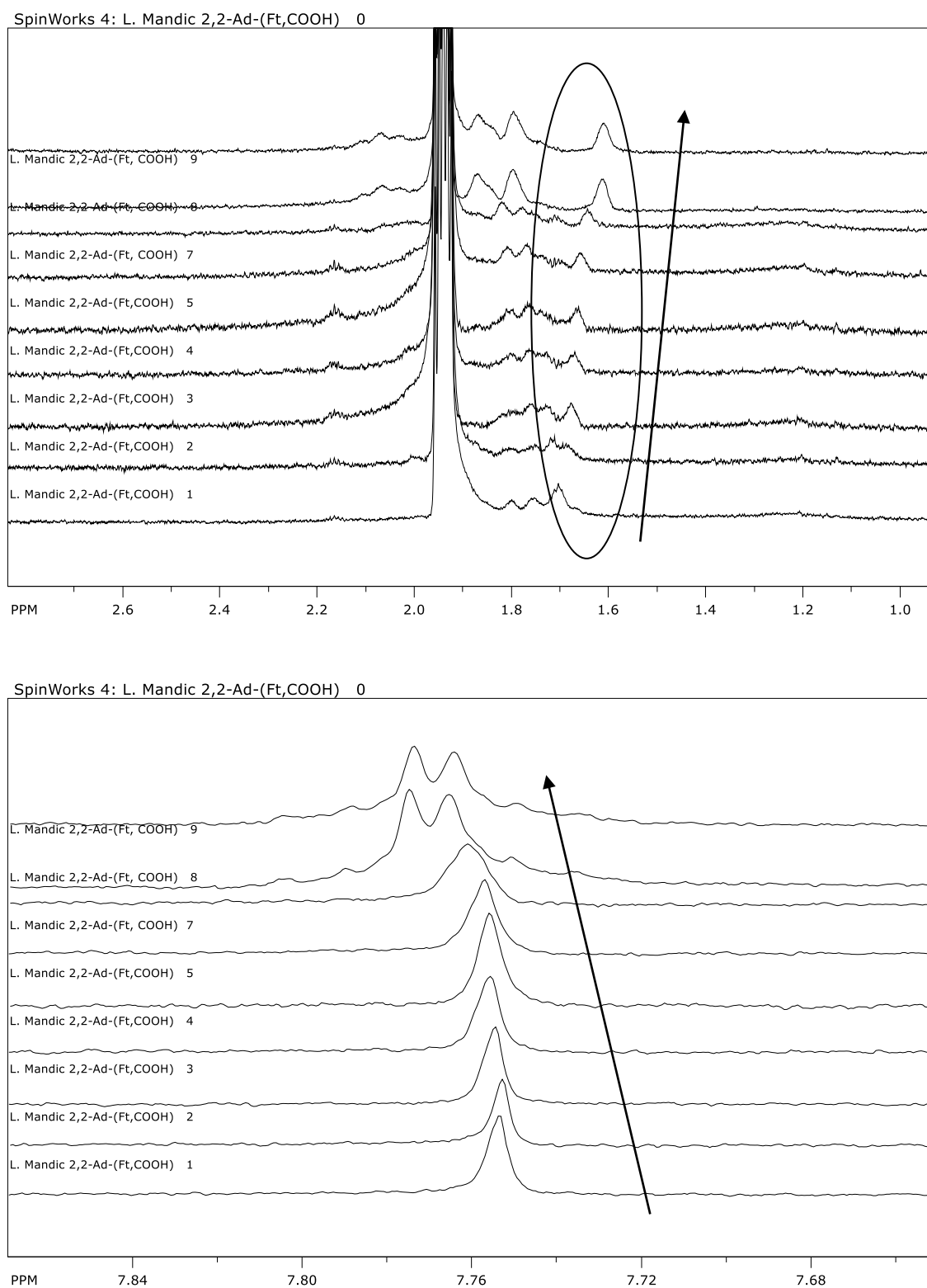
Mandić LM-818



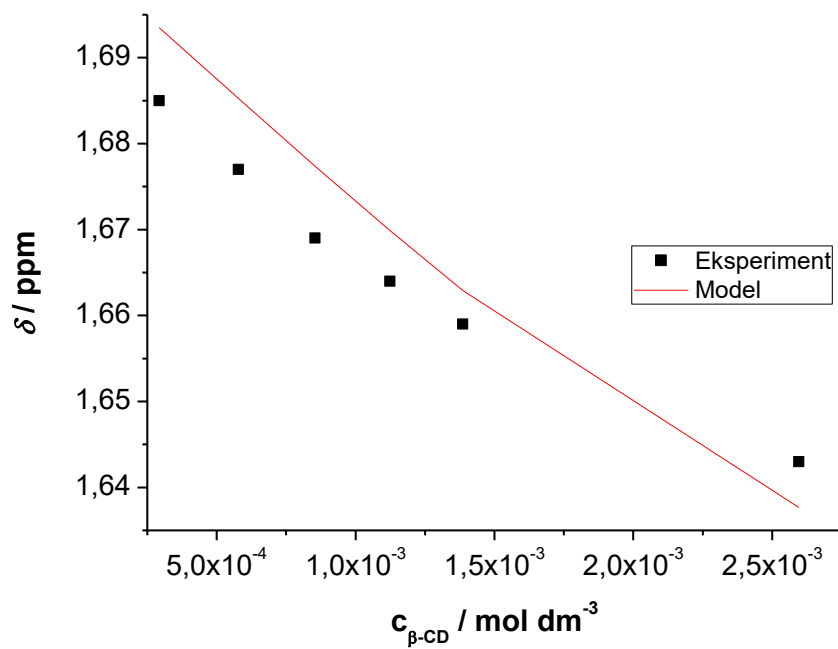
Prilog 21. Ovisnost kemijskog pomaka protona spoja **17** o koncentraciji akrilonitrila (promatrani cikloheksanski protoni).



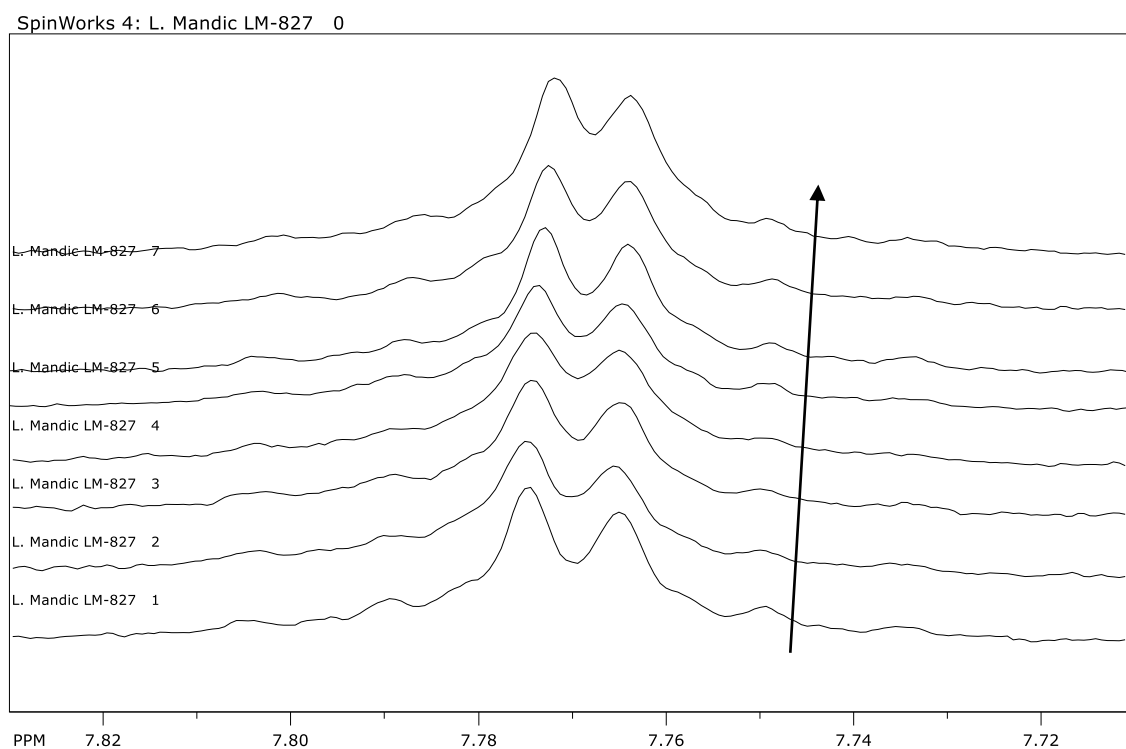
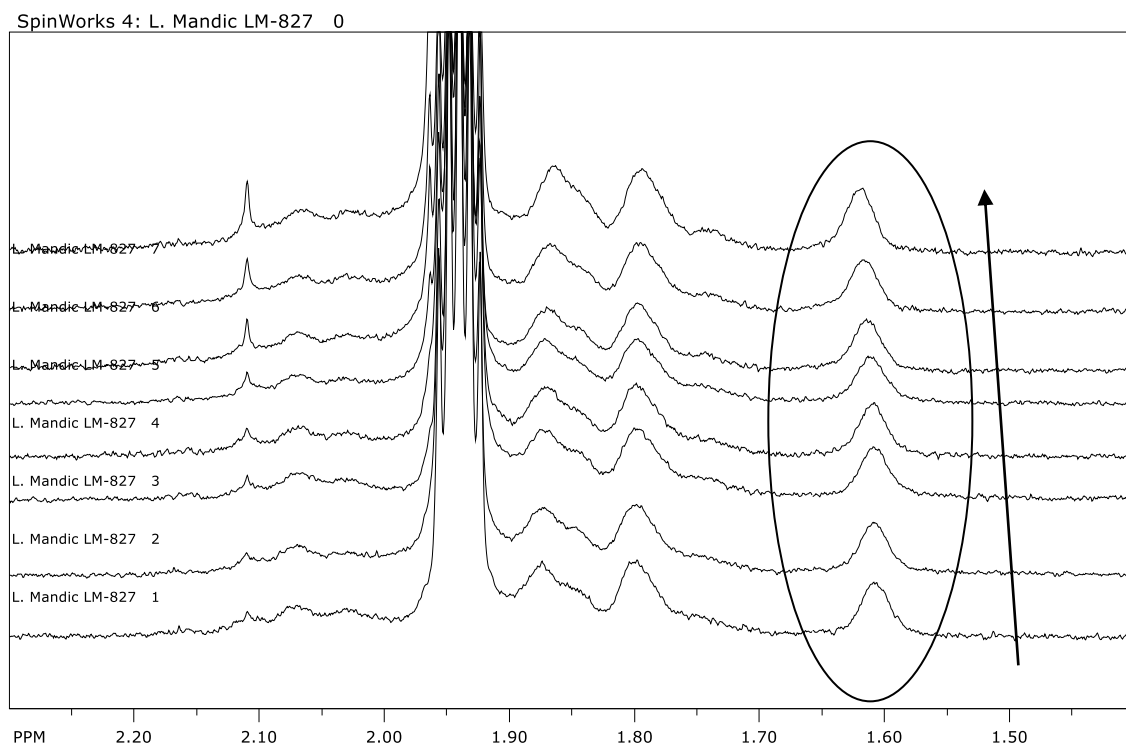
Prilog 22. Promjena signala protona na položaju 6 adamantanskog kostura (gore) i protona ftalimidnog prstena (dolje) tijekom ^1H NMR titracije spoja **4** s β -CD.



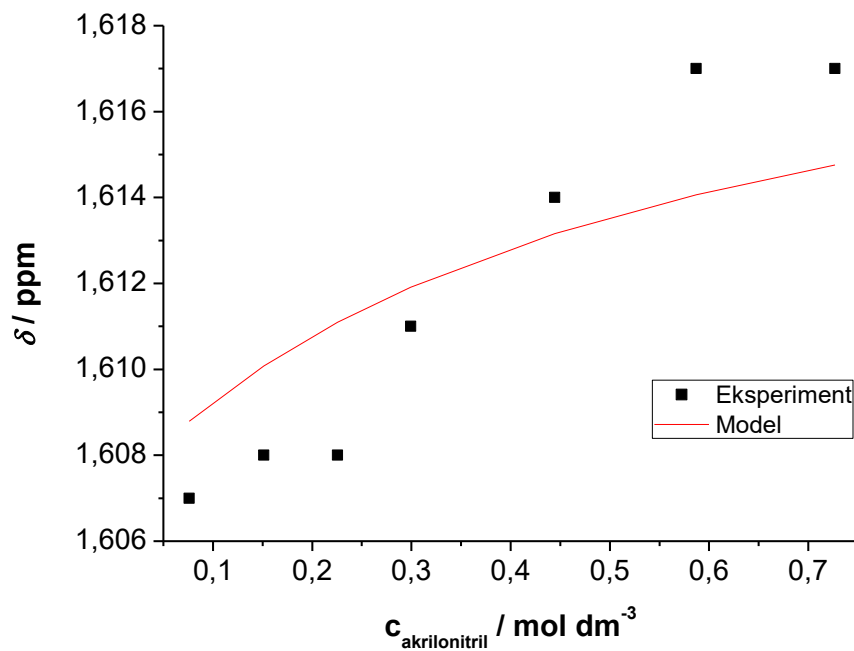
Prilog 23. Ovisnost kemijskog pomaka protona spoja **4** o koncentraciji β -CD (promatrani adamantanski protoni).



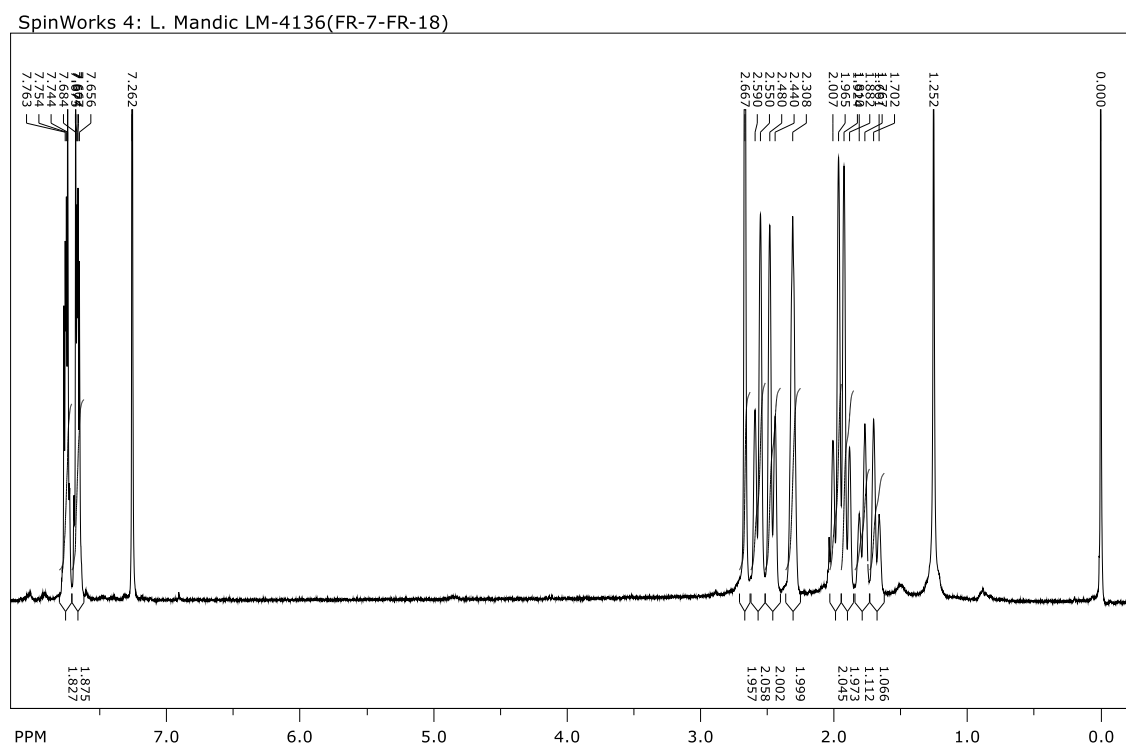
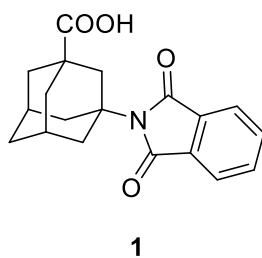
Prilog 24. Promjena signala protona na položaju 6 adamantanskog kostura (gore) protona ftalimidnog prstena (dolje) tijekom ^1H NMR titracije kompleksa **4**@ β -CD s akrilonitrilom.



Prilog 25. Ovisnost kemijskog pomaka protona spoja **4** o koncentraciji akrilonitrila (promatrani adamantanski protoni).

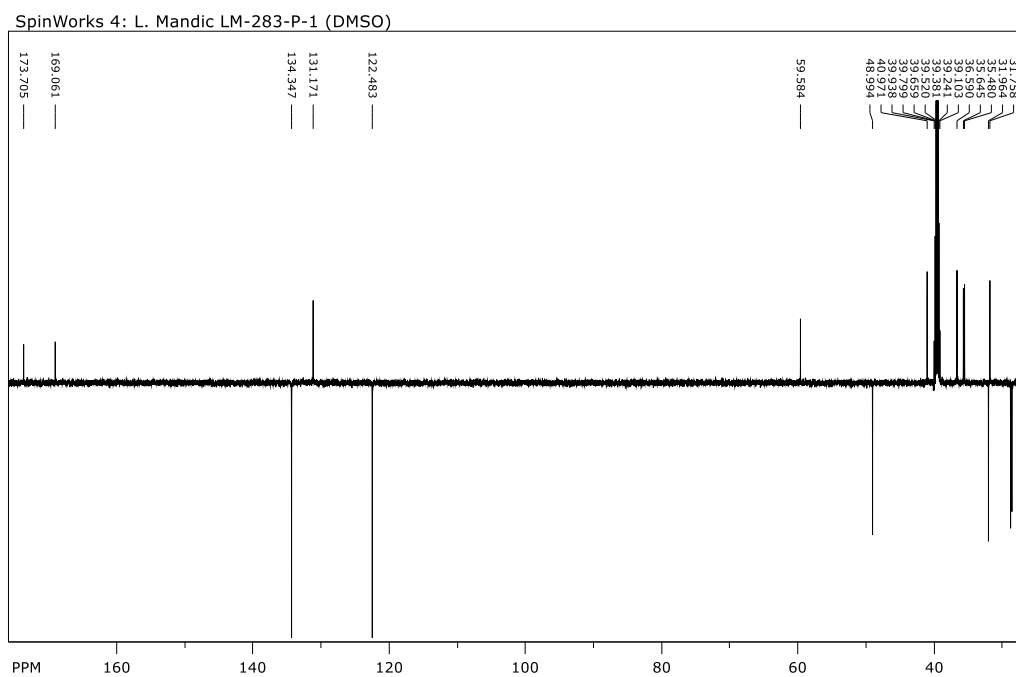
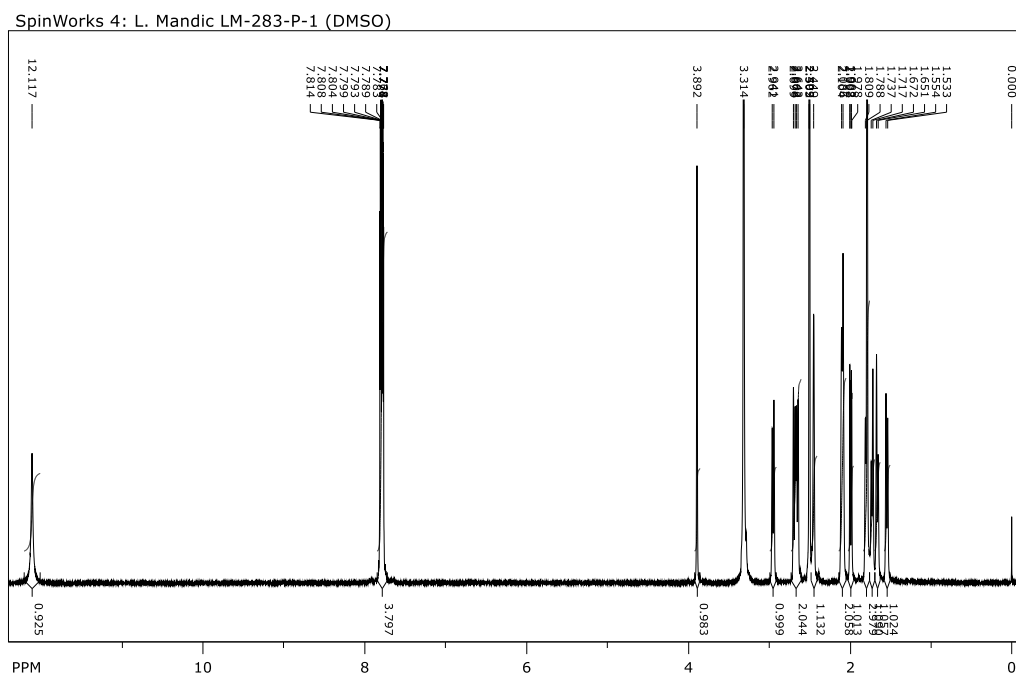


Prilog 26. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) NMR spektar spoja **1**.

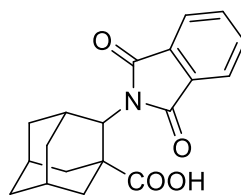




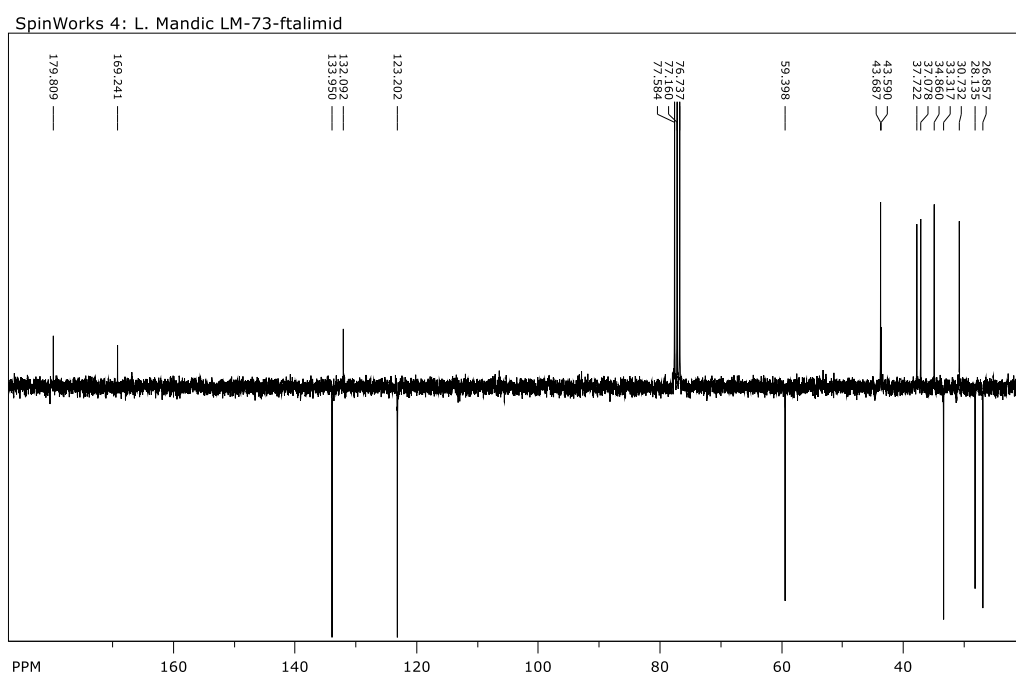
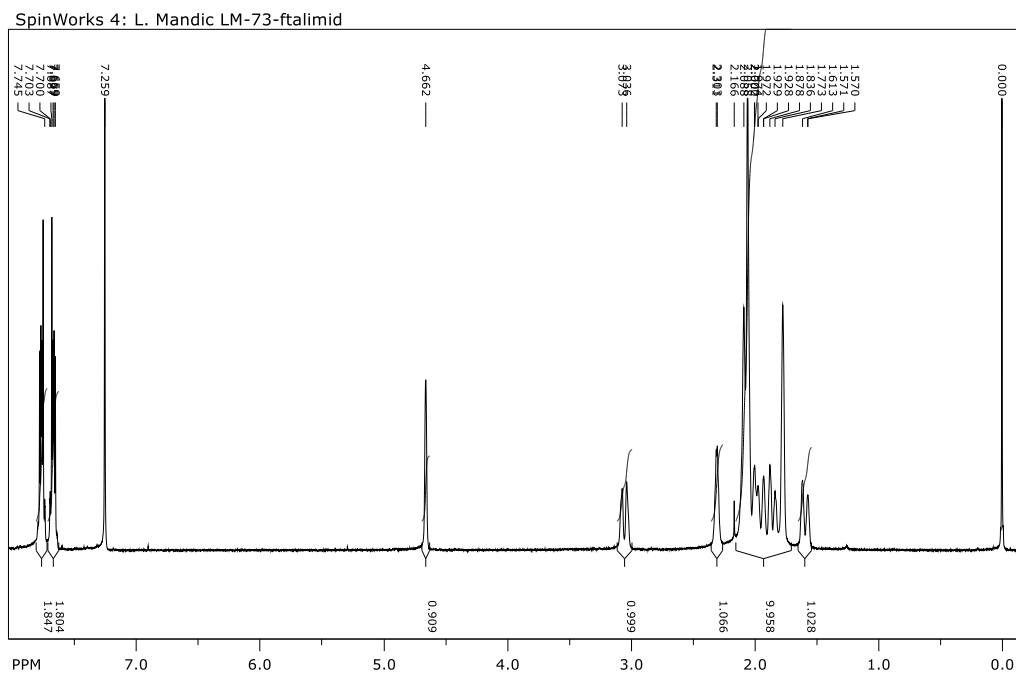
2



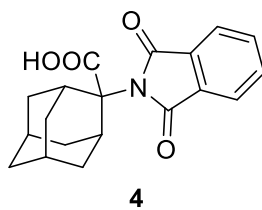
Prilog 28. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **3**.



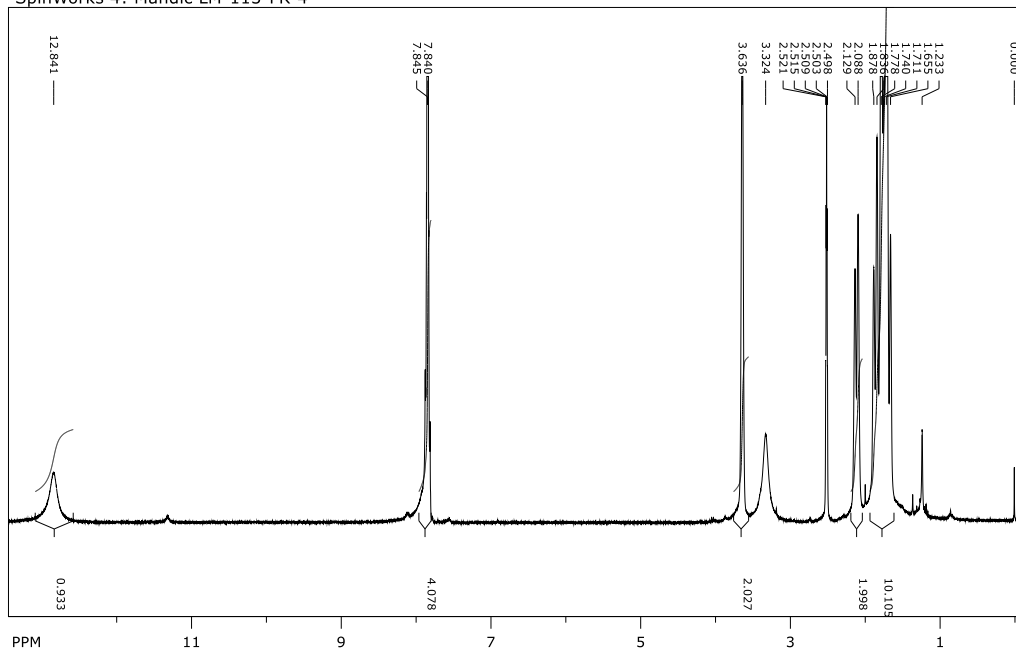
3



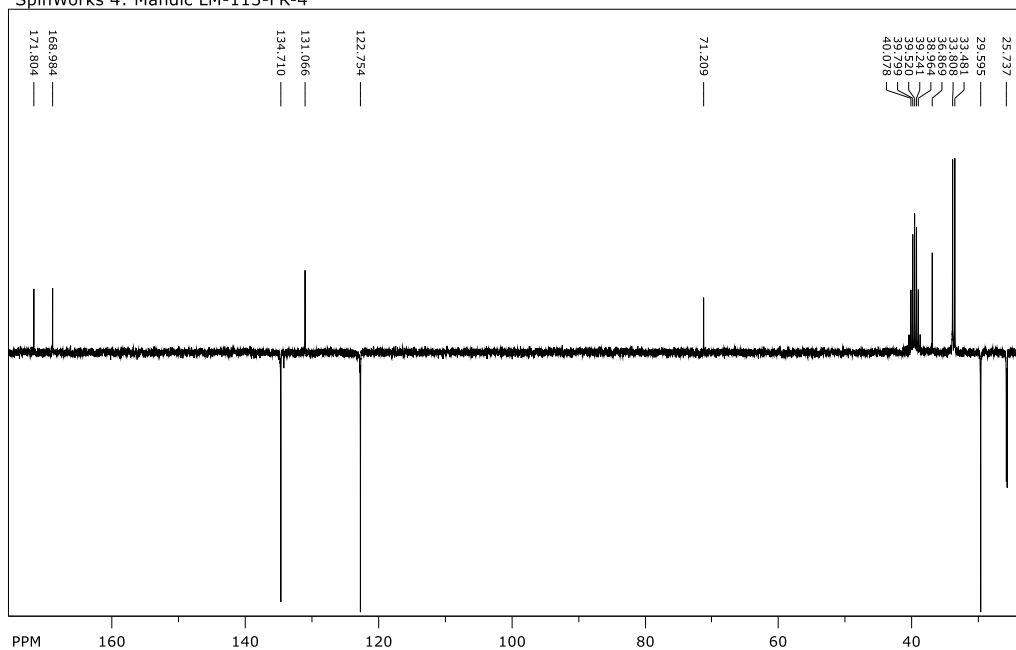
Prilog 29. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **4**.



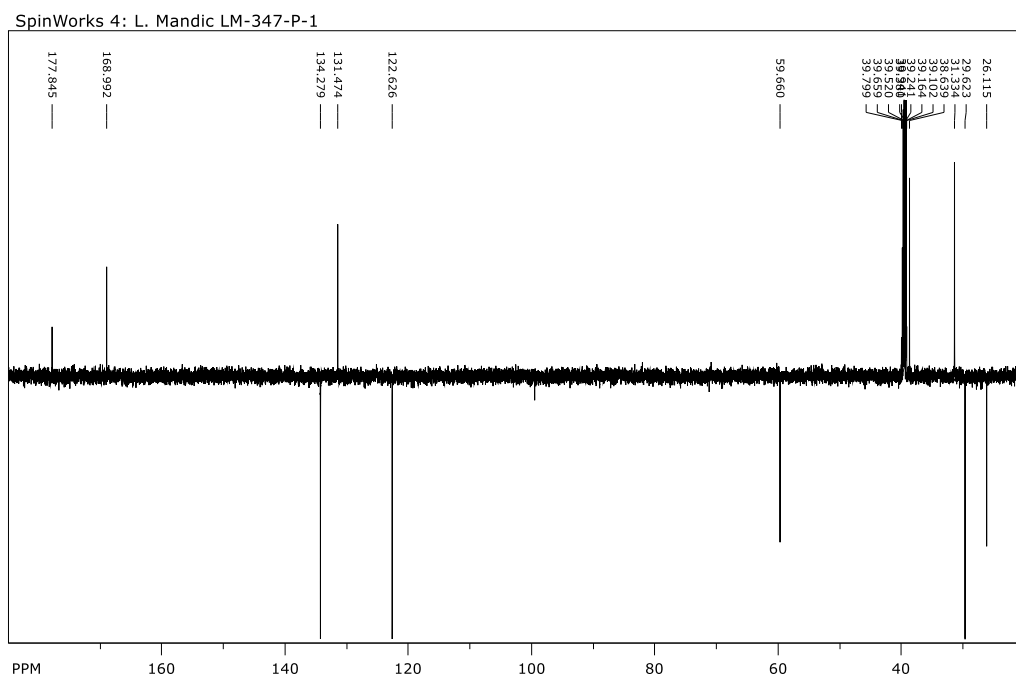
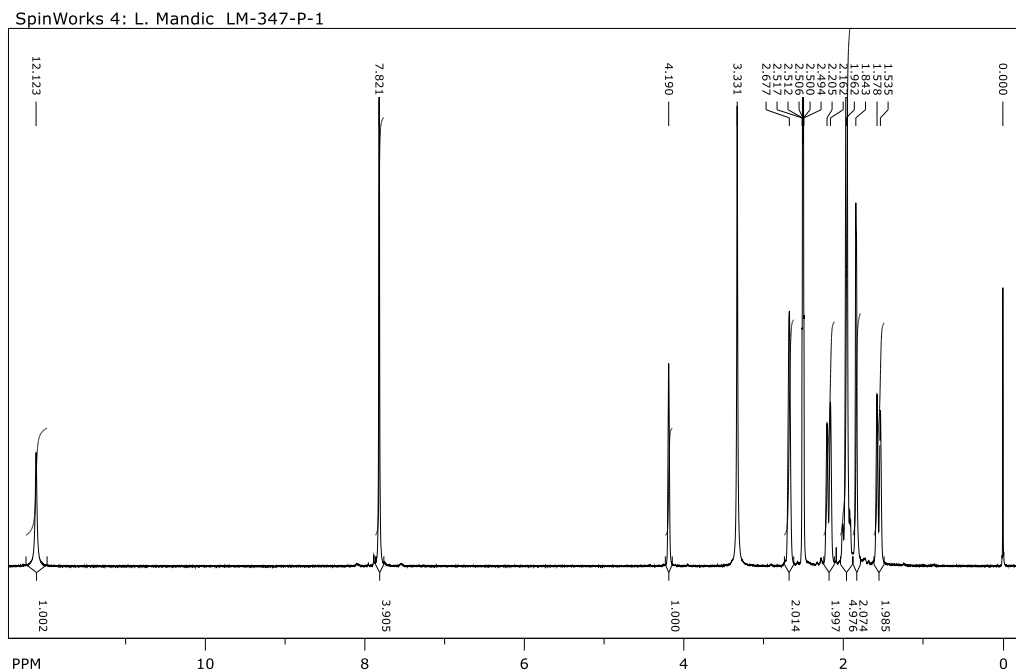
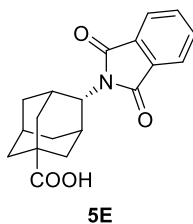
SpinWorks 4: Mandic LM-113-FR-4



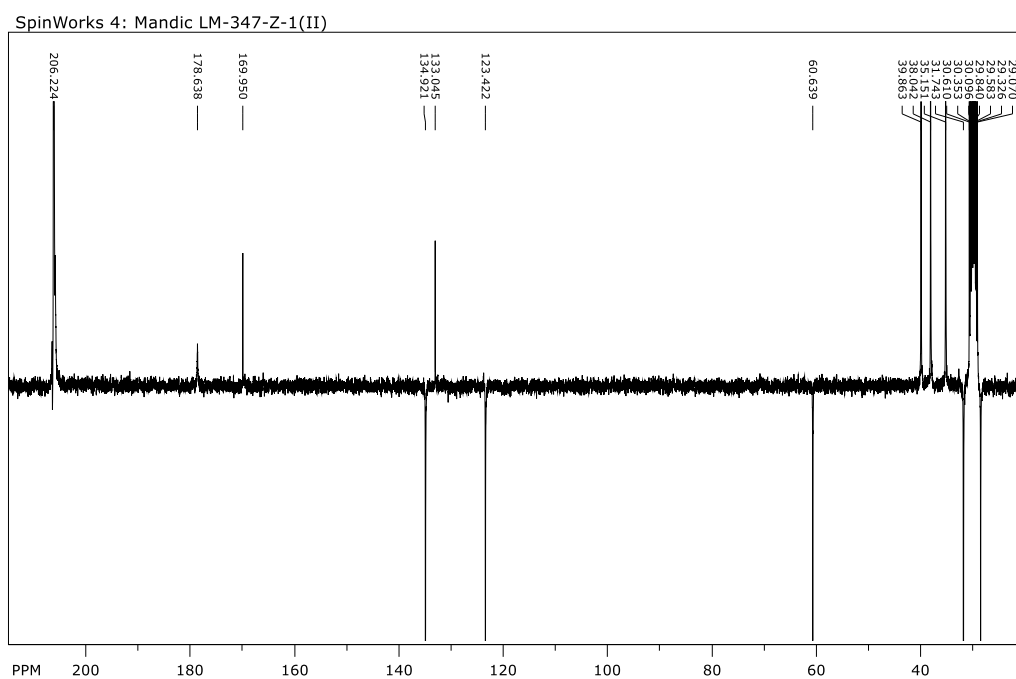
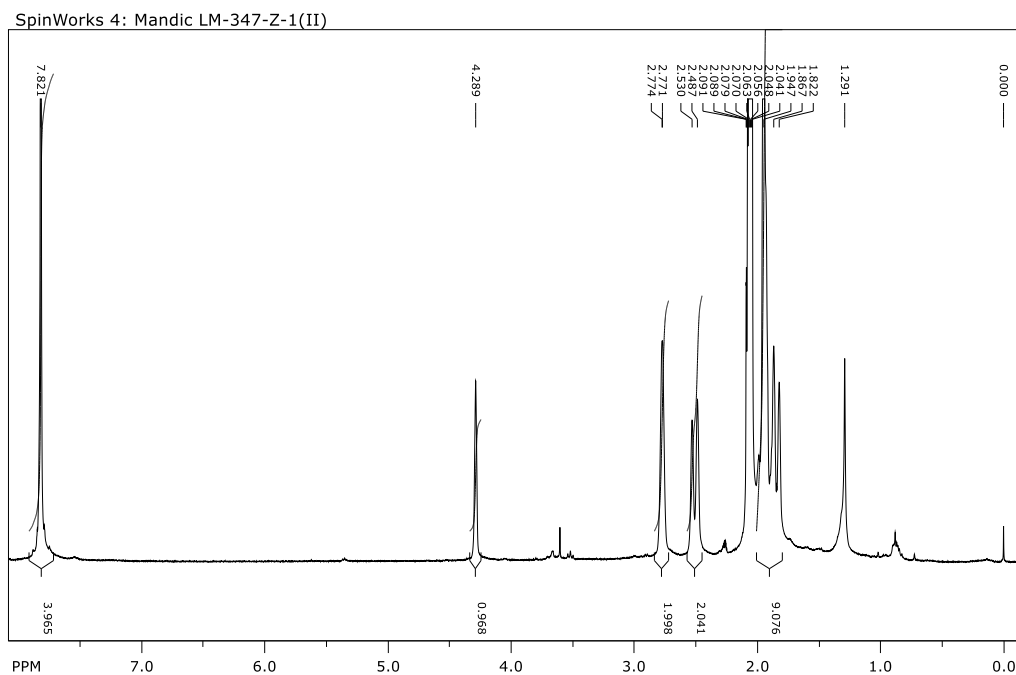
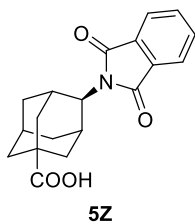
SpinWorks 4: Mandic LM-113-FR-4



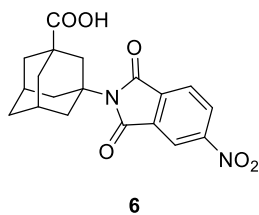
Prilog 30. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz) NMR spektri spoja **5E**.



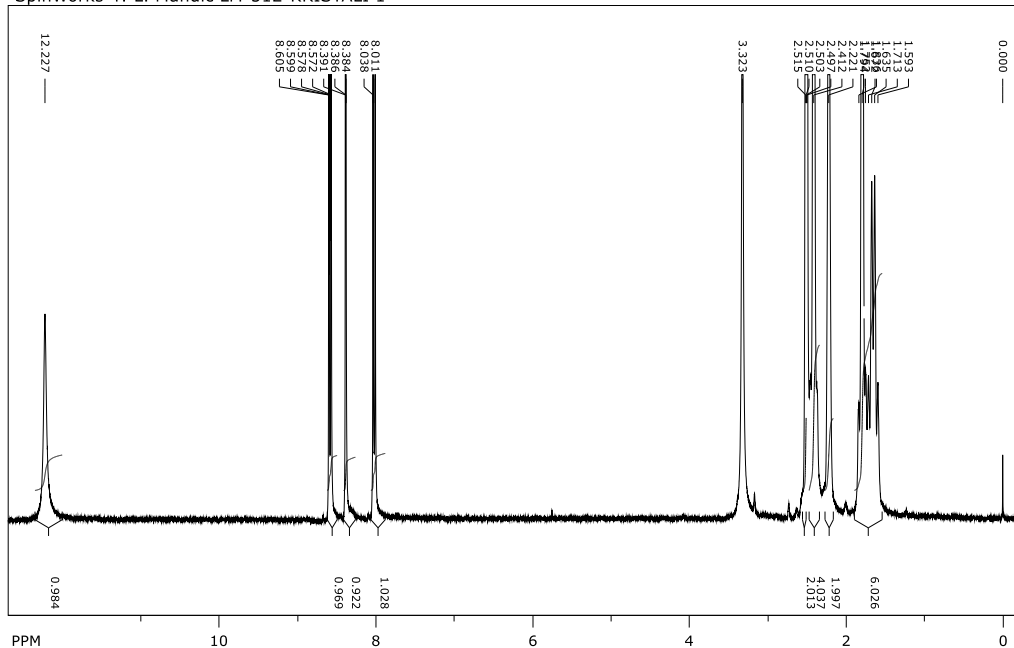
Prilog 31. ^1H (acetone- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (acetone- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **5Z**.



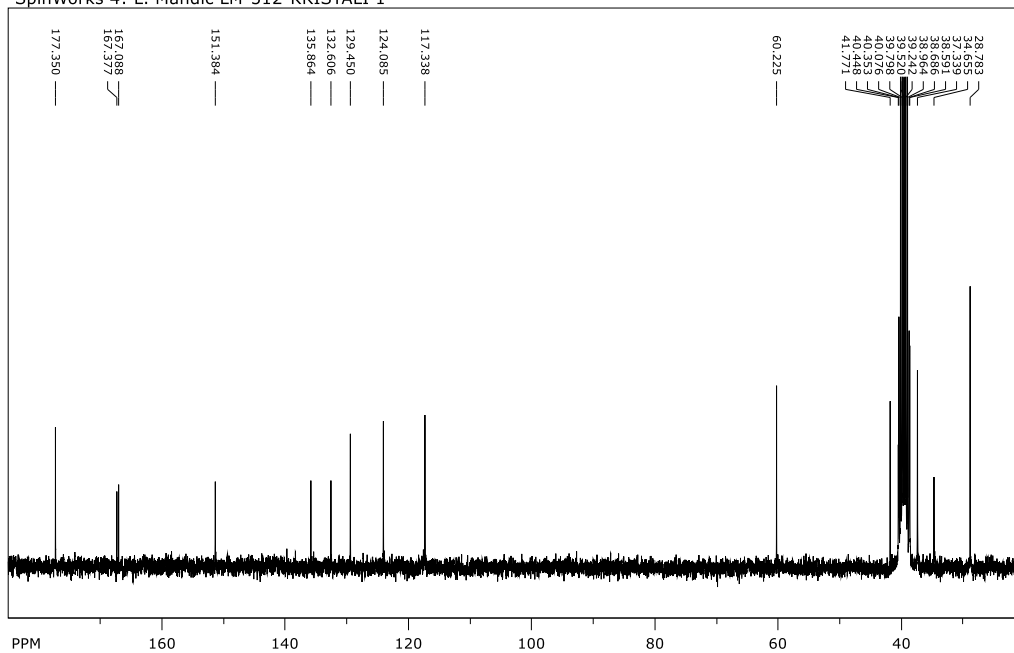
Prilog 32. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja 6.

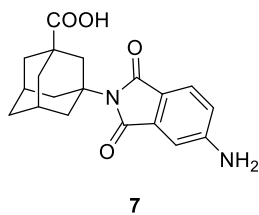


SpinWorks 4: L. Mandic LM-512-KRISTALI 1

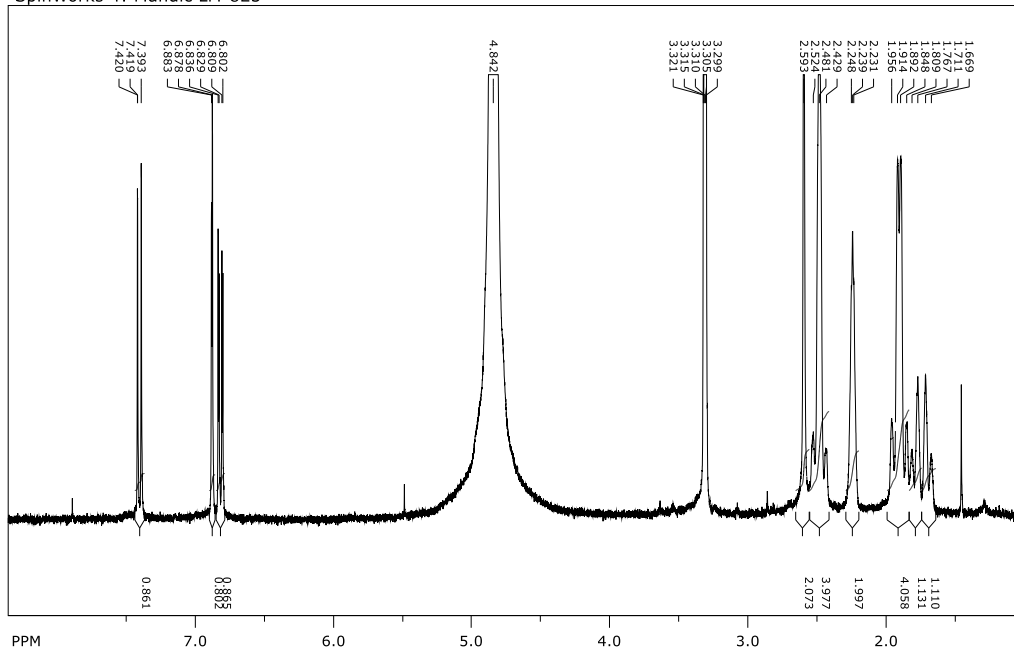


SpinWorks 4: L. Mandic LM-512-KRISTALI 1

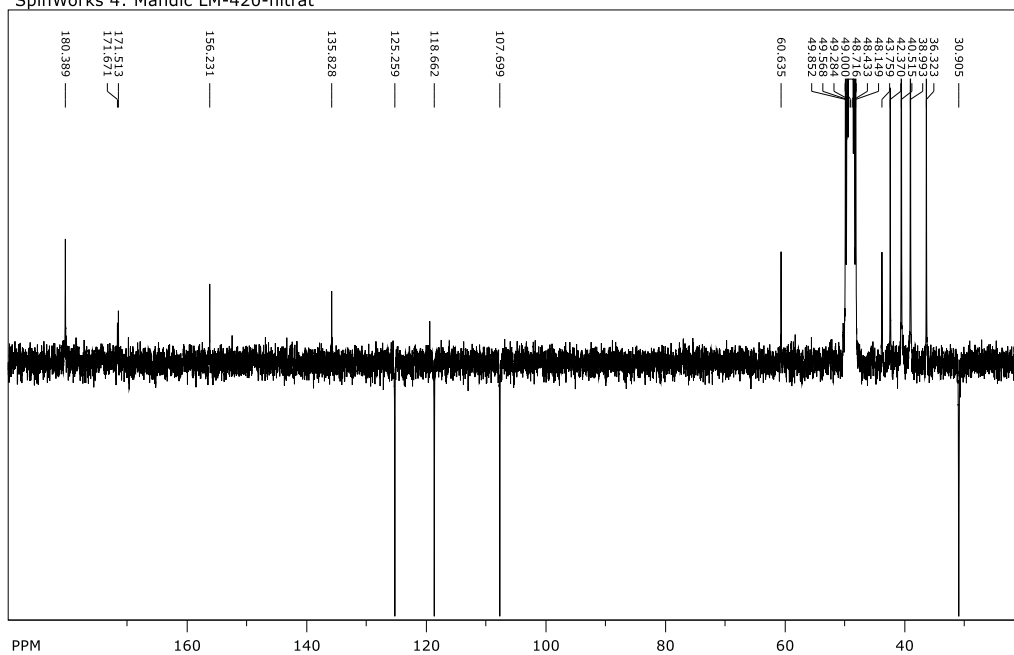


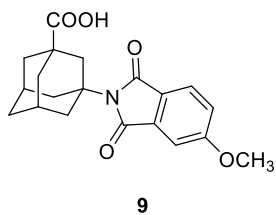
Prilog 33. ^1H (CD_3OD , 300 MHz) i ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) NMR spektri spoja 7.

SpinWorks 4: Mandic LM-823

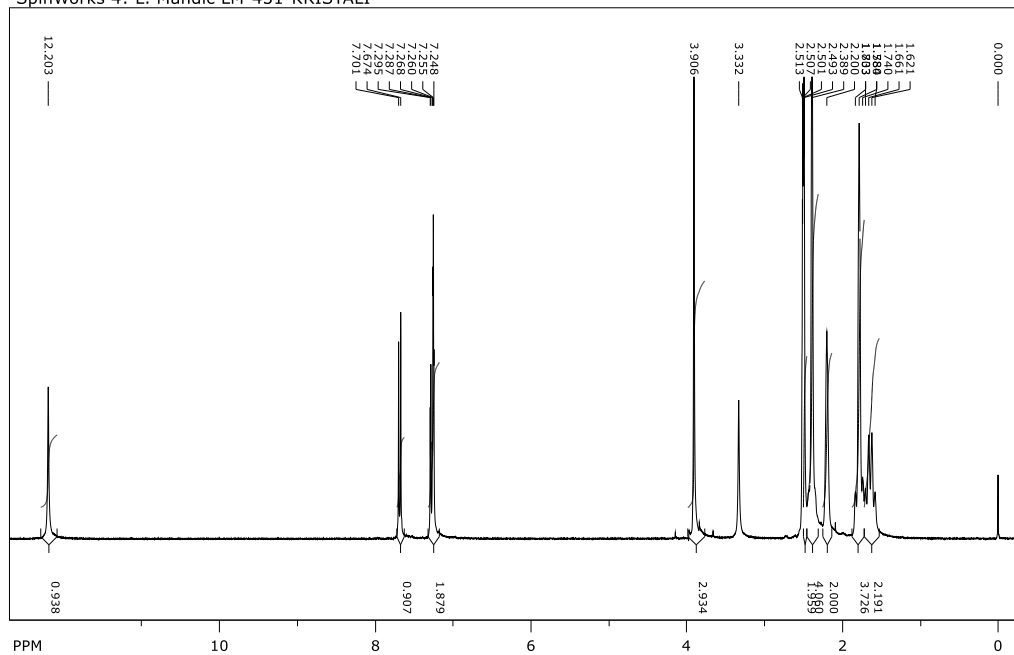


SpinWorks 4: Mandic LM-420-filtrat

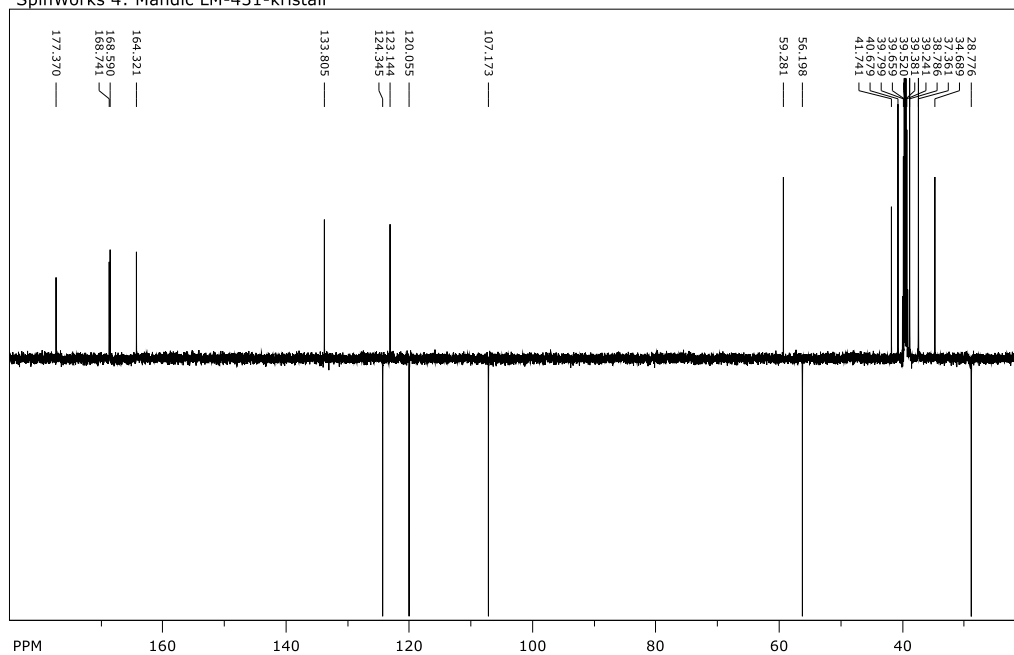


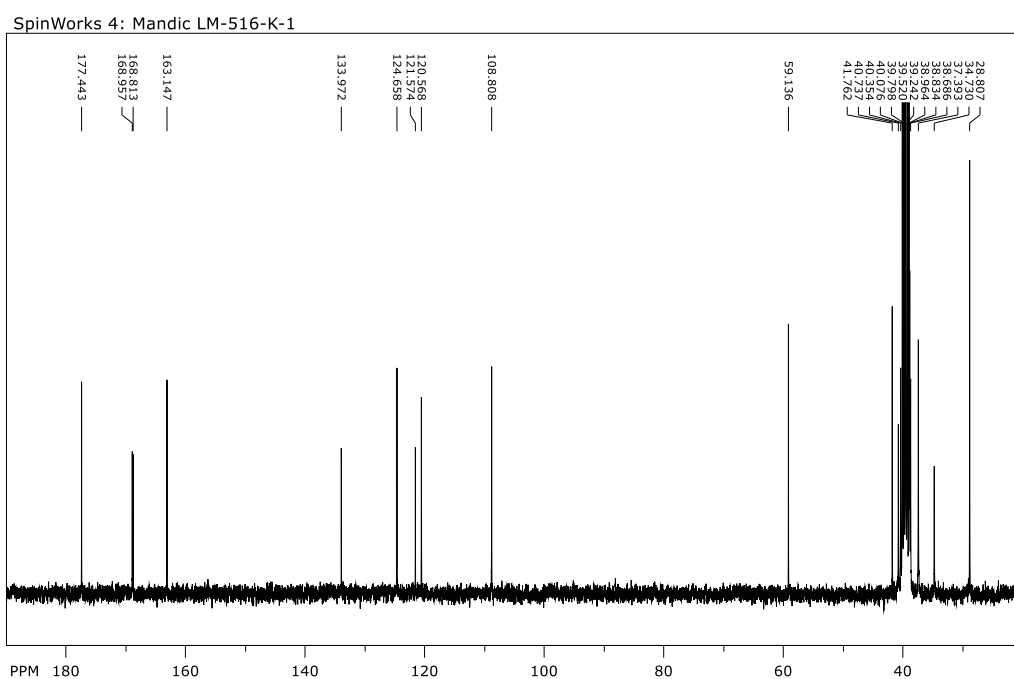
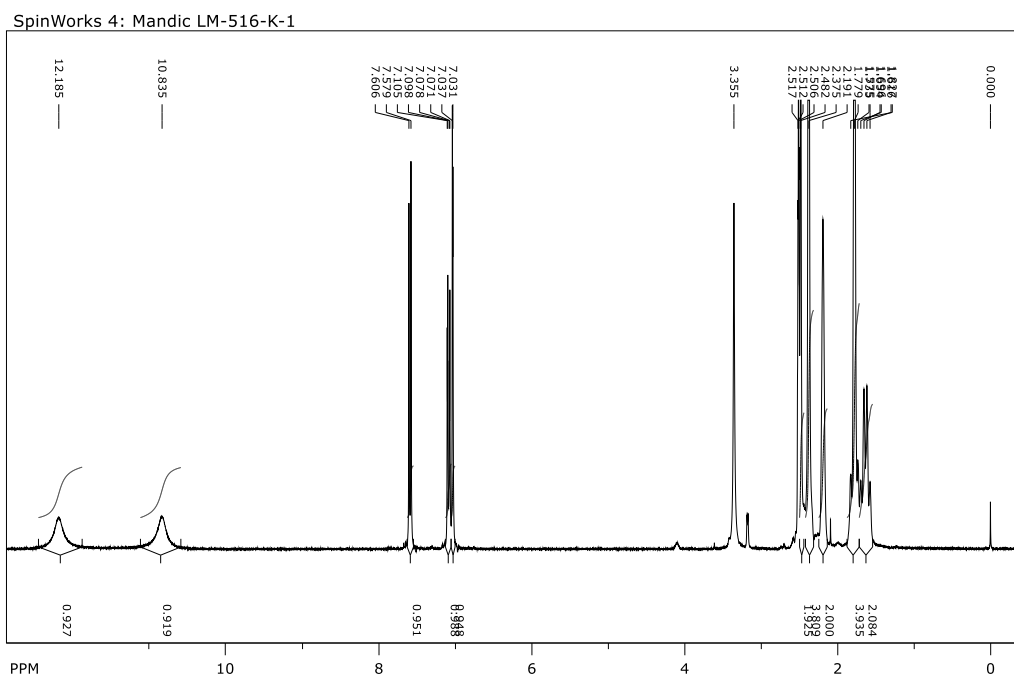
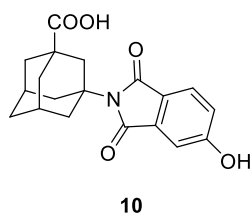
Prilog 35. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz) NMR spektri spoja **9**.

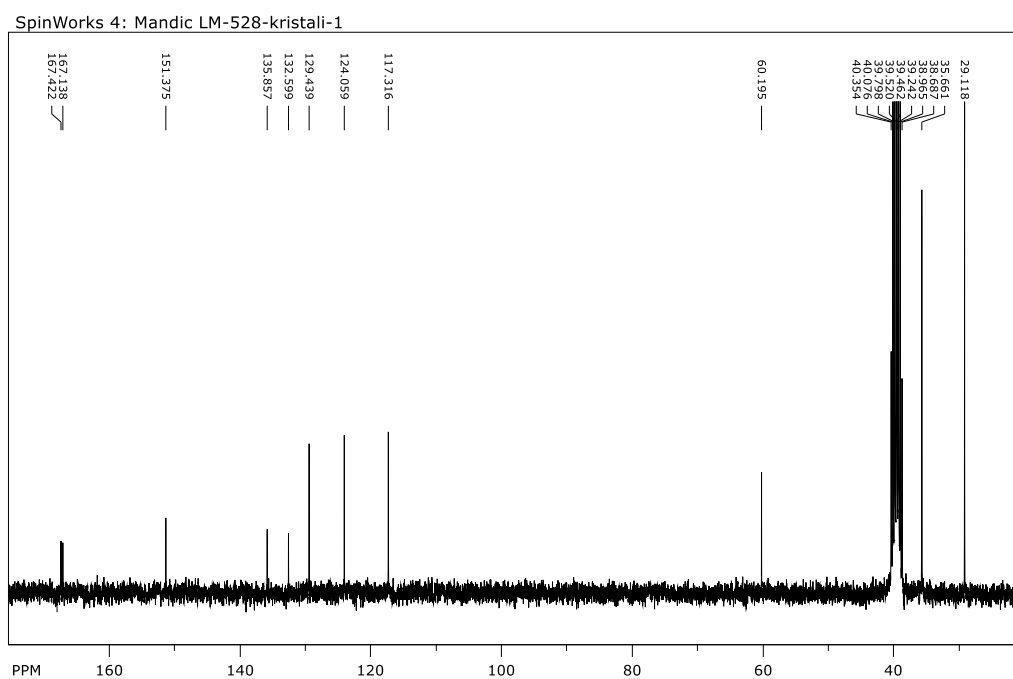
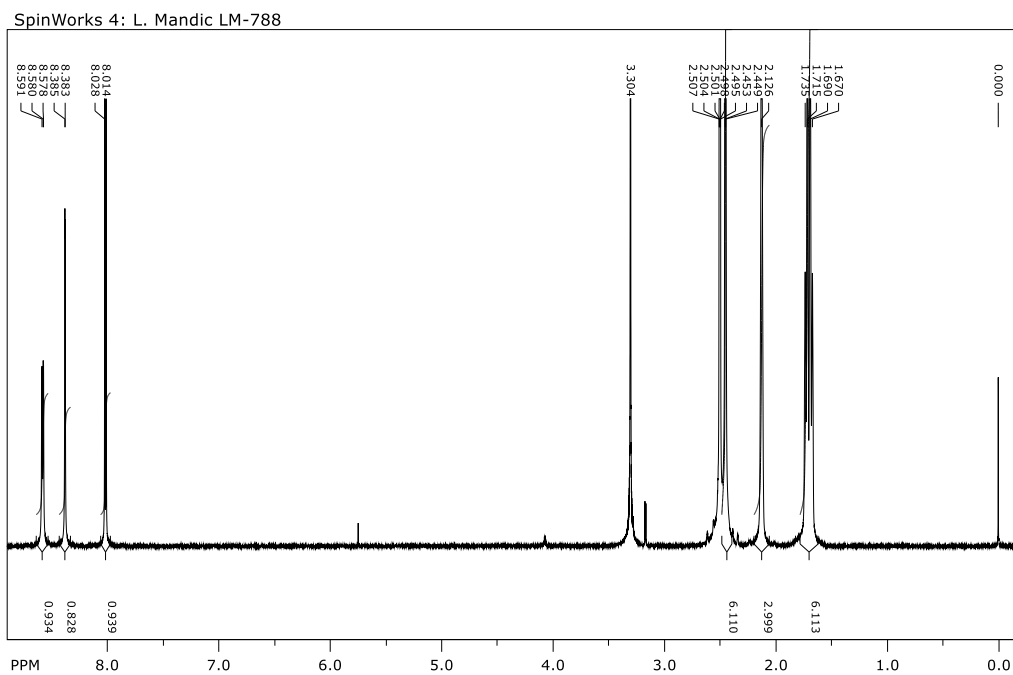
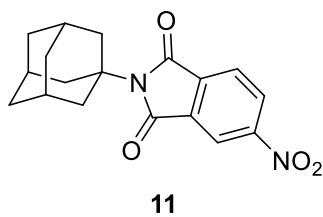
SpinWorks 4: L. Mandic LM-431-KRISTALI



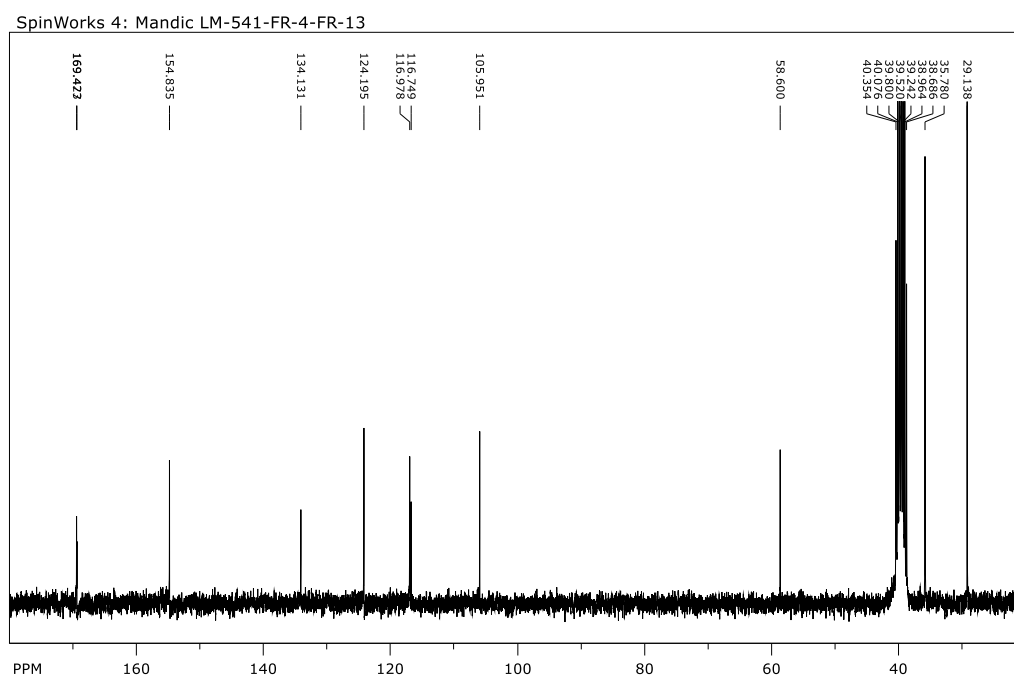
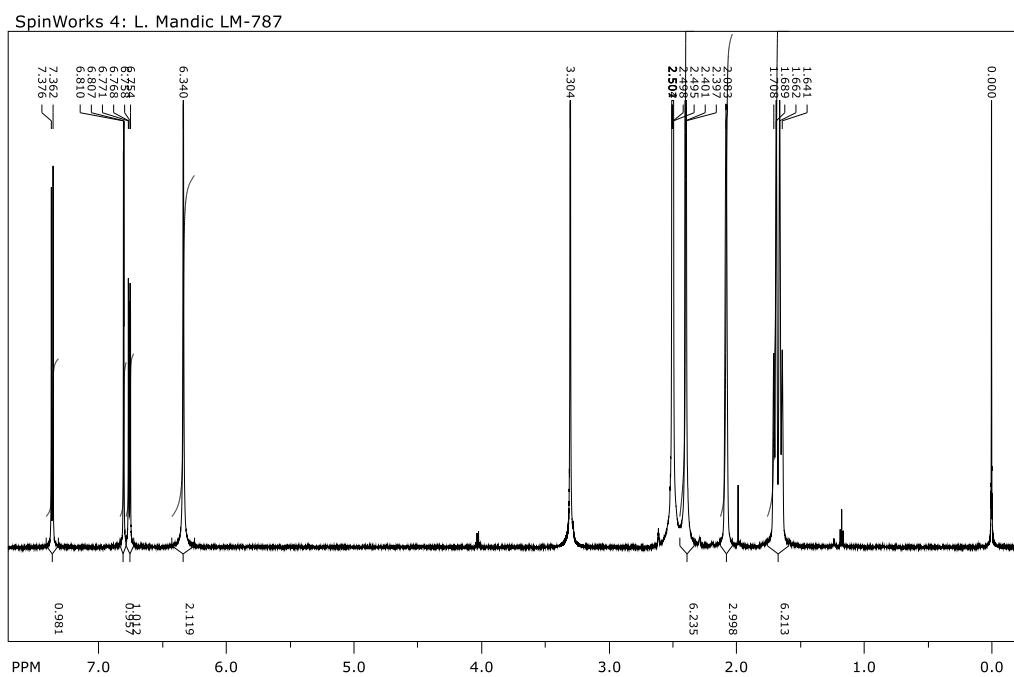
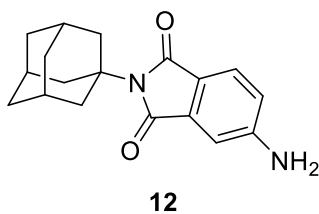
SpinWorks 4: Mandic LM-431-kristali



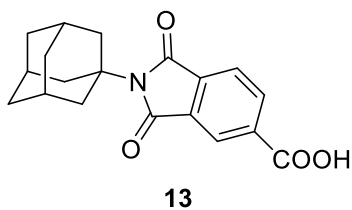
Prilog 36. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **10**.

Prilog 37. ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **11**.

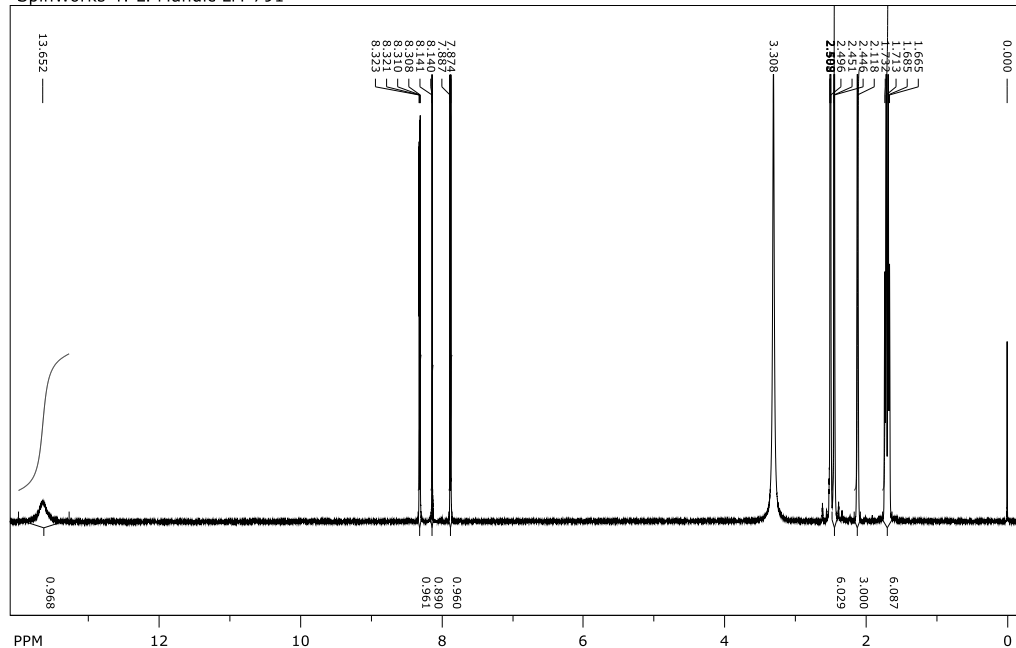
Prilog 38. ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **12**.



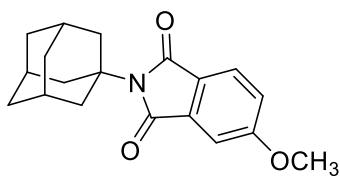
Prilog 39. ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz) NMR spektri spoja **13**.



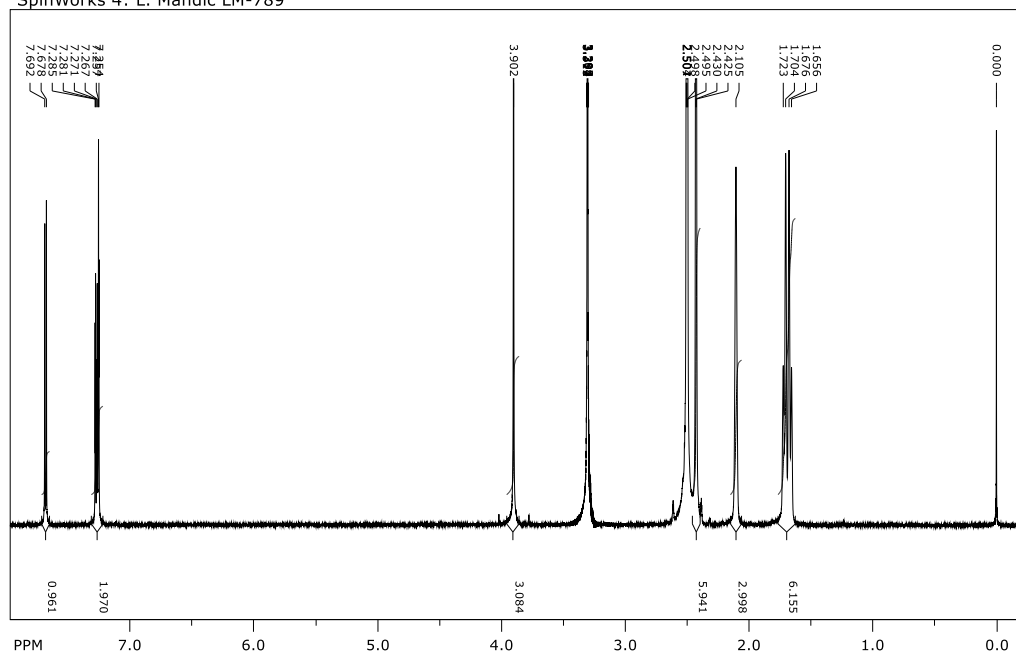
SpinWorks 4: L. Mandic LM-791



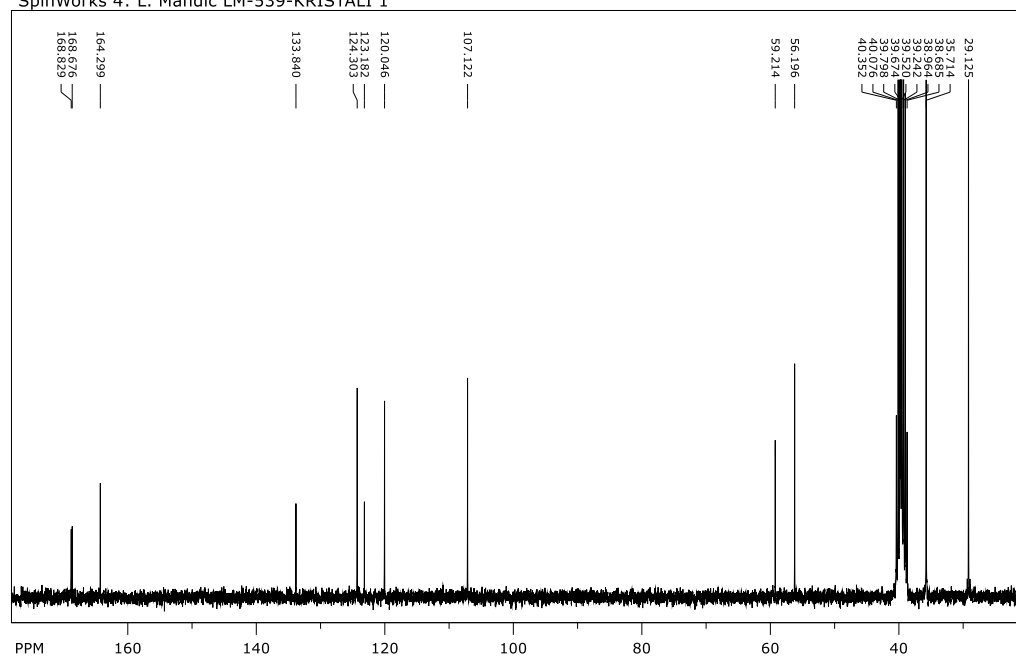
Prilog 40. ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **14**.



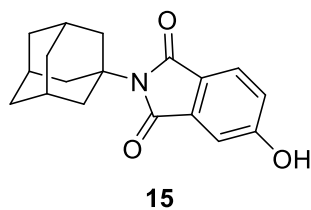
SpinWorks 4: L. Mandic LM-789



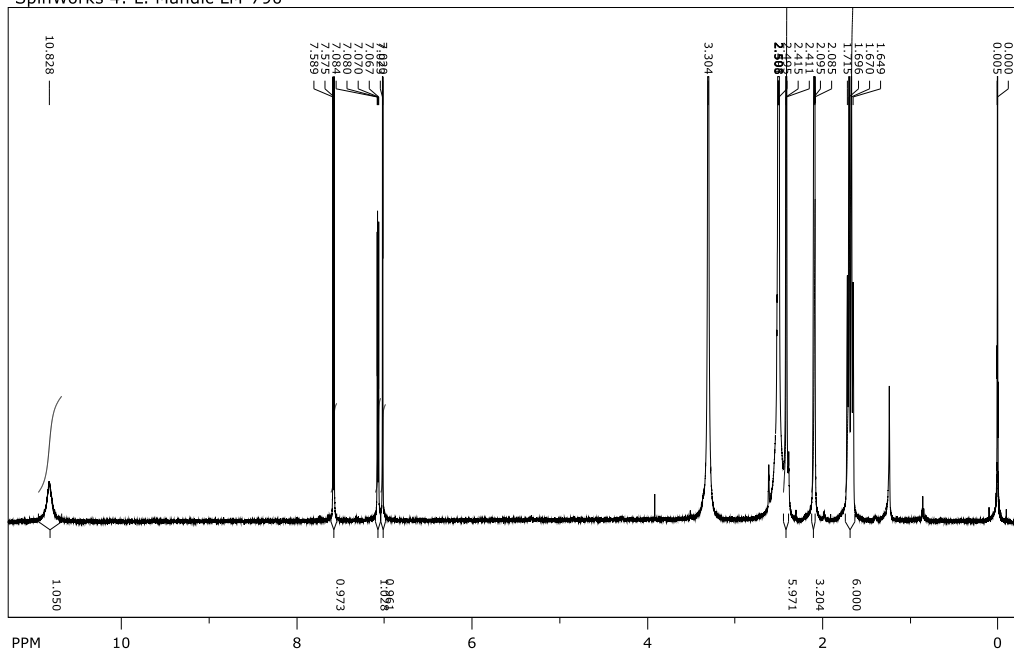
SpinWorks 4: L. Mandic LM-539-KRISTALI 1



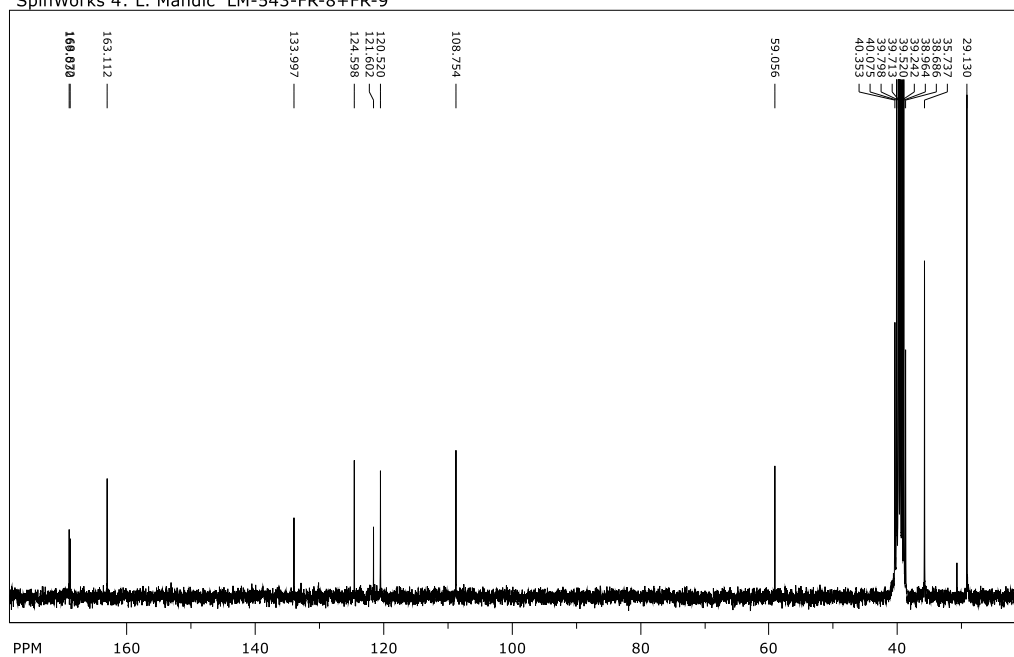
Prilog 41. ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **15**.



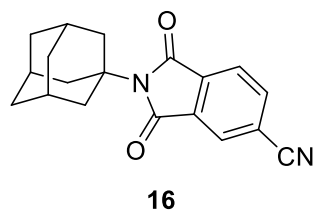
SpinWorks 4: L. Mandic LM-790



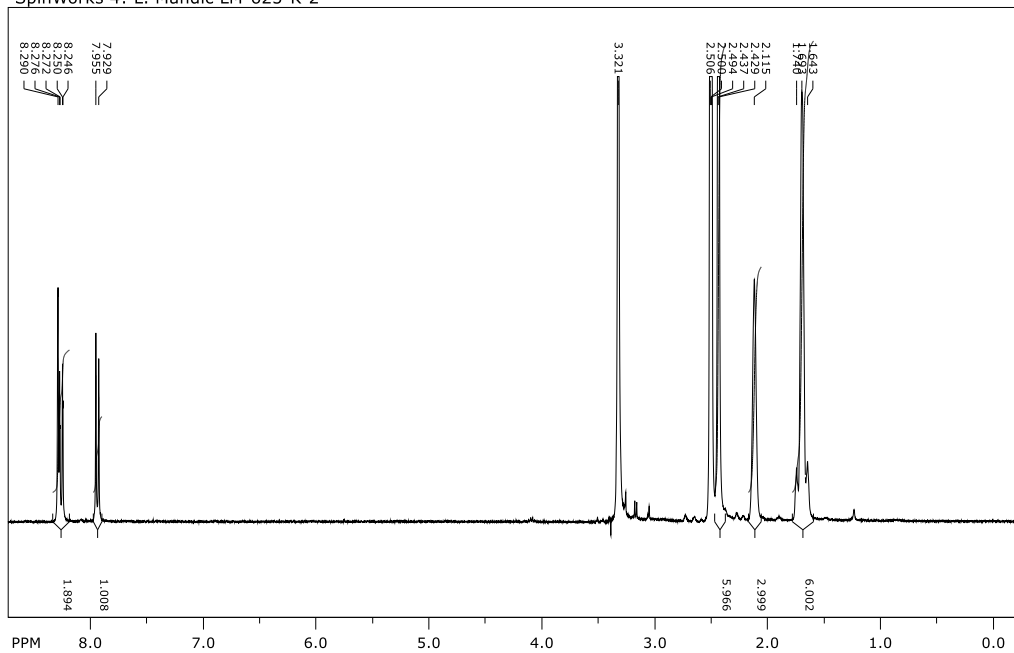
SpinWorks 4: L. Mandic LM-543-FR-8+FR-9



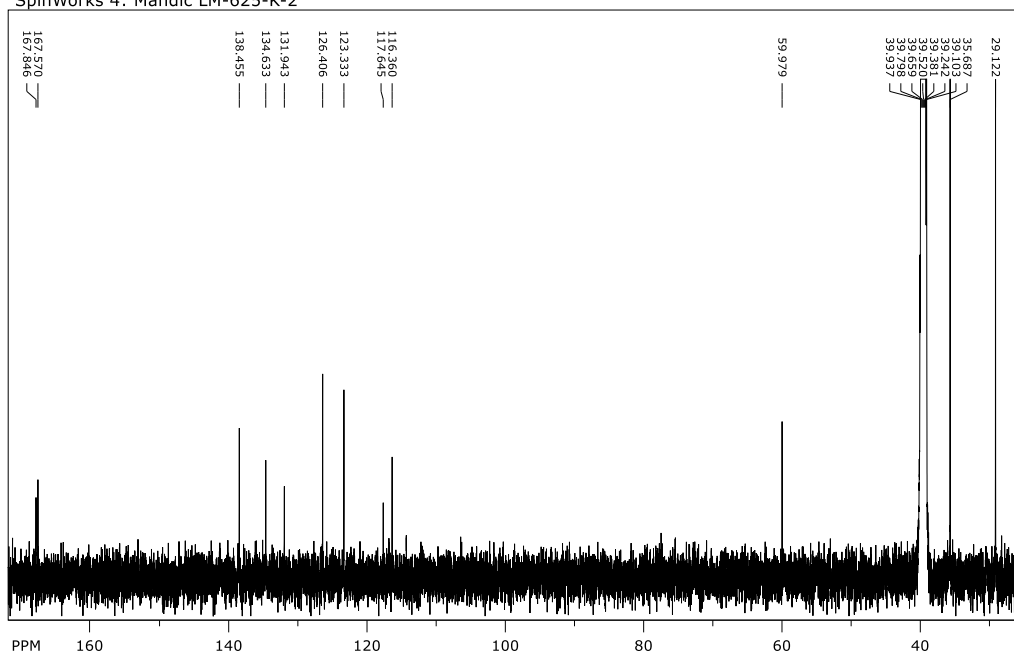
Prilog 42. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz) NMR spektri spoja **16**.



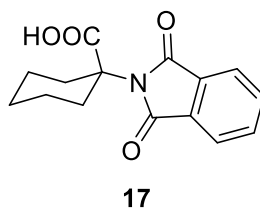
SpinWorks 4: L. Mandic LM-625-K-2



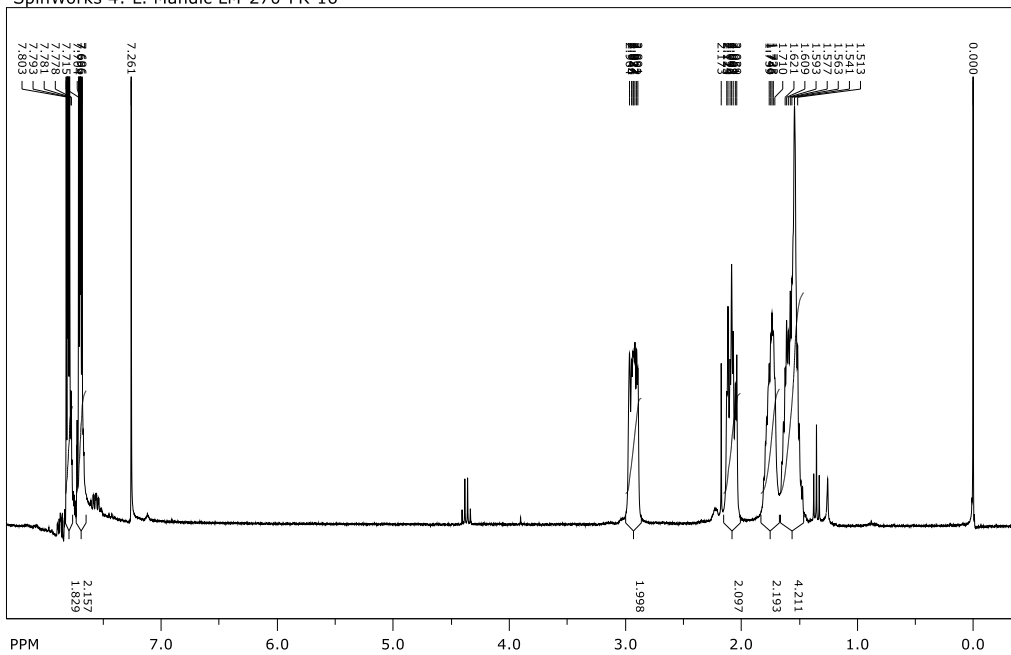
SpinWorks 4: Mandic LM-625-K-2



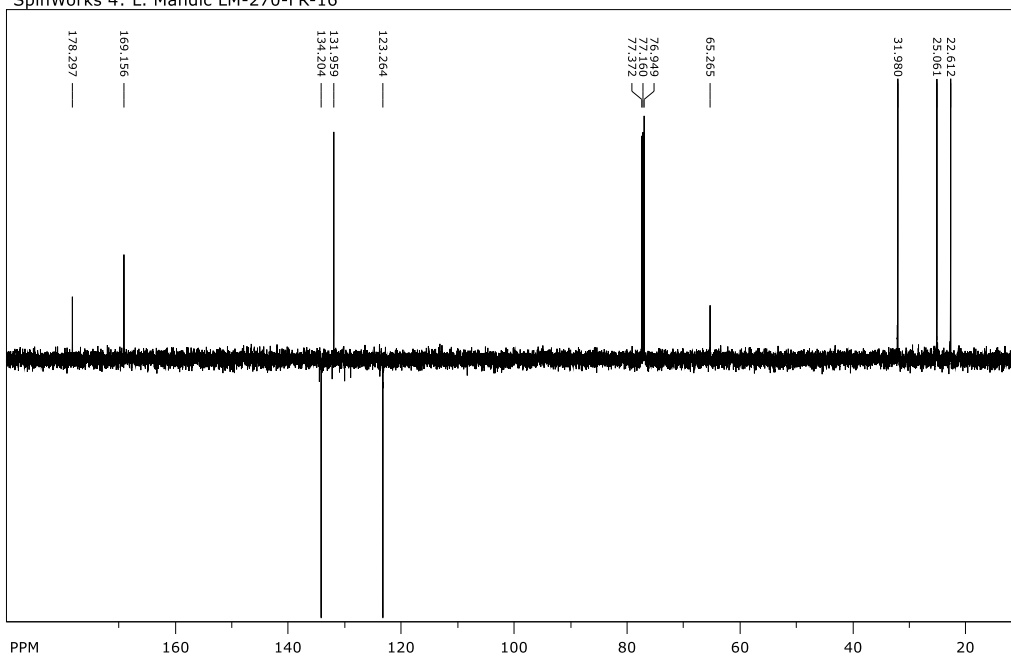
Prilog 43. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **17**.



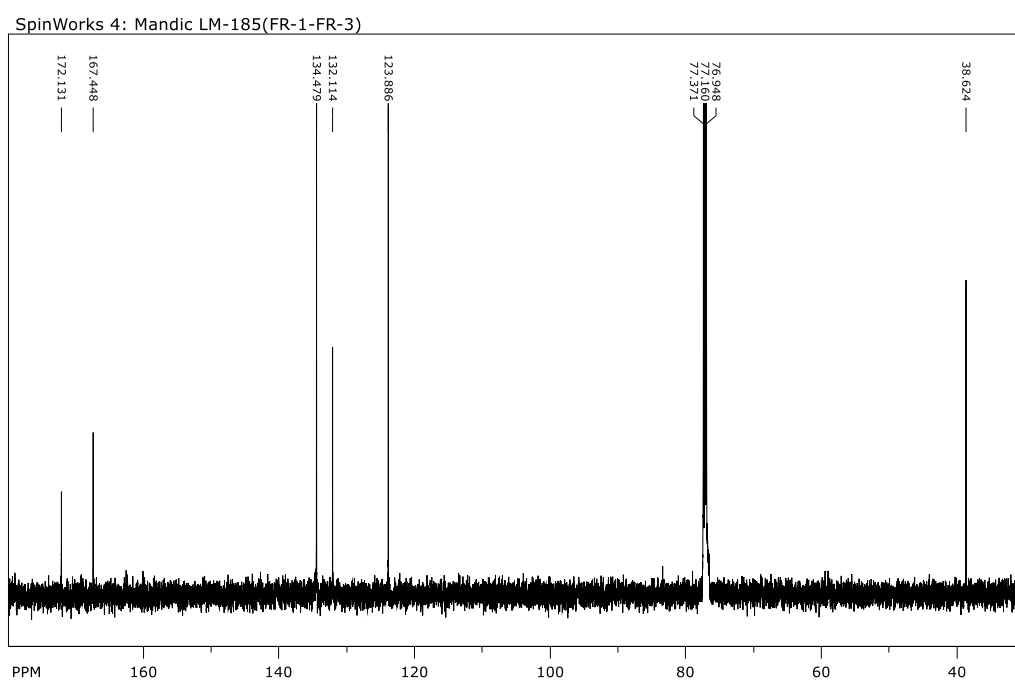
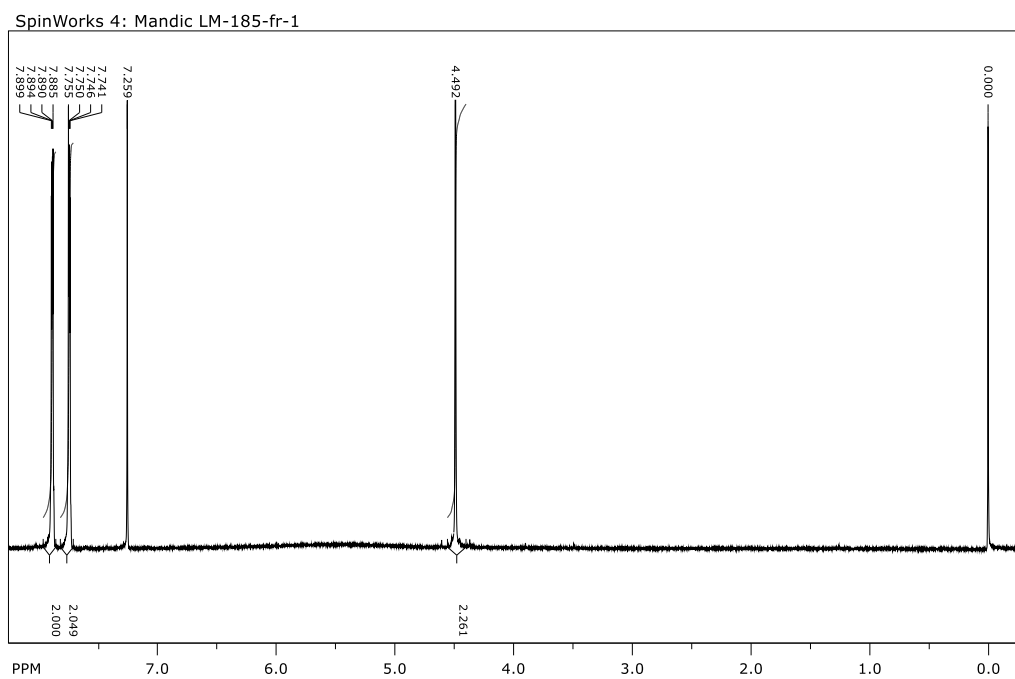
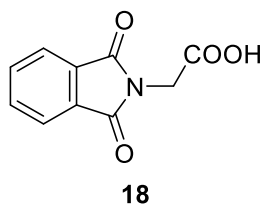
SpinWorks 4: L. Mandic LM-270-FR-16



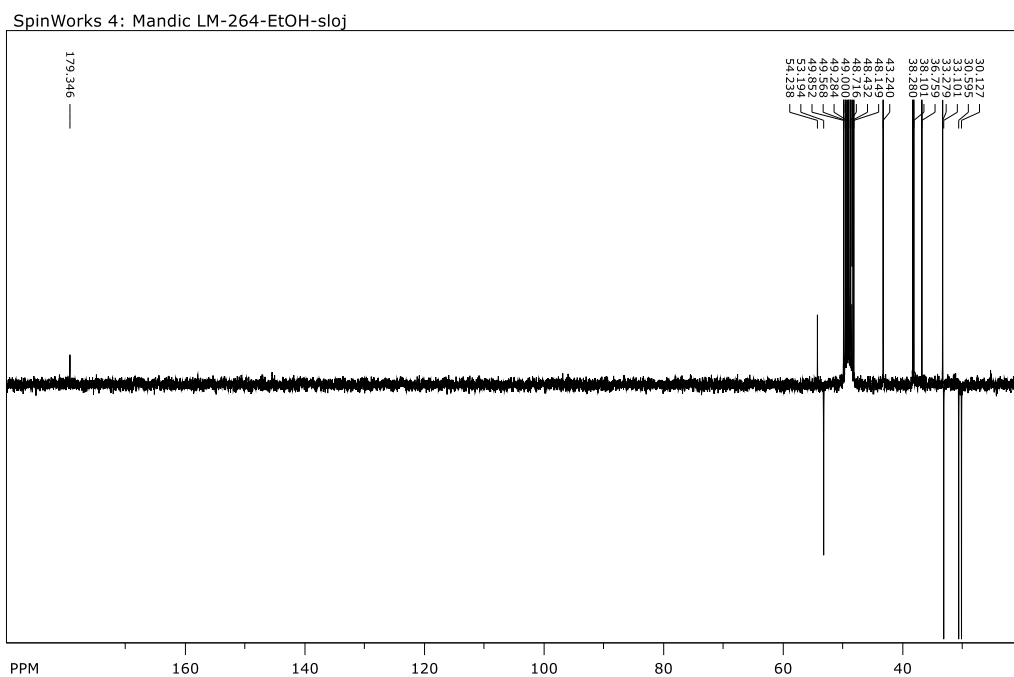
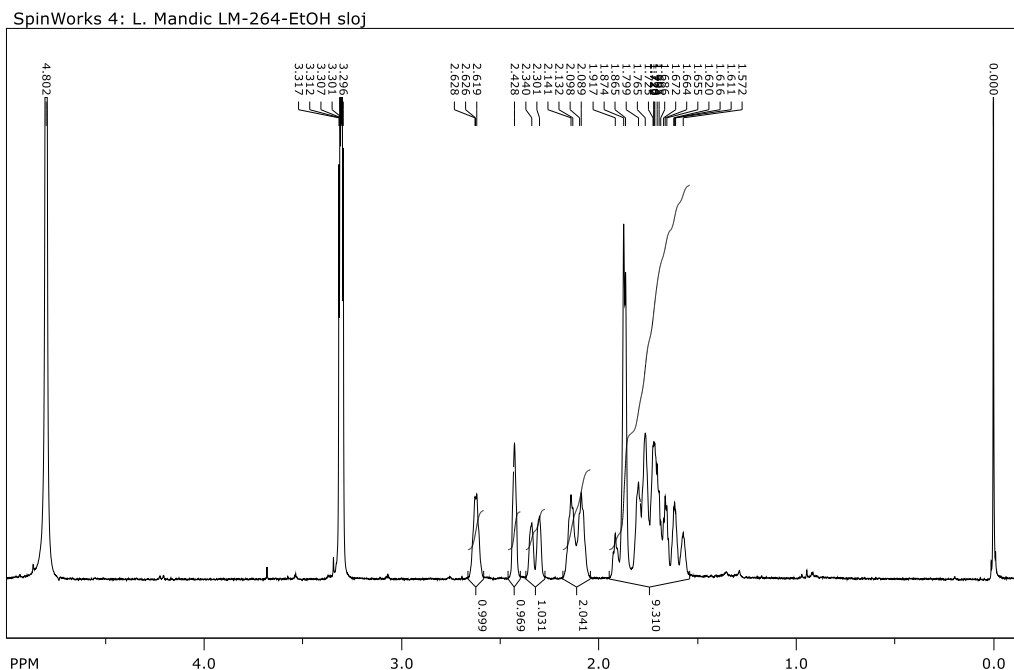
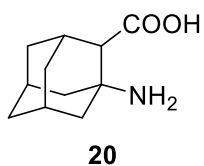
SpinWorks 4: L. Mandic LM-270-FR-16



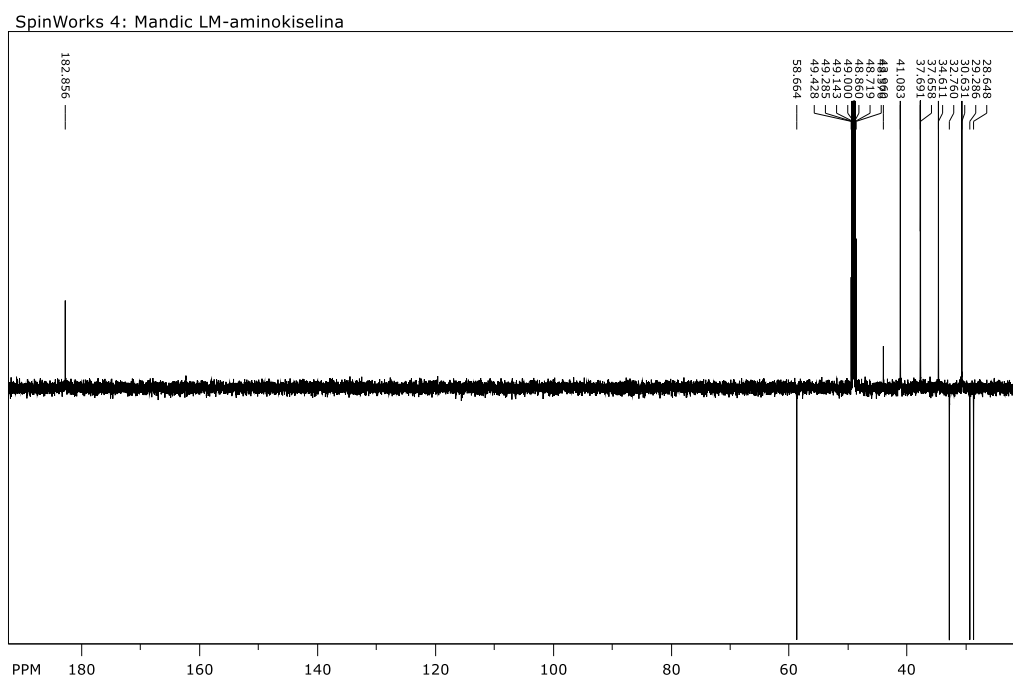
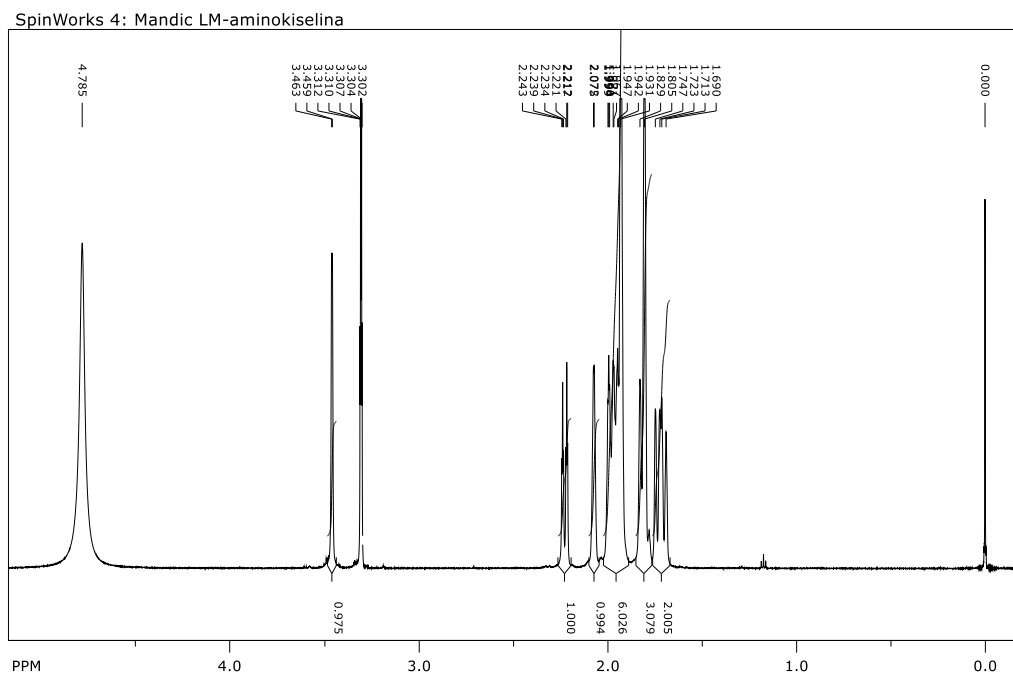
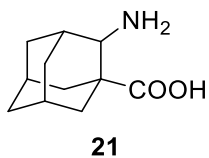
Prilog 44. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **18**.

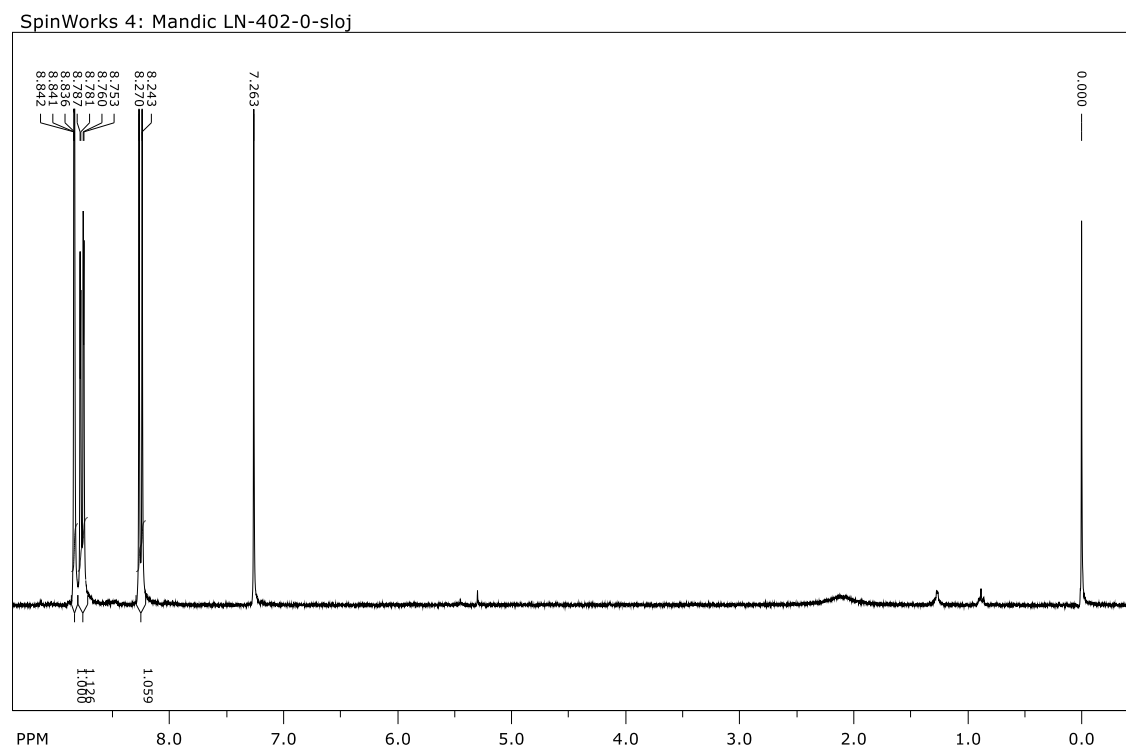
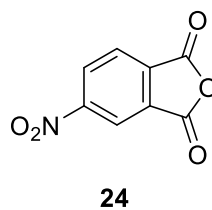


Prilog 45. ^1H (CD_3OD , 300 MHz) i ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) NMR spektri spoja **20**.

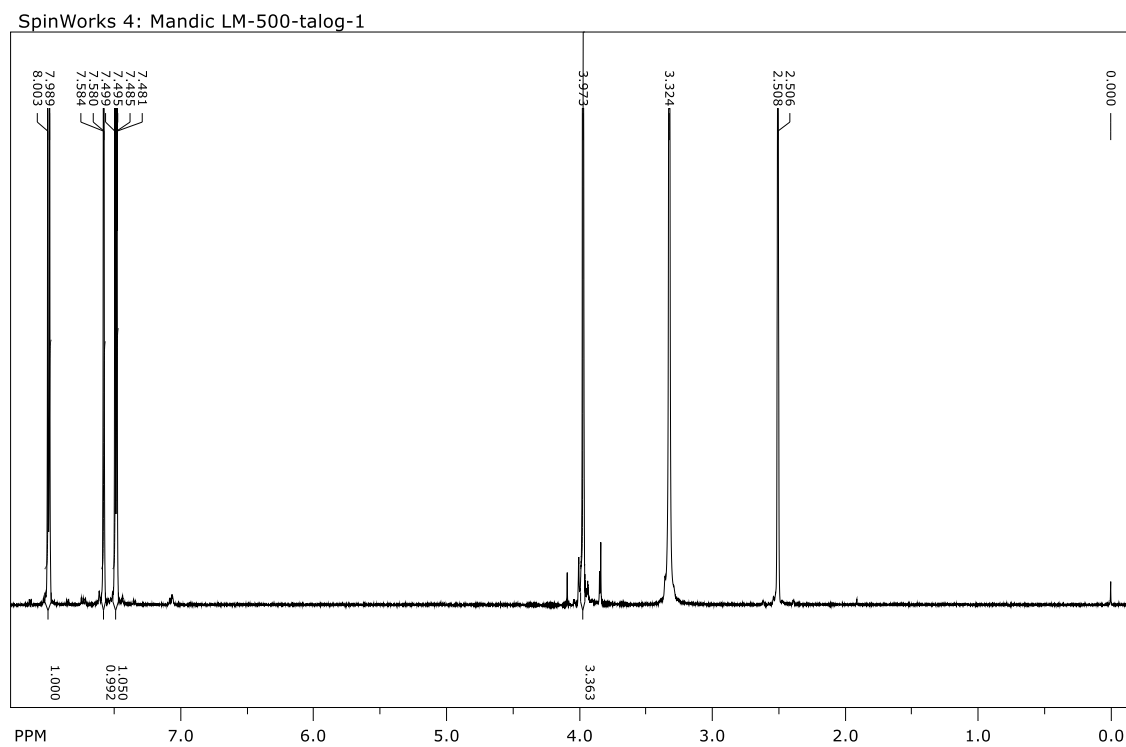
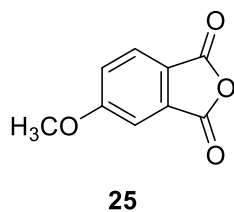


Prilog 46. ^1H (CD_3OD , 600 MHz) i ^{13}C (CD_3OD , 150 MHz) NMR spektri spoja **21**.

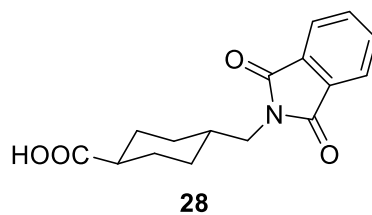


Prilog 47. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) NMR spektar spoja **24**.

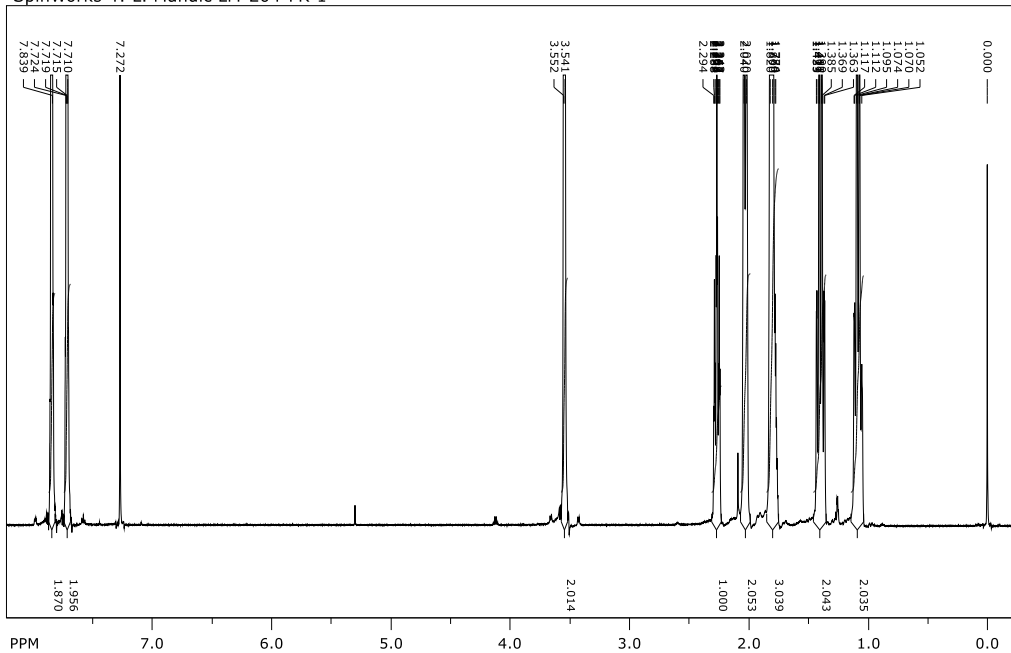
Prilog 48. ^1H (DMSO- d_6 , 600 MHz) NMR spektar spoja 25.



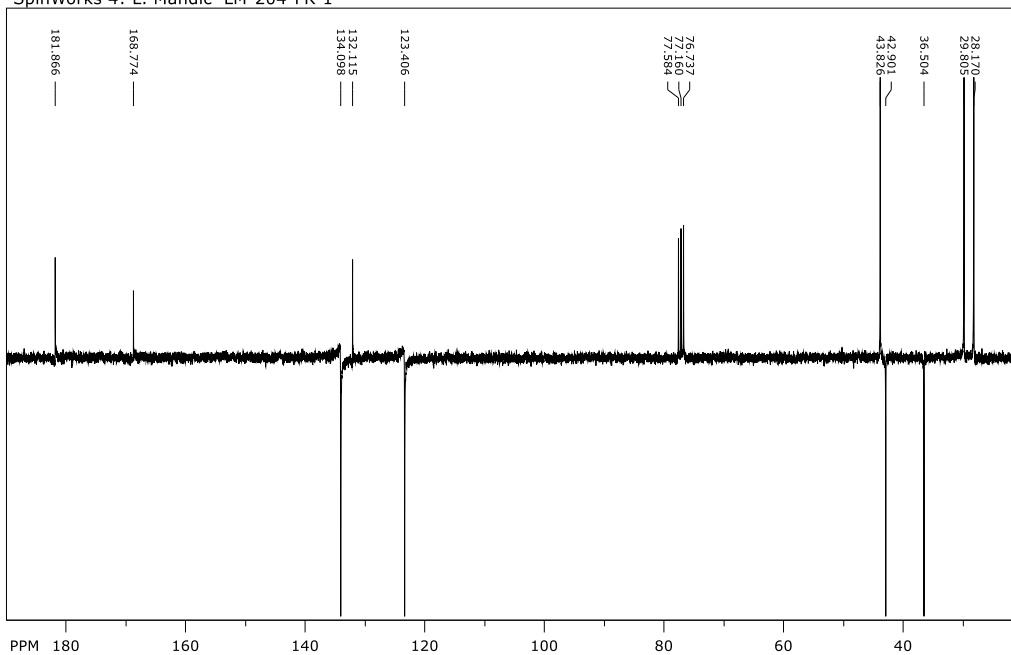
Prilog 49. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **28**.



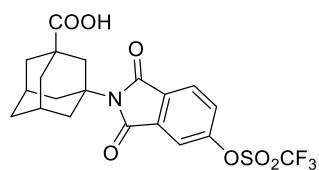
SpinWorks 4: L. Mandic LM-204-FR-1



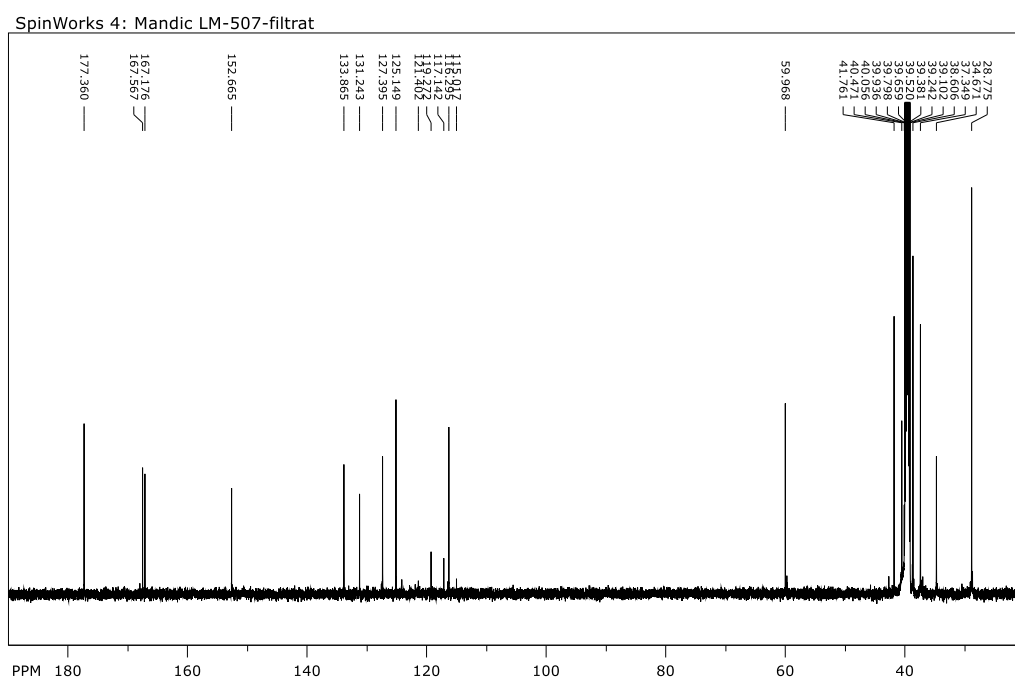
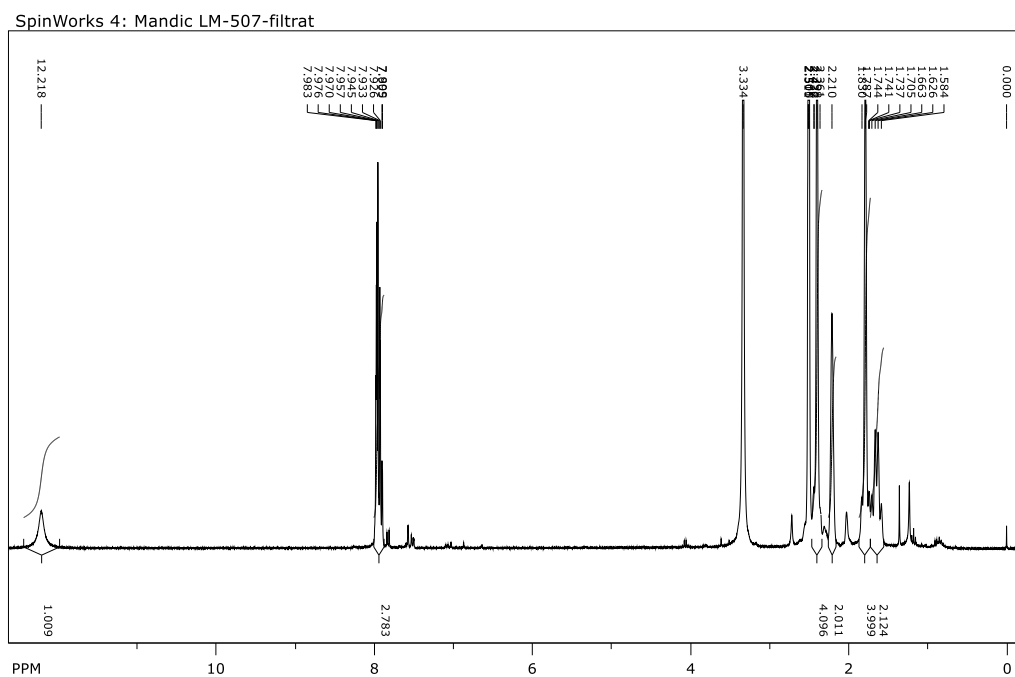
SpinWorks 4: L. Mandic LM-204-FR-1



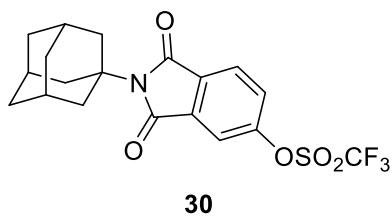
Prilog 50. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz) NMR spektri spoja **29**.



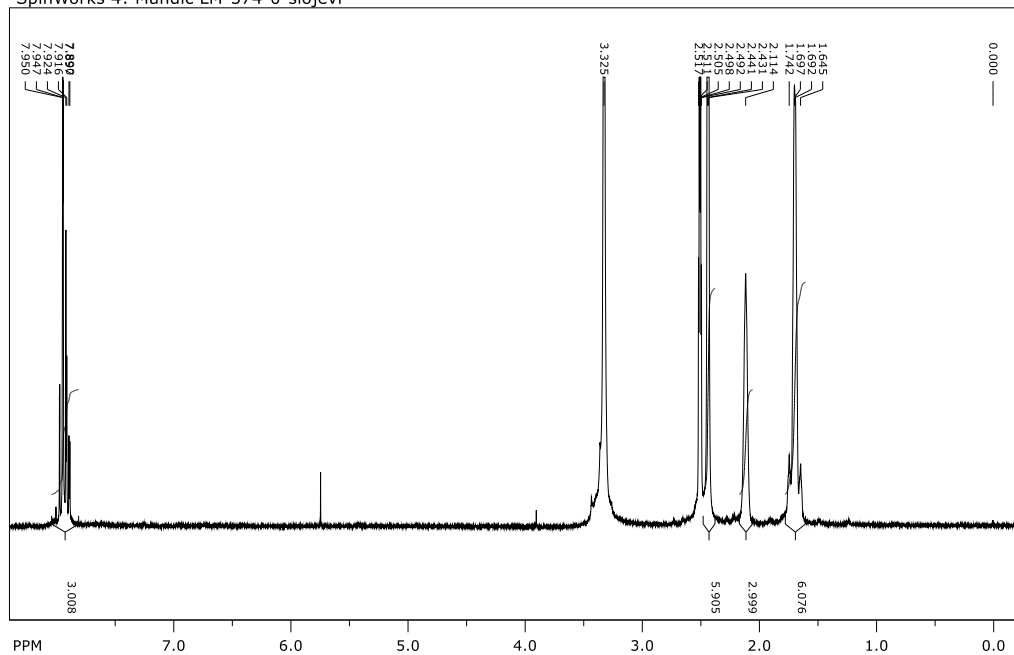
29



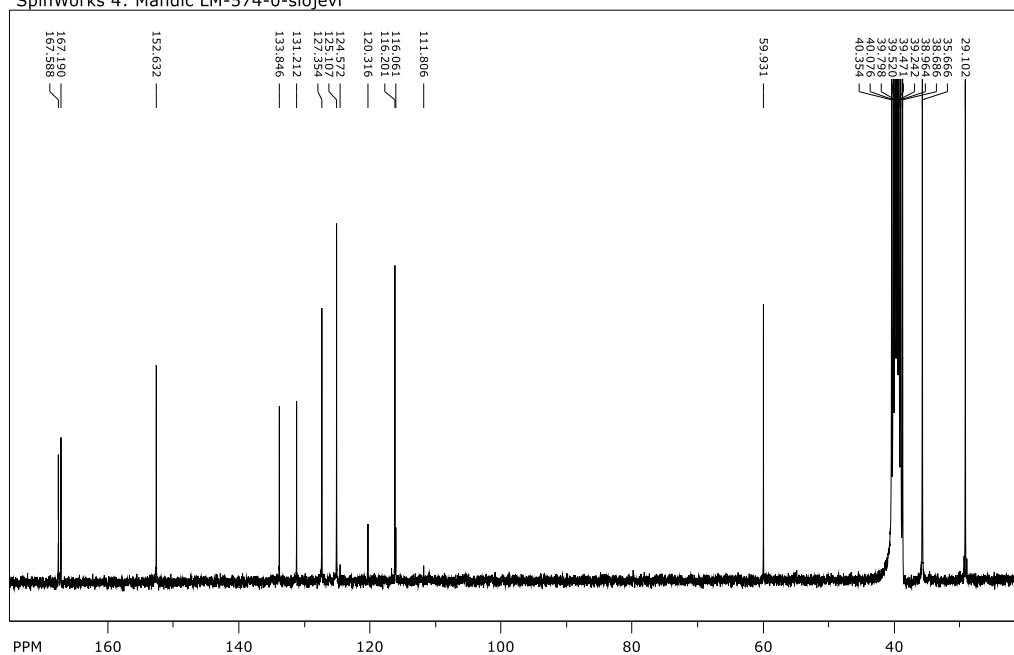
Prilog 51. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **30**.



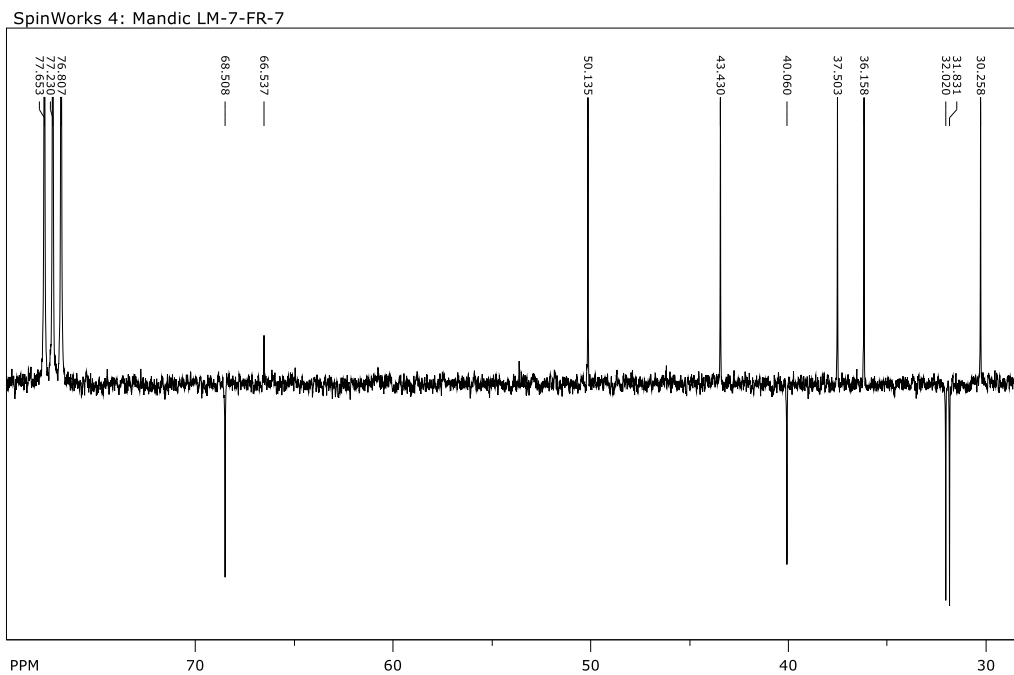
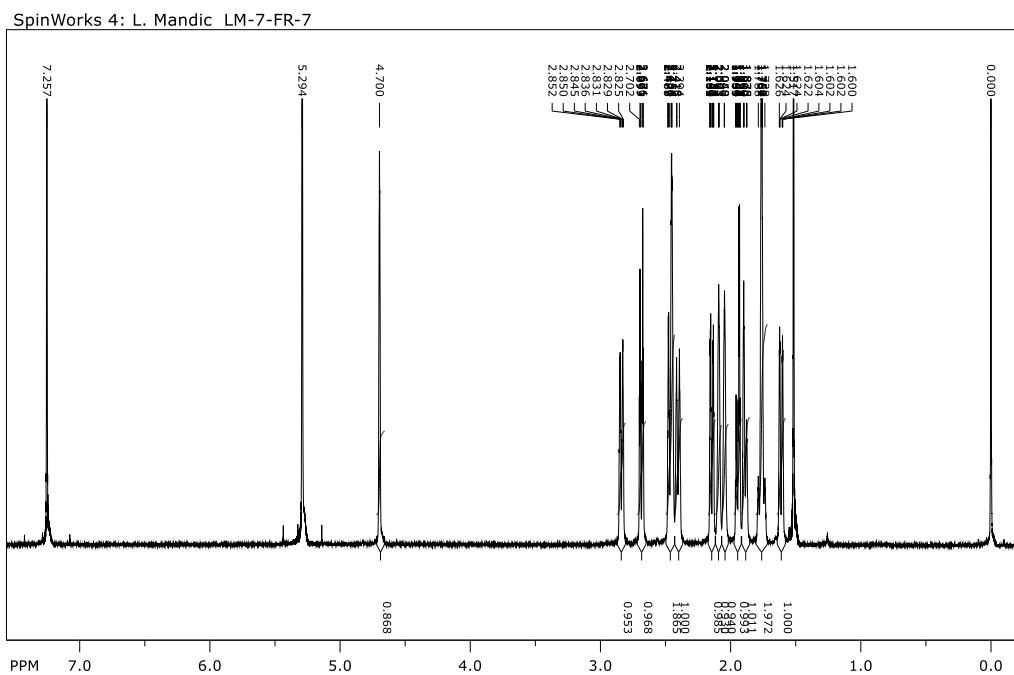
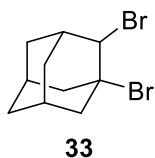
SpinWorks 4: Mandic LM-574-0-slojevi



SpinWorks 4: Mandic LM-574-0-slojevi

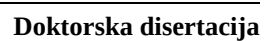


Prilog 52. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **33**.

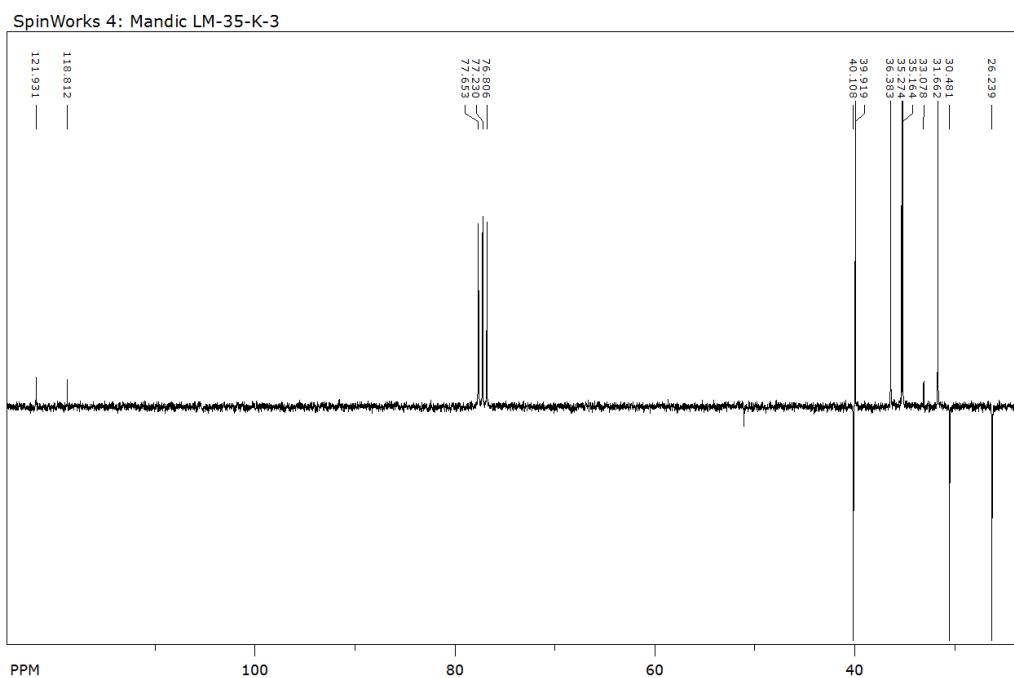
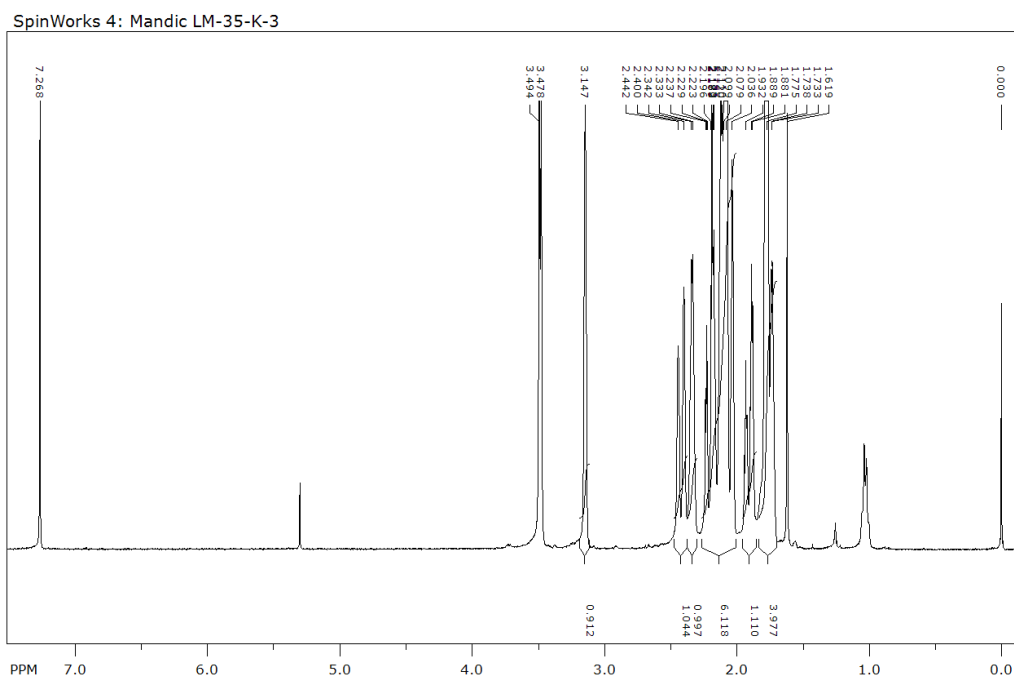
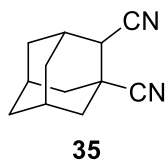




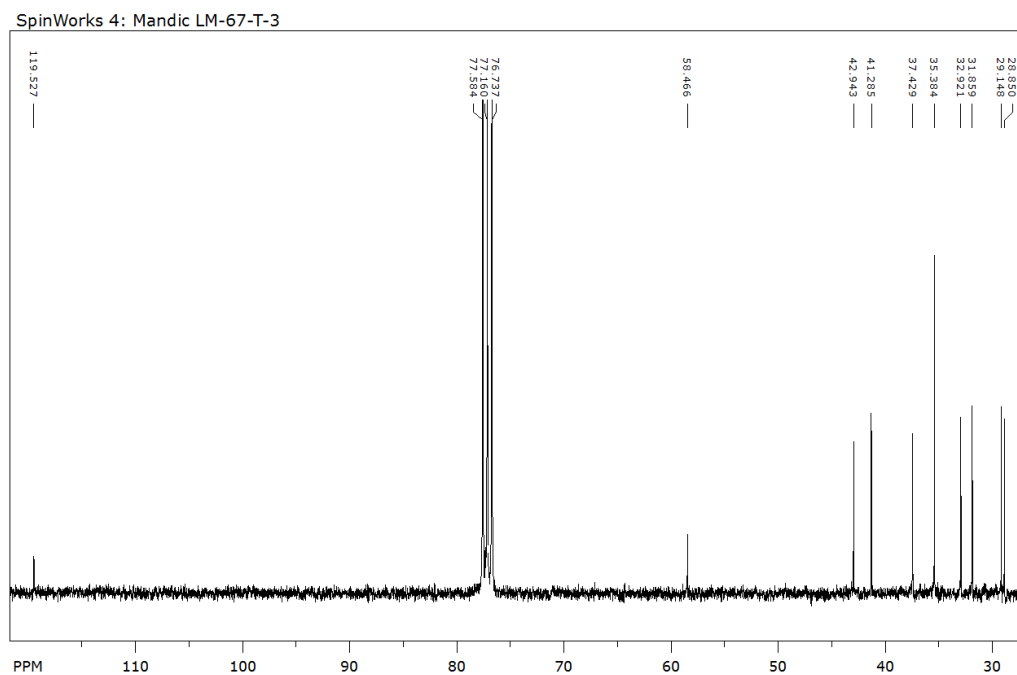
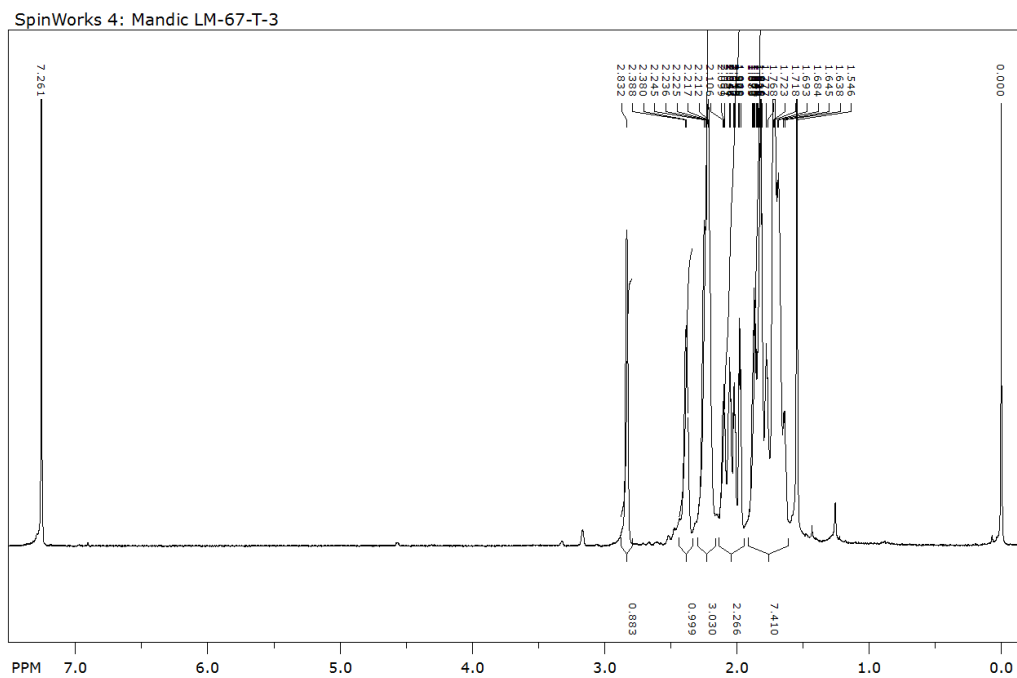
34



Prilog 54. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **35**.

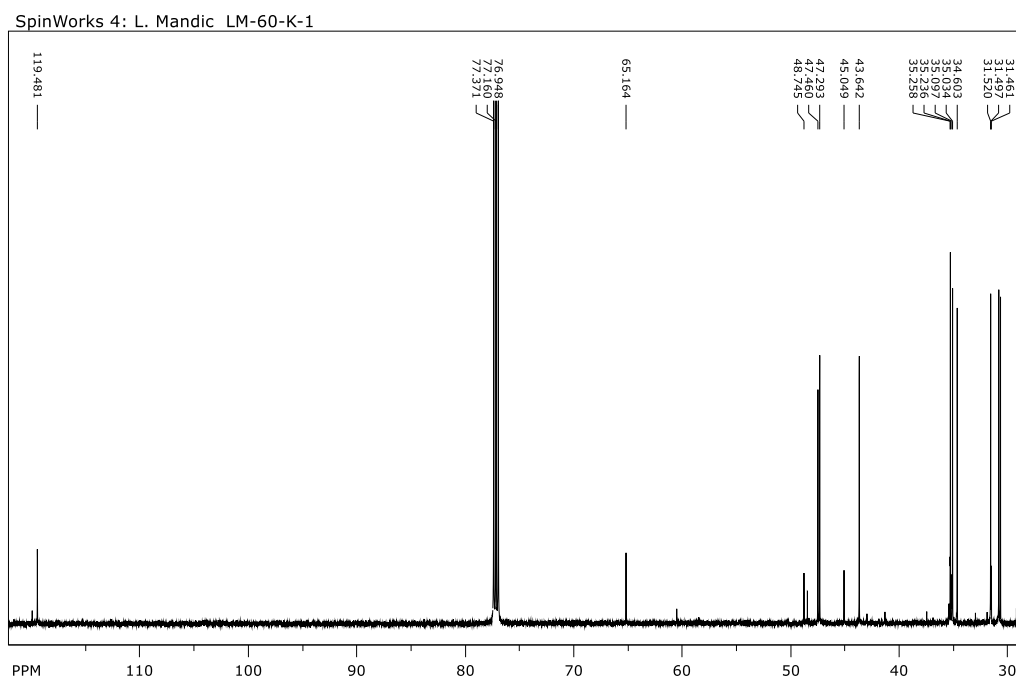
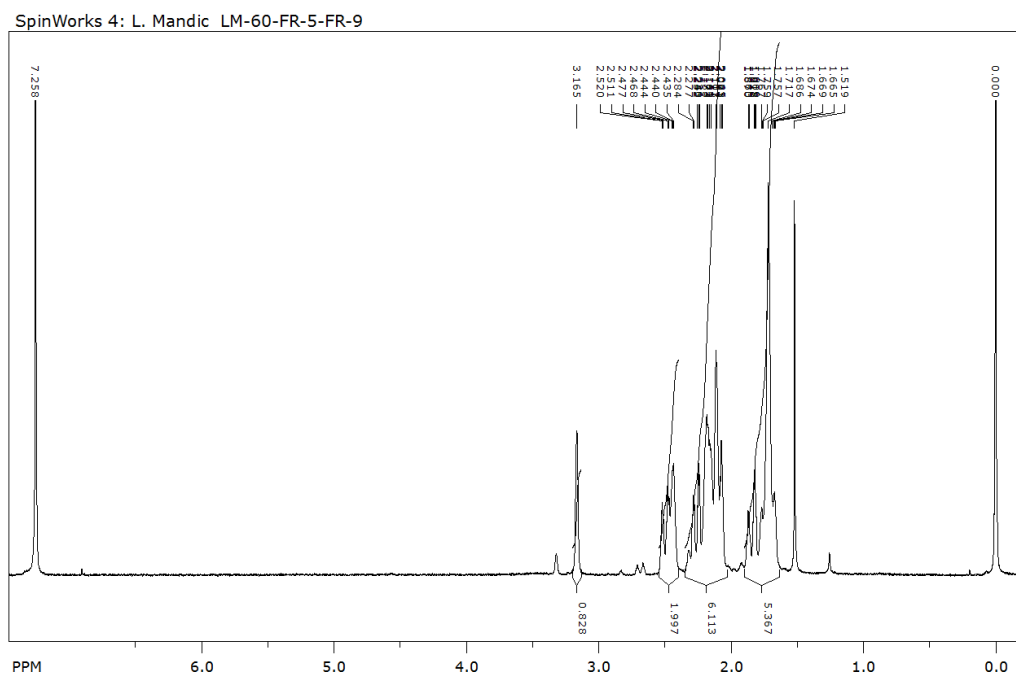


37

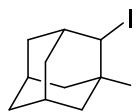




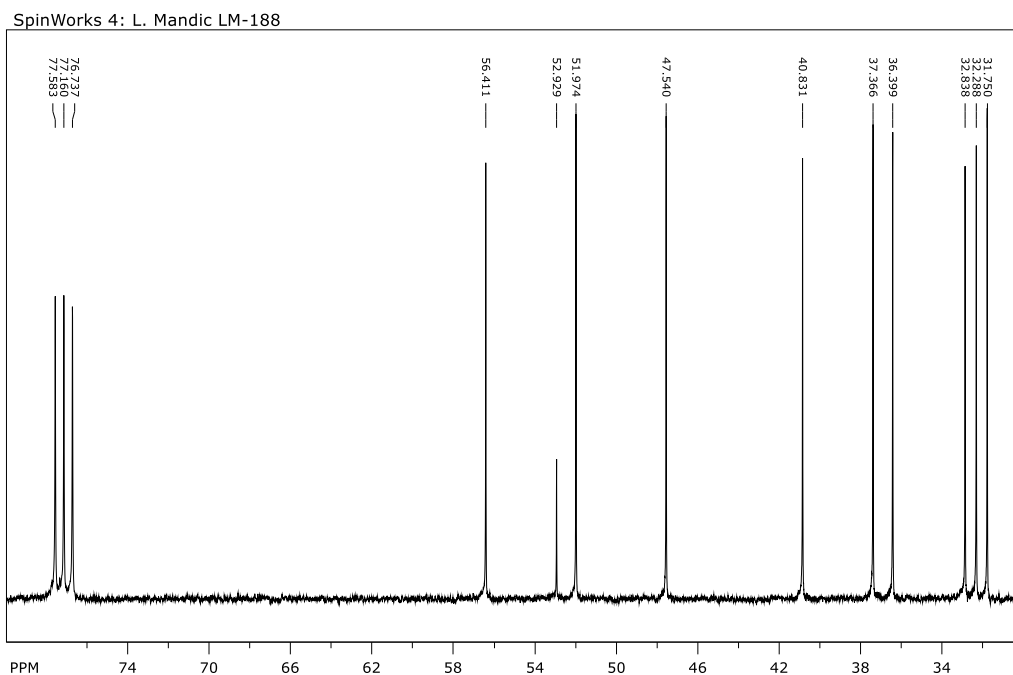
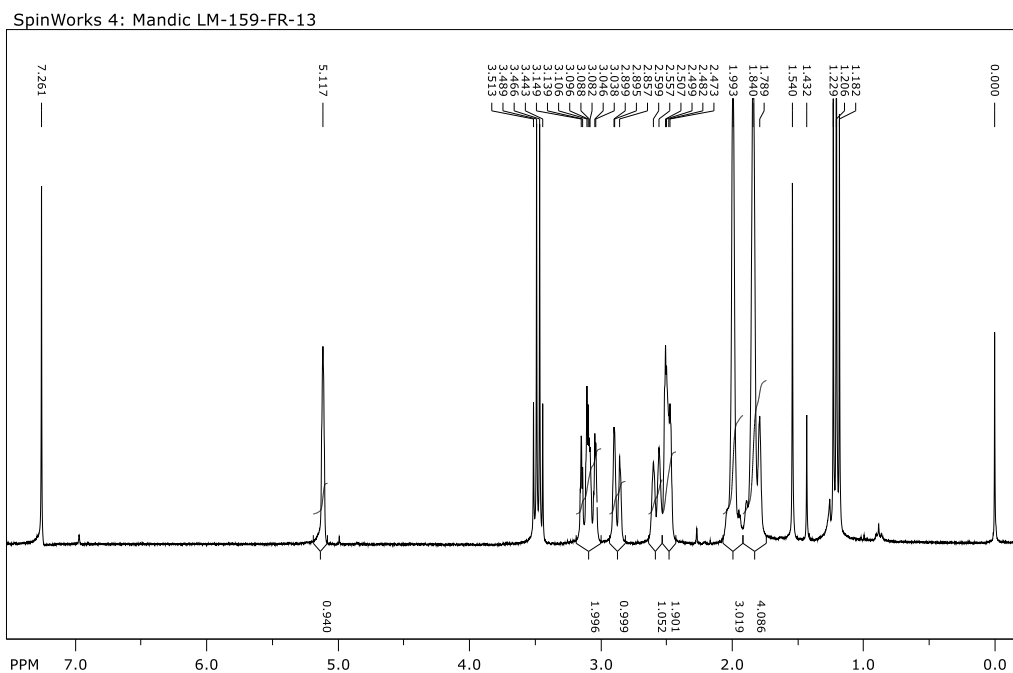
38



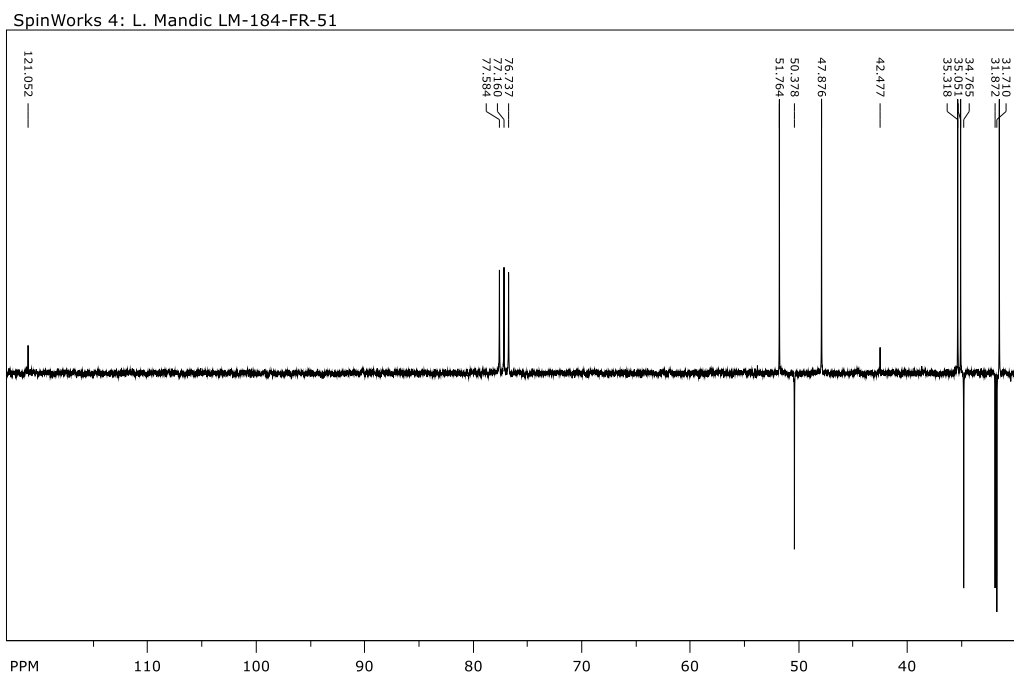
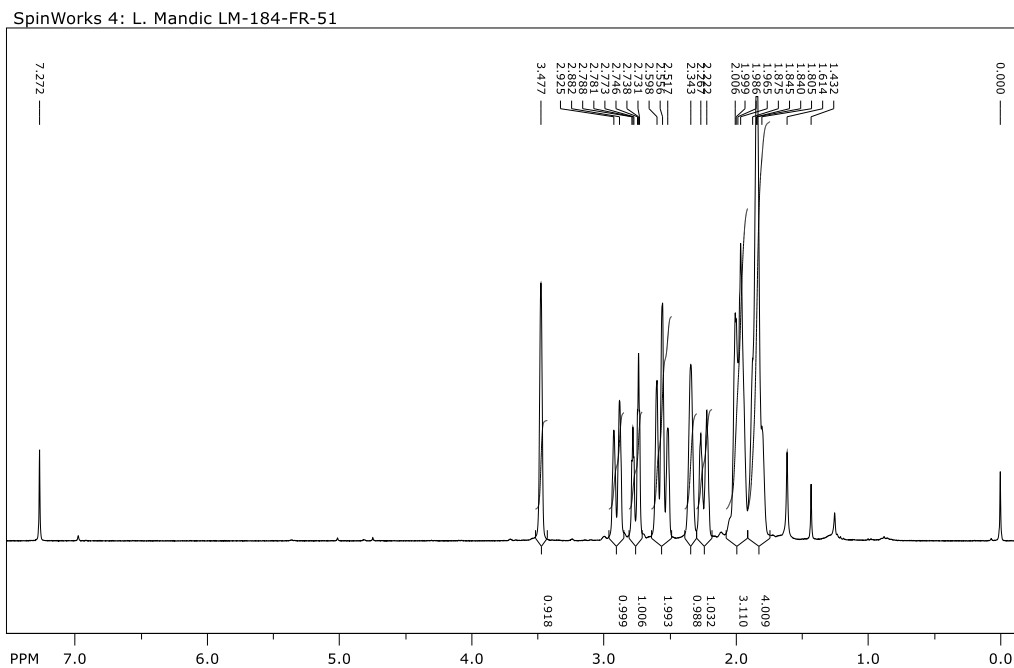
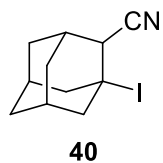
Prilog 57. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **39**.



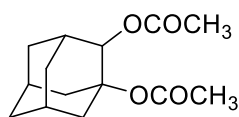
39



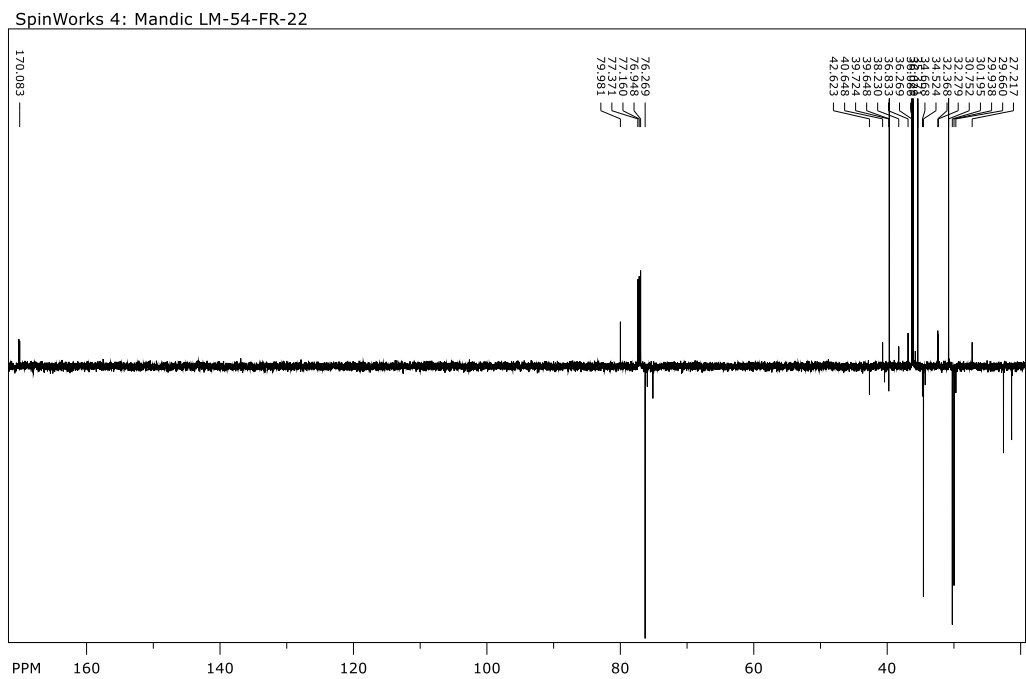
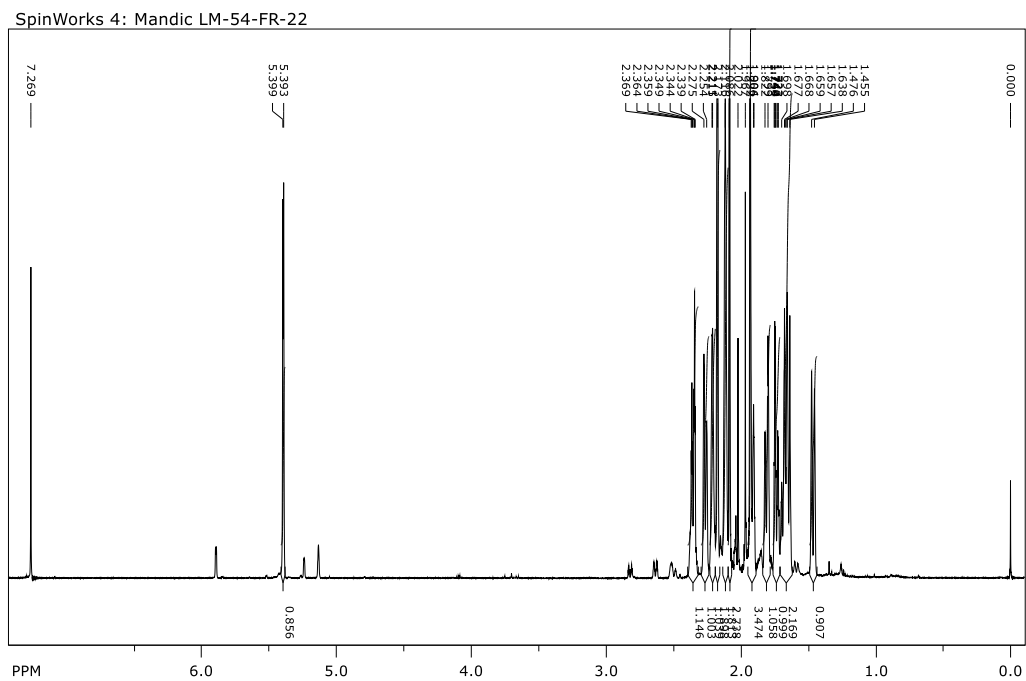
Prilog 58. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **40**.



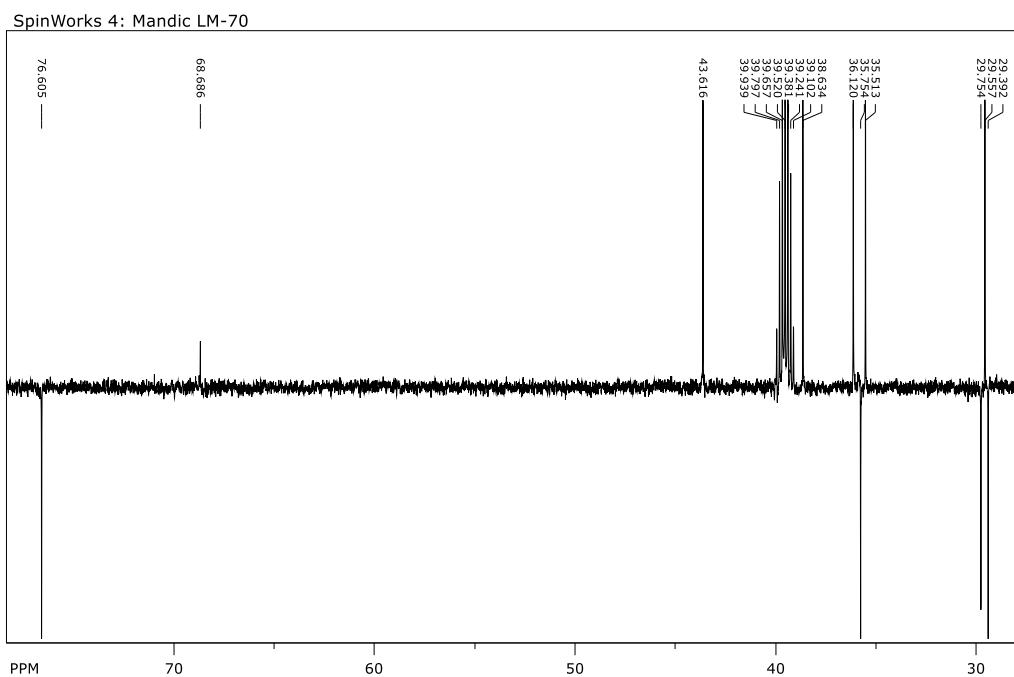
Prilog 59. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **41**.



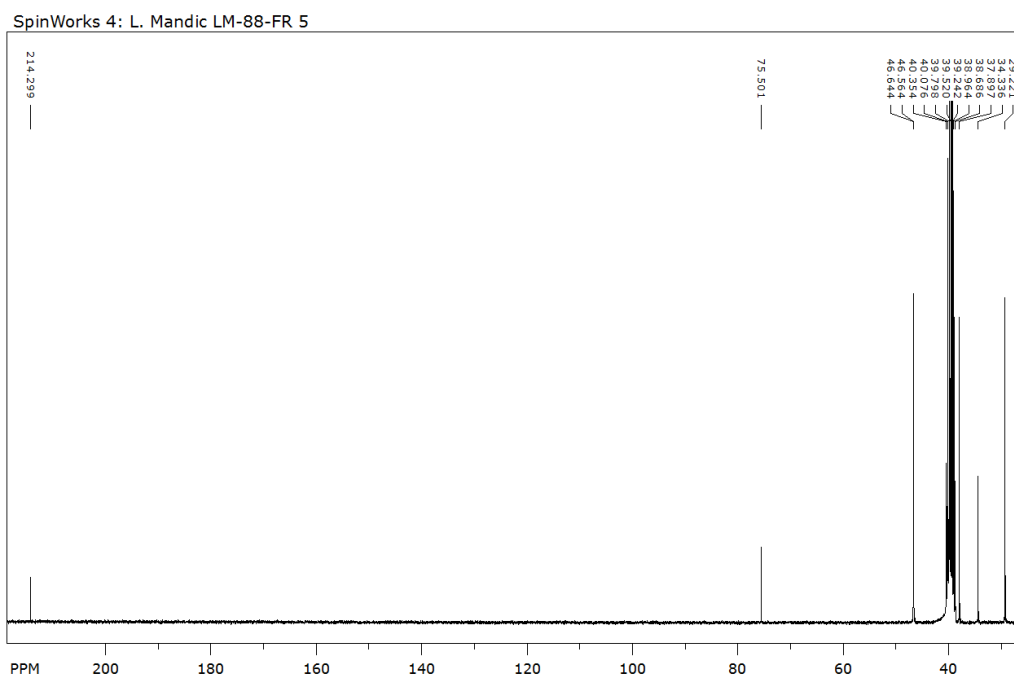
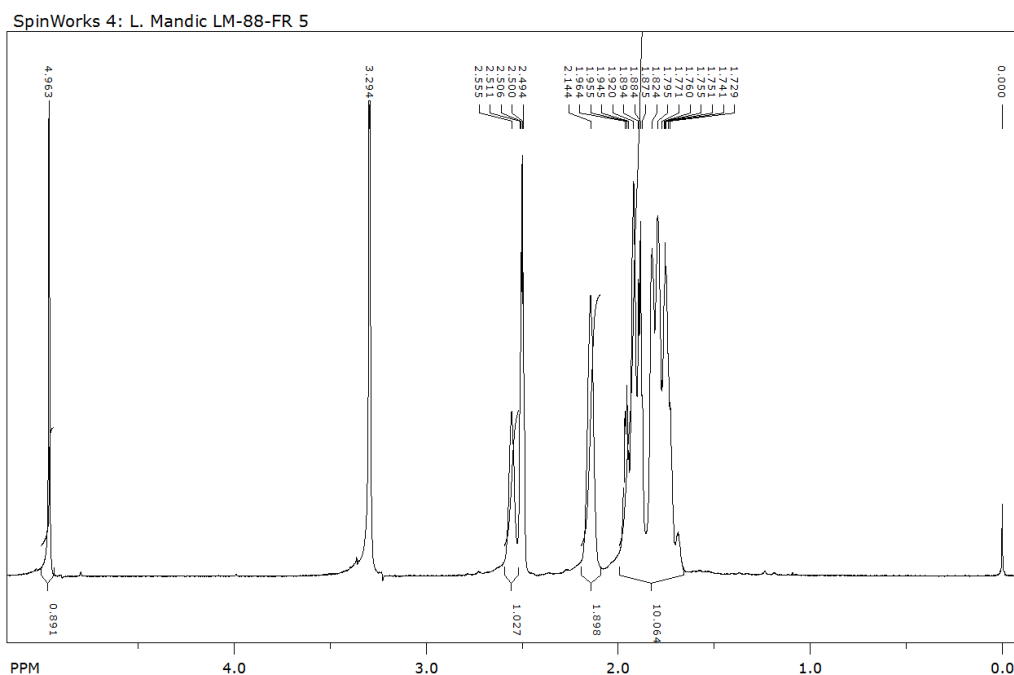
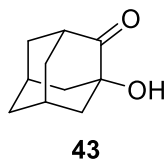
41



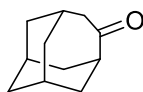

42



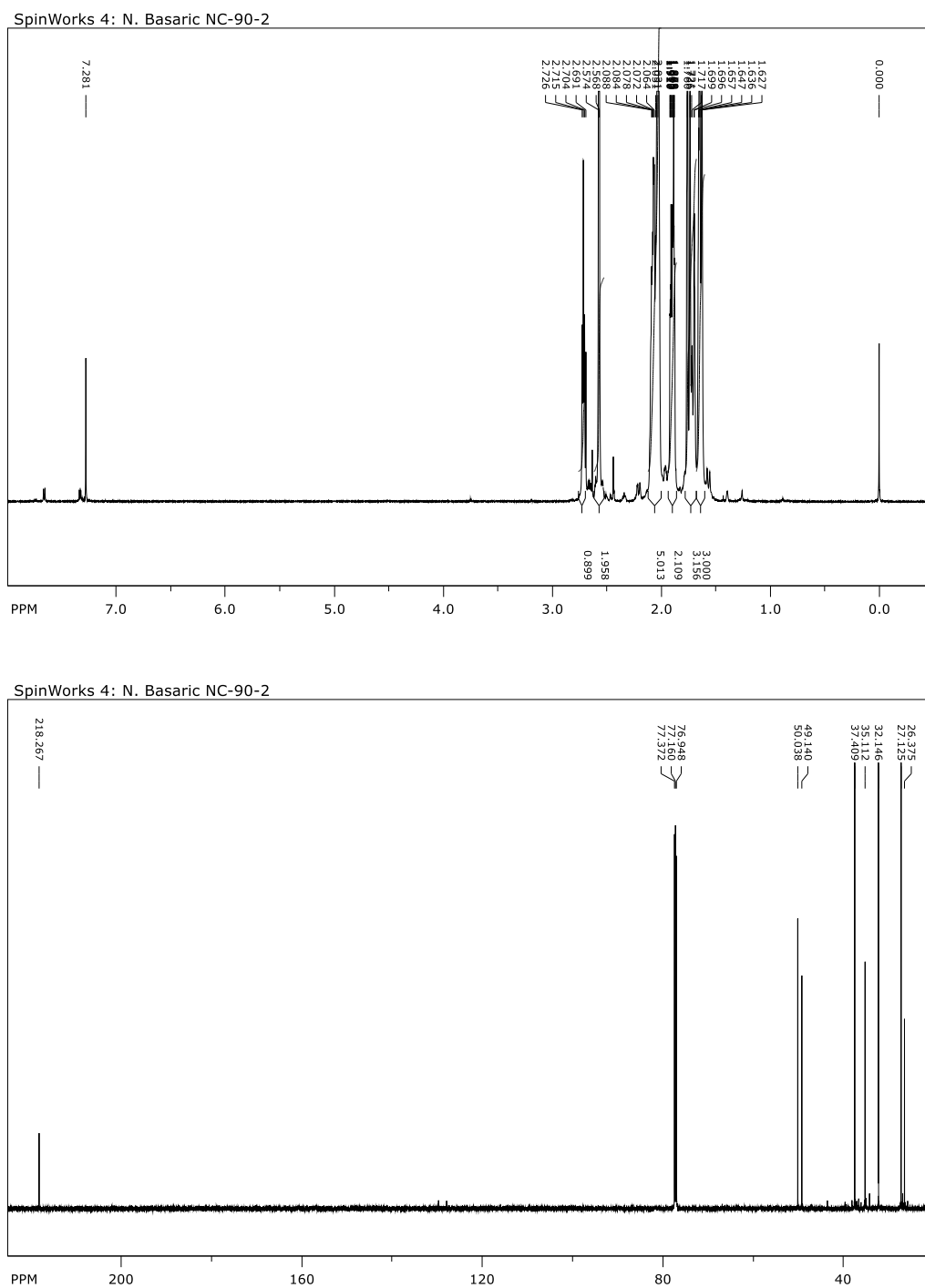
Prilog 61. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **43**.



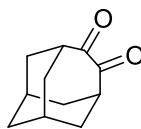
Prilog 62. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **45**.



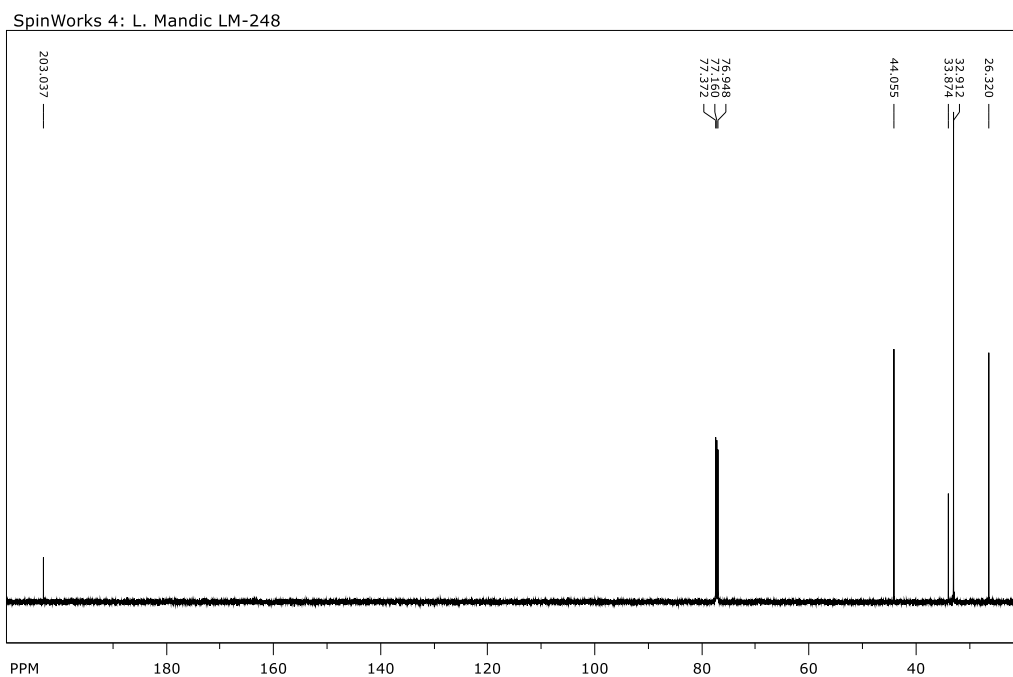
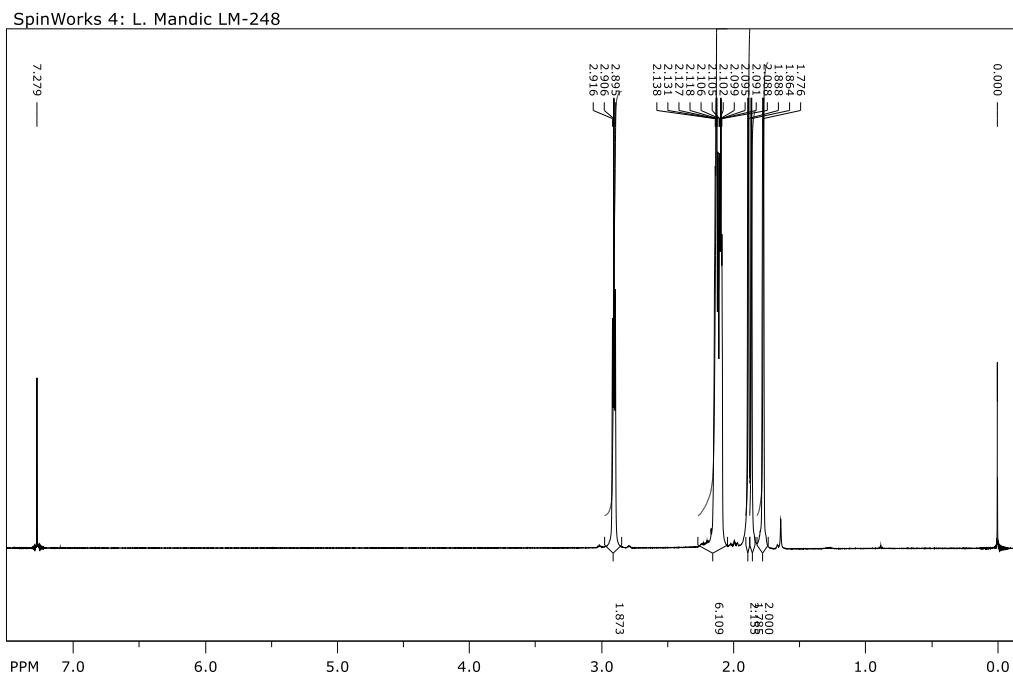
45



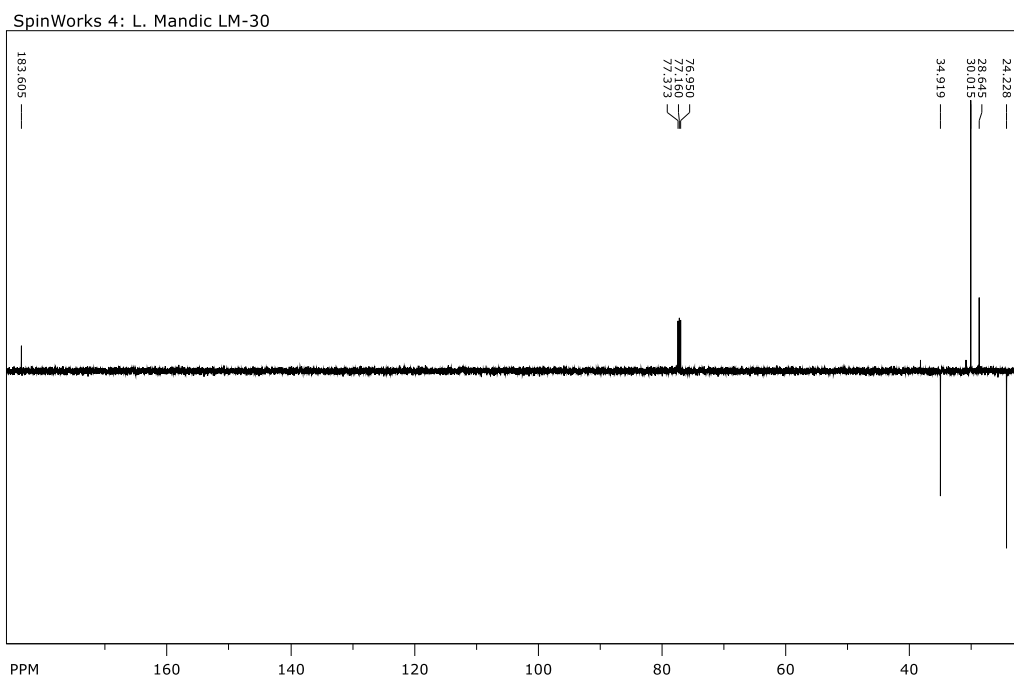
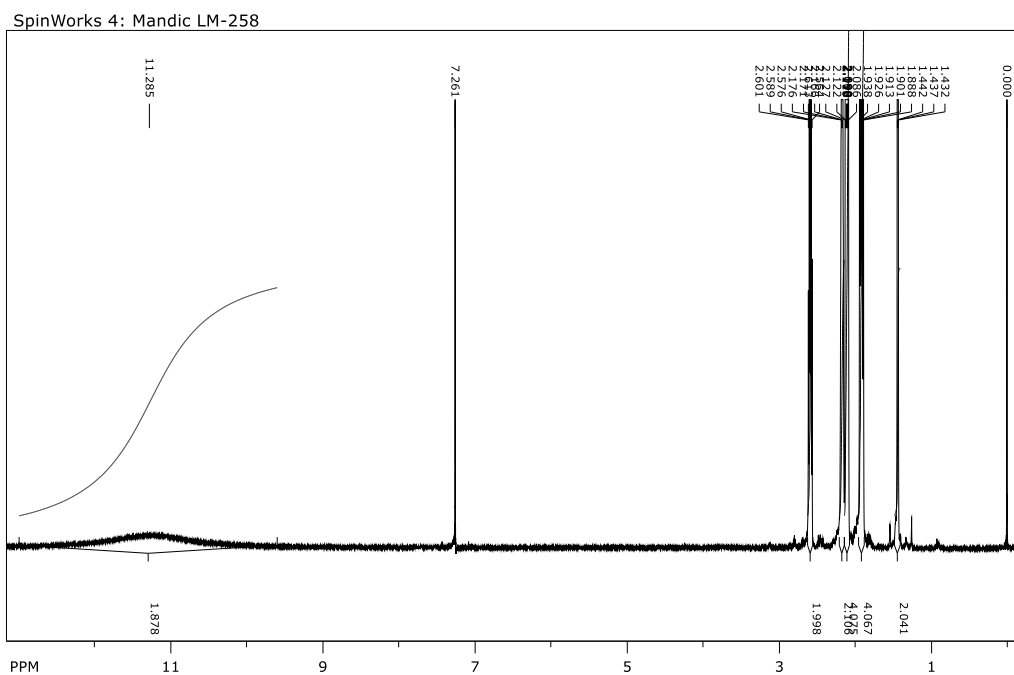
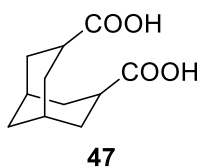
Prilog 63. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **46**.



46

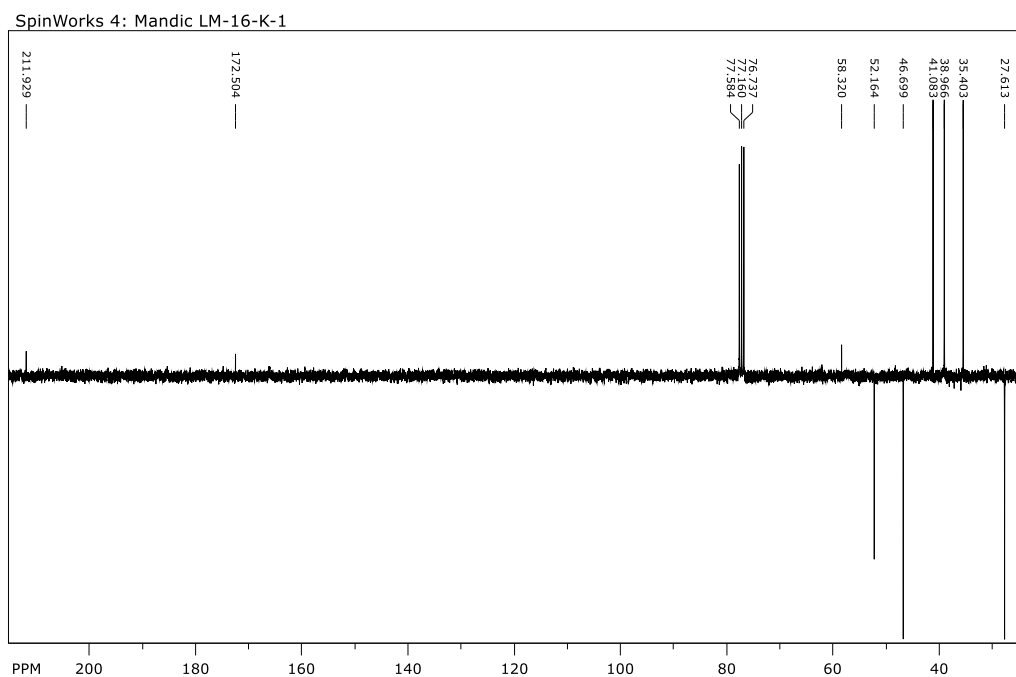
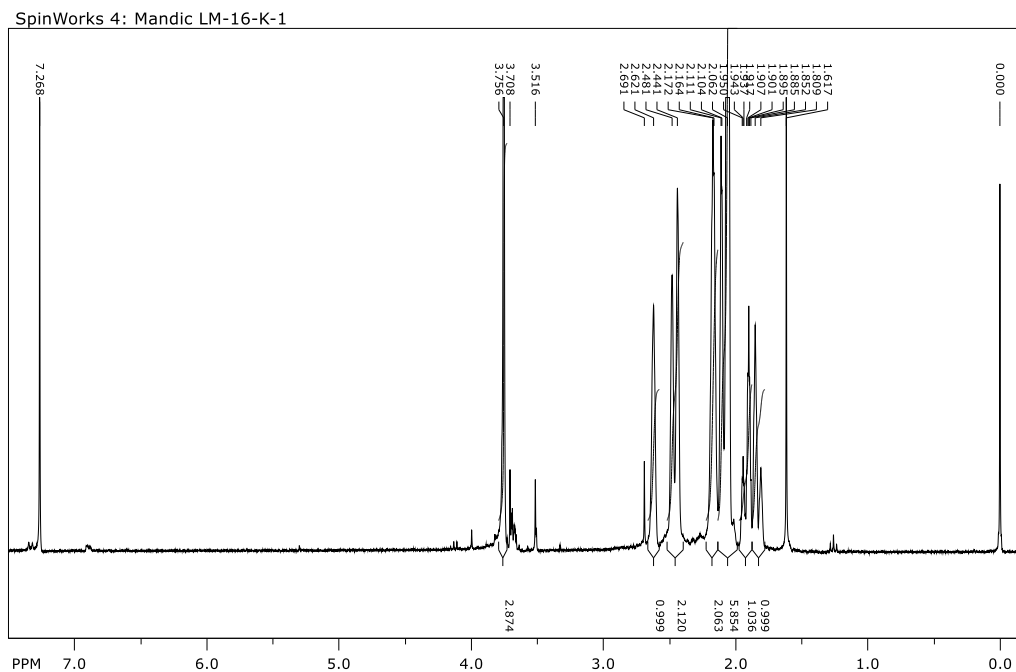


Prilog 64. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **47**.

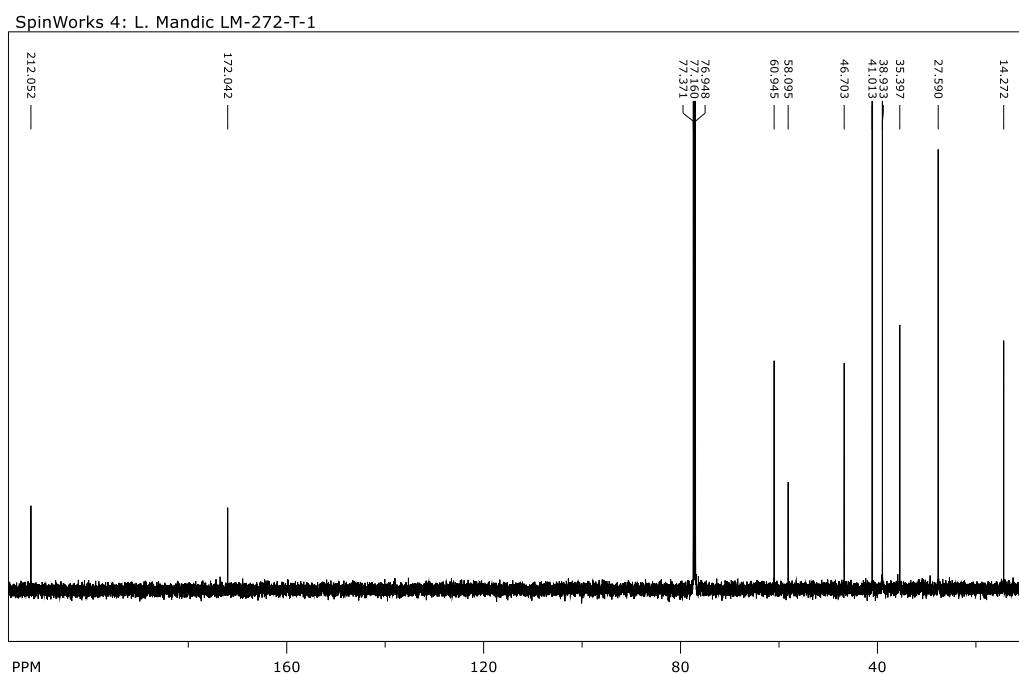
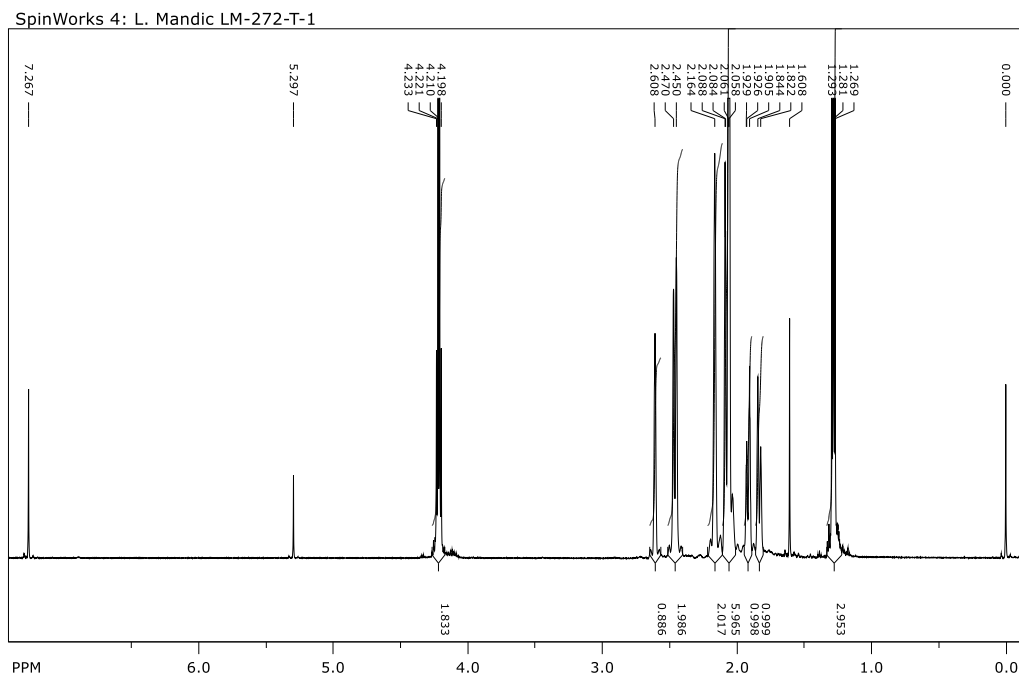
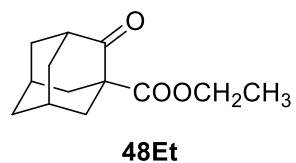




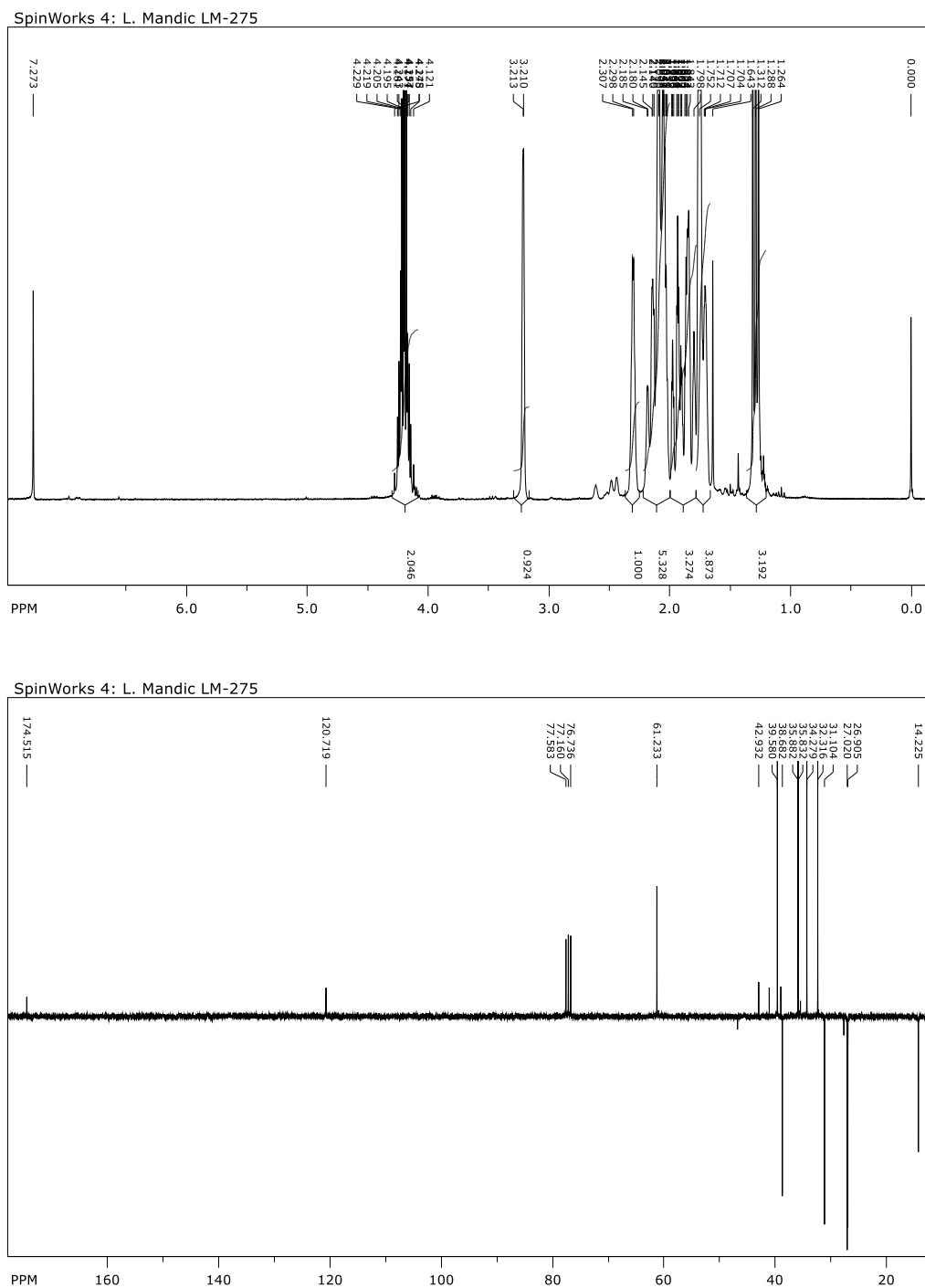
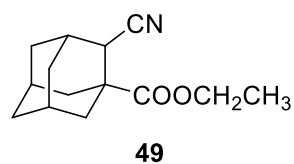
48Me



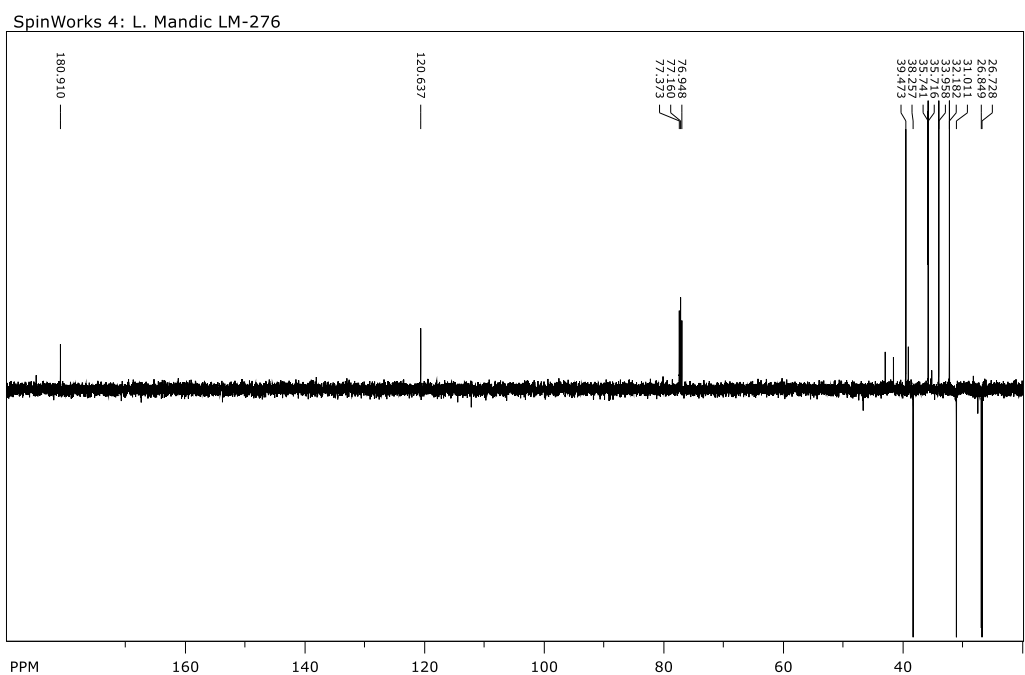
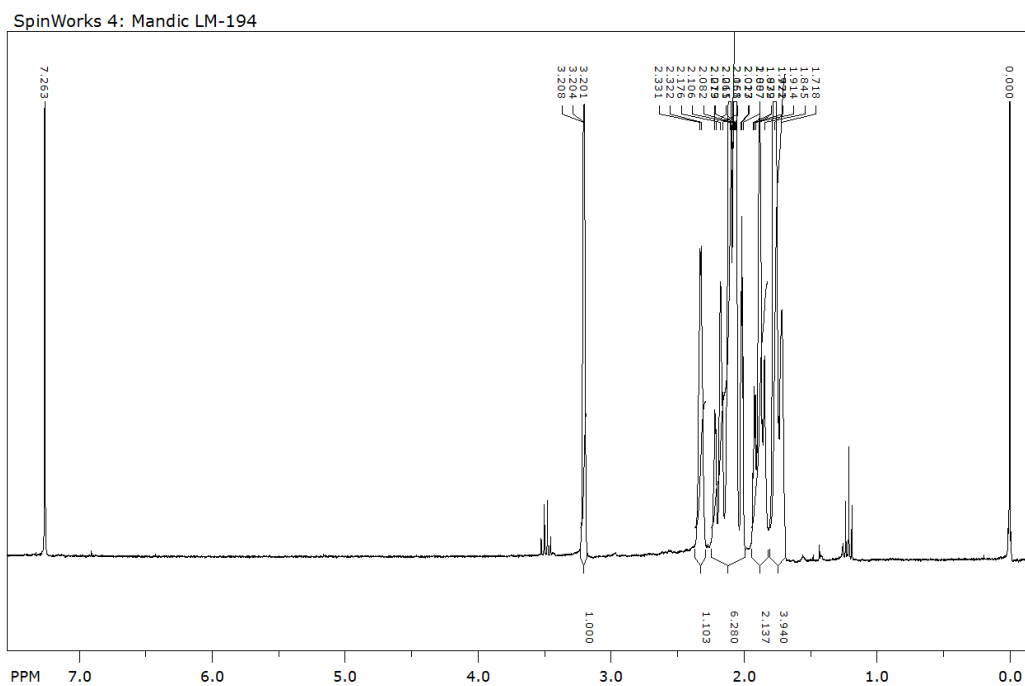
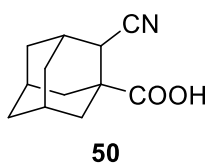
Prilog 66. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **48Et**.



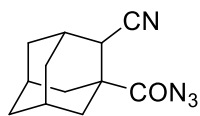
Prilog 67. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **49**.



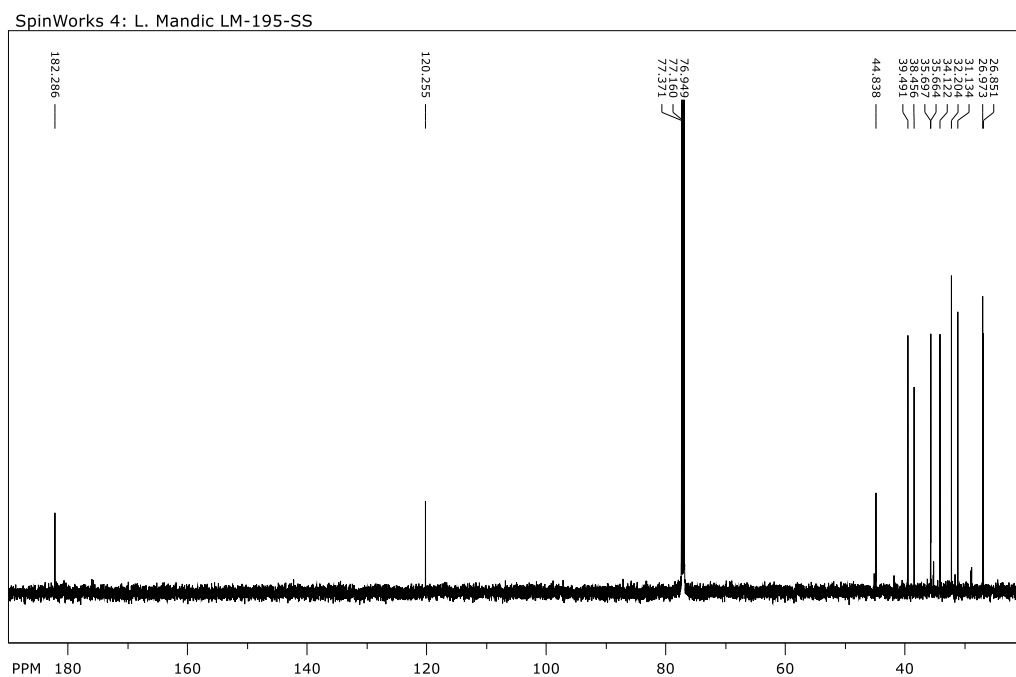
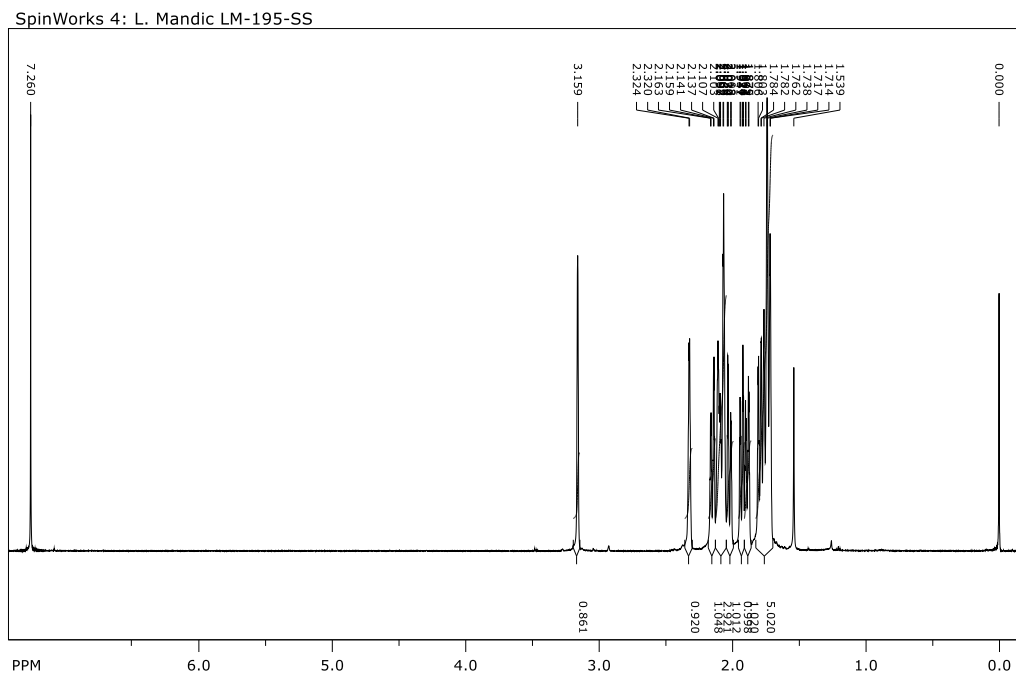
Prilog 68. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **50**.



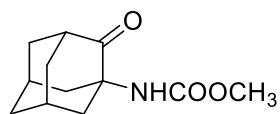
Prilog 69. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **51**.



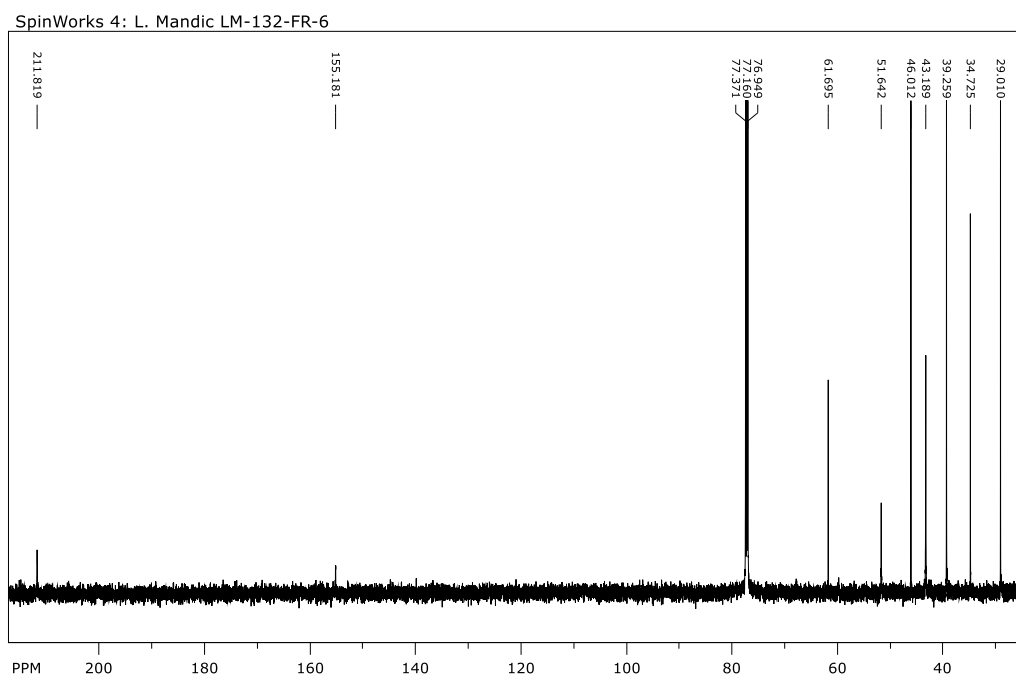
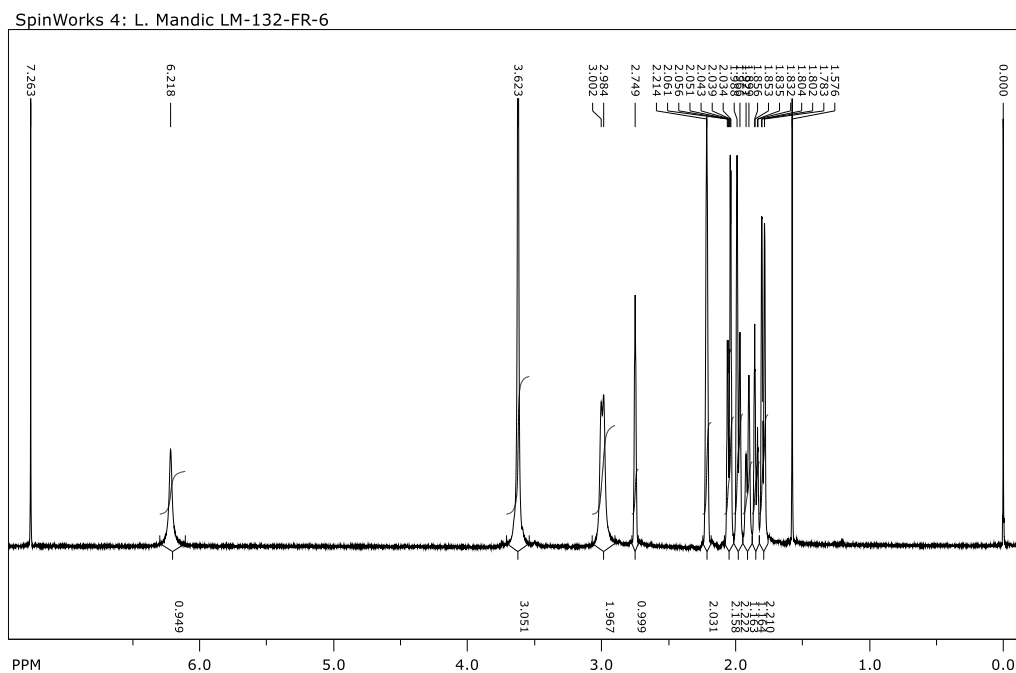
51



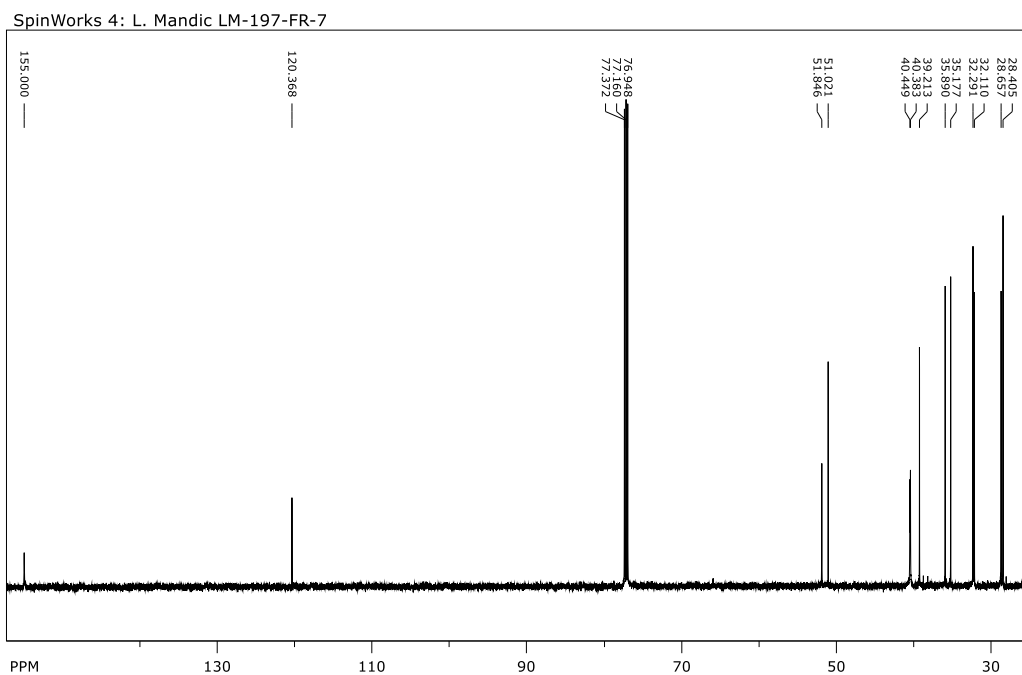
Prilog 70. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **52**.



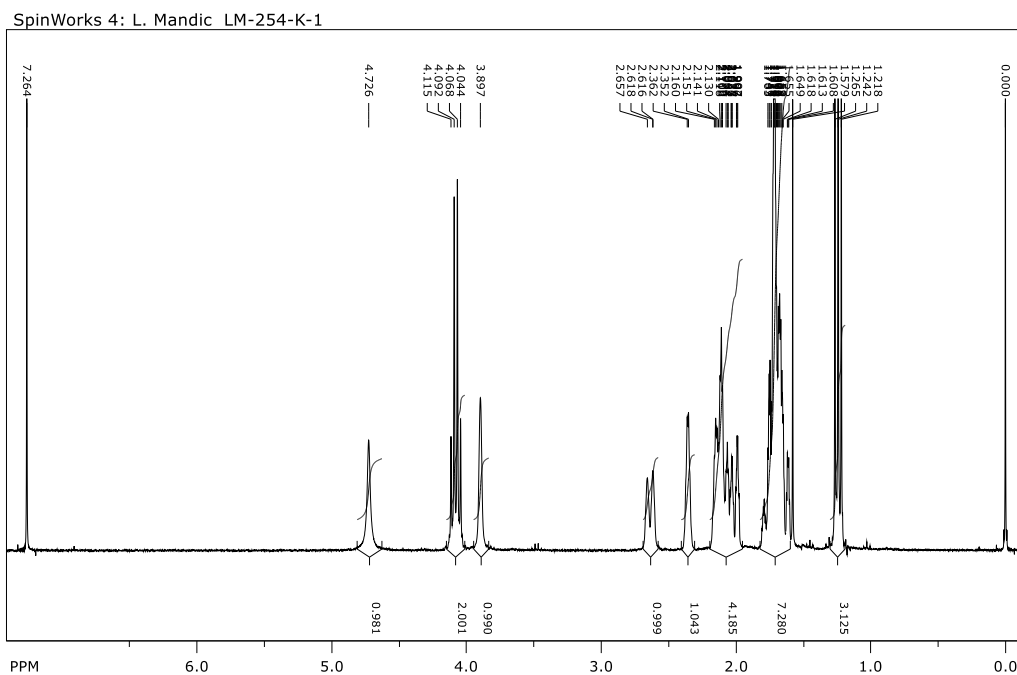
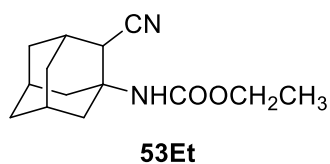
52



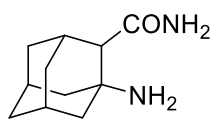
53Me



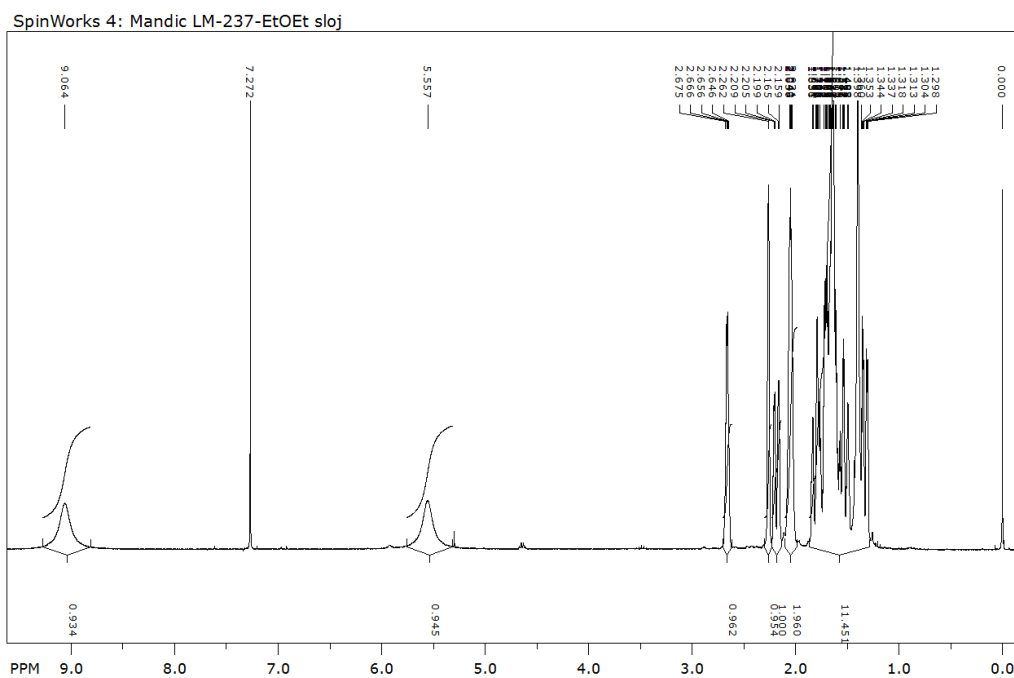
Prilog 72. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **53Et**.



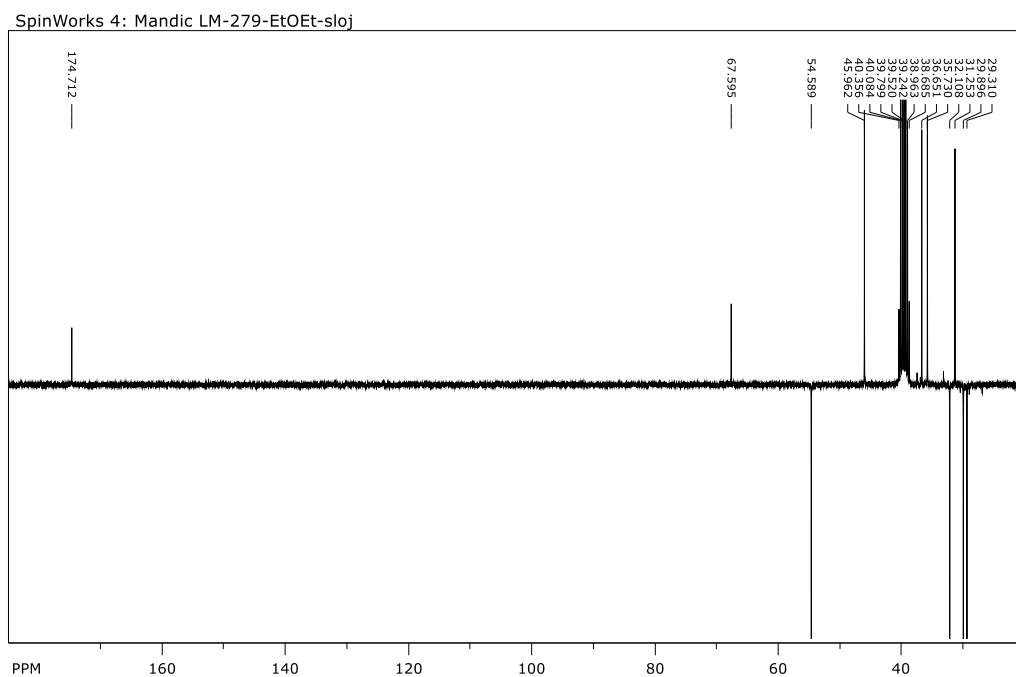
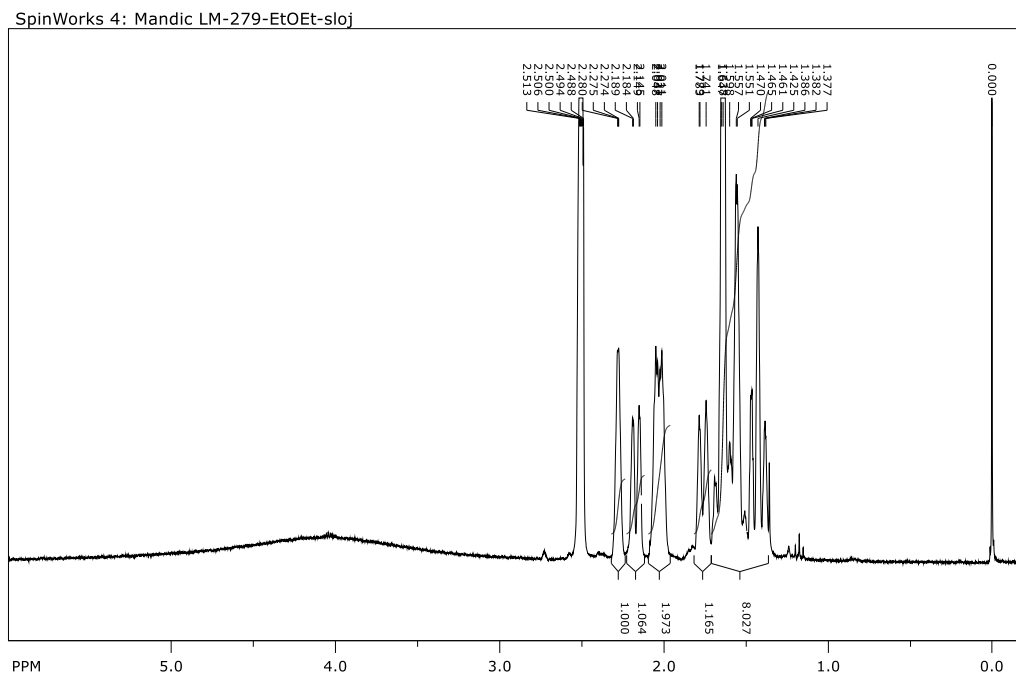
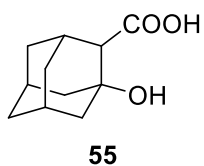
Prilog 73. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **54**.



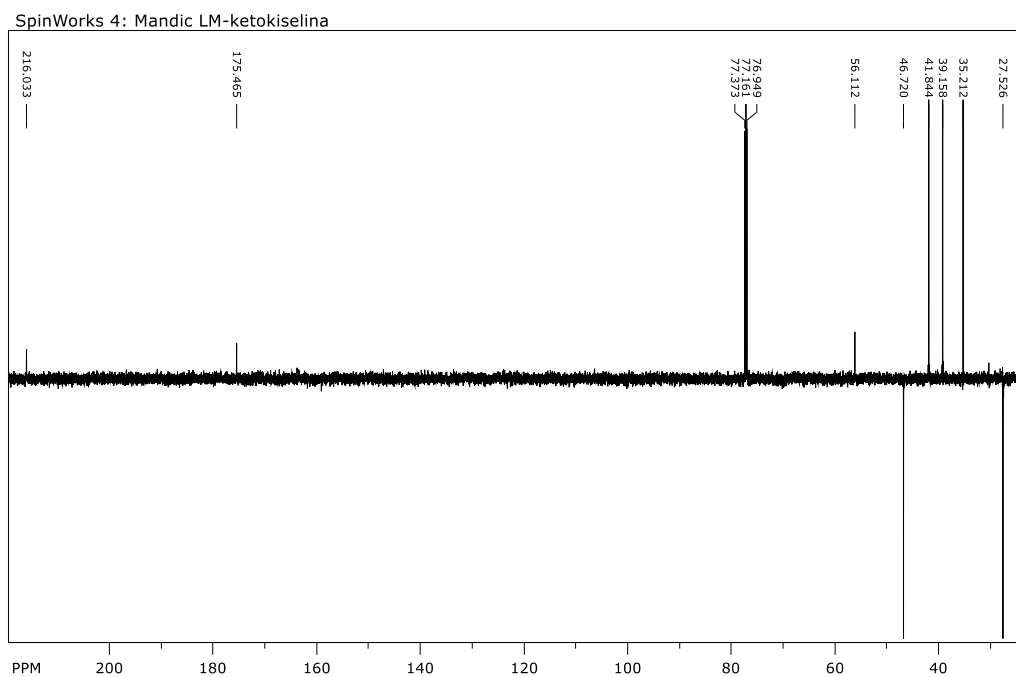
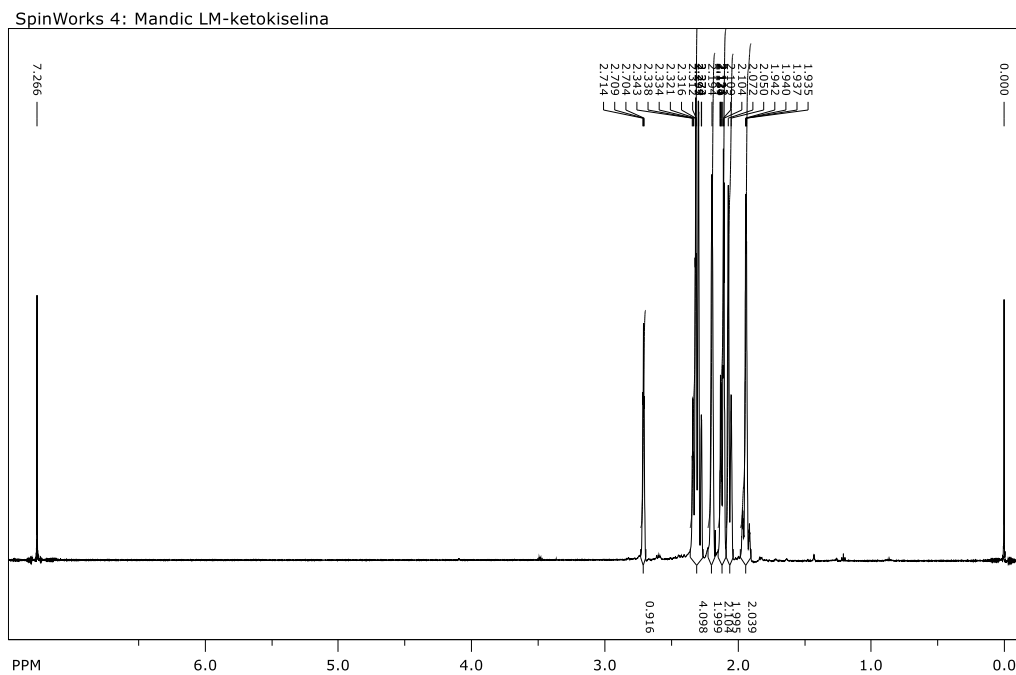
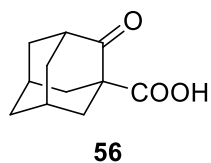
54



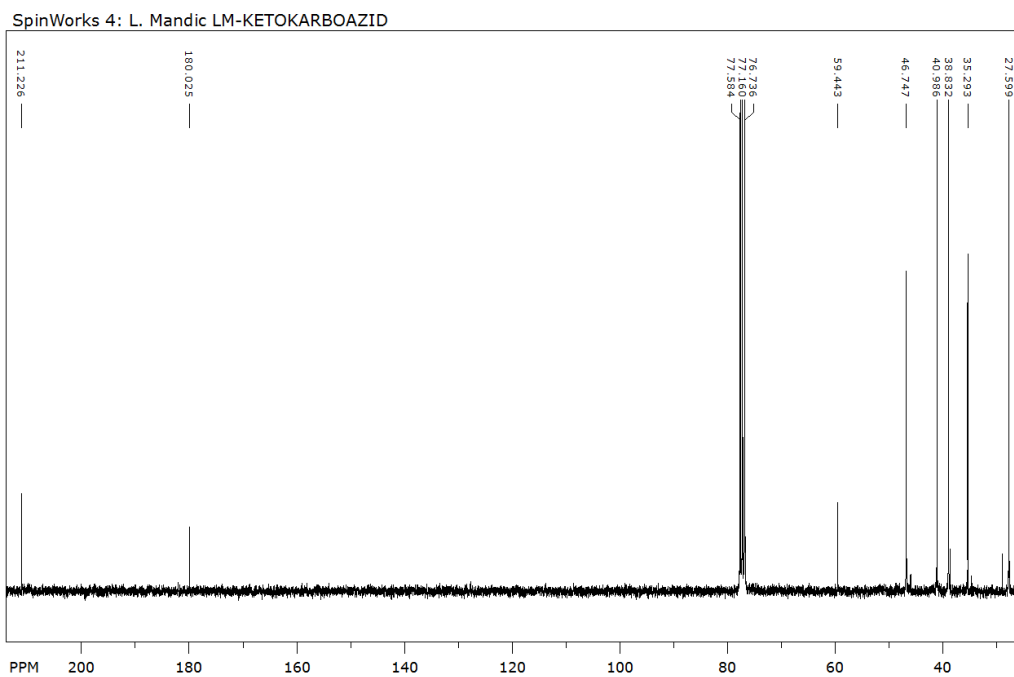
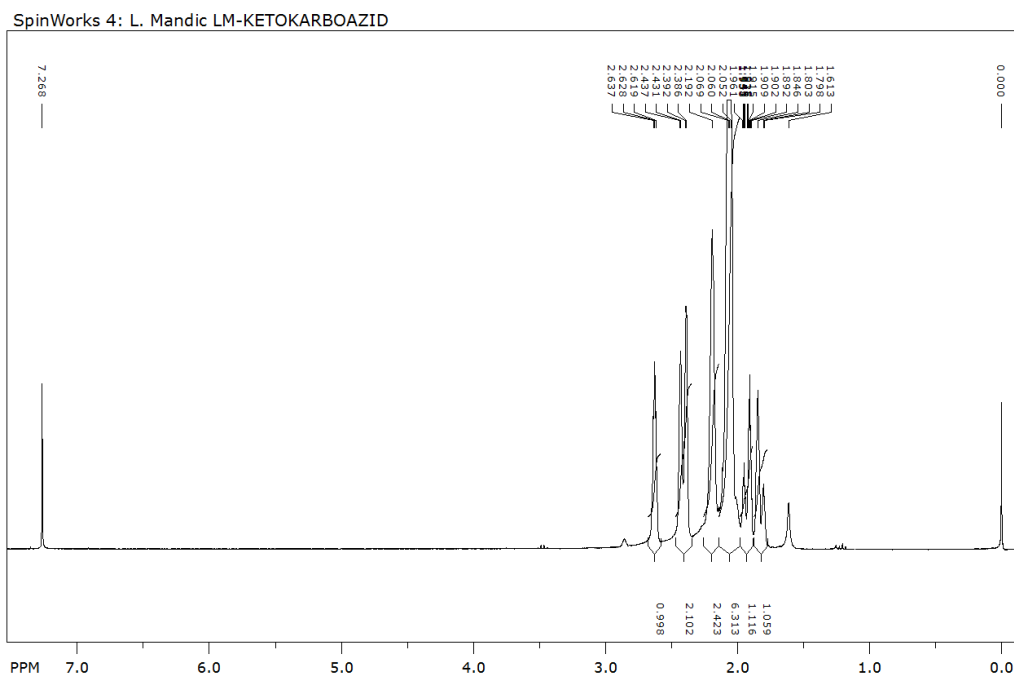
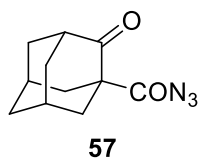
Prilog 74. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **55**.



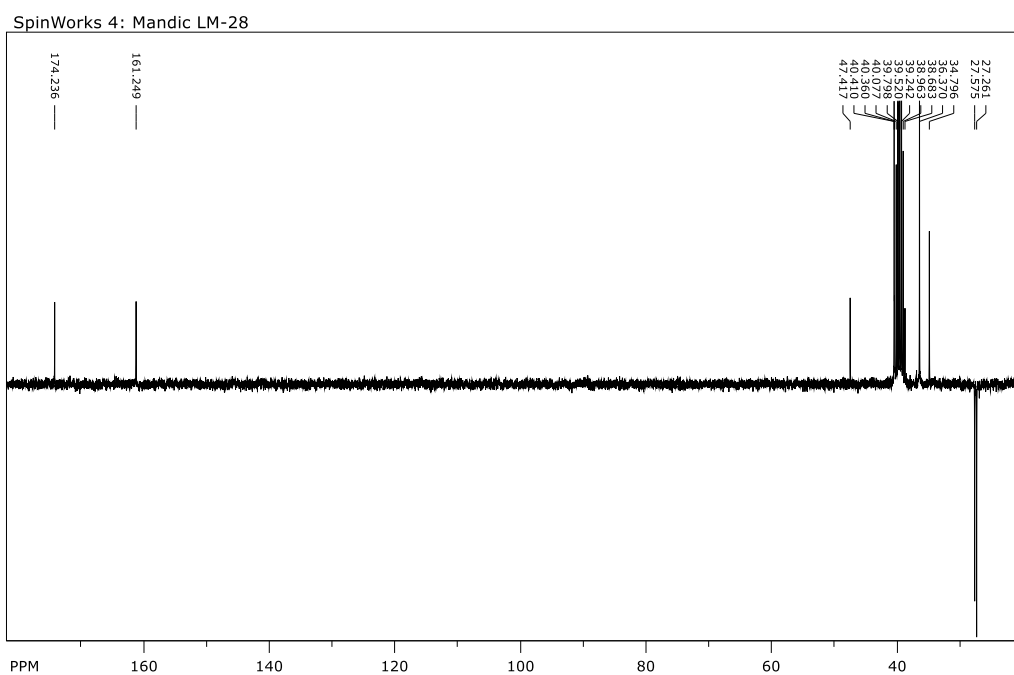
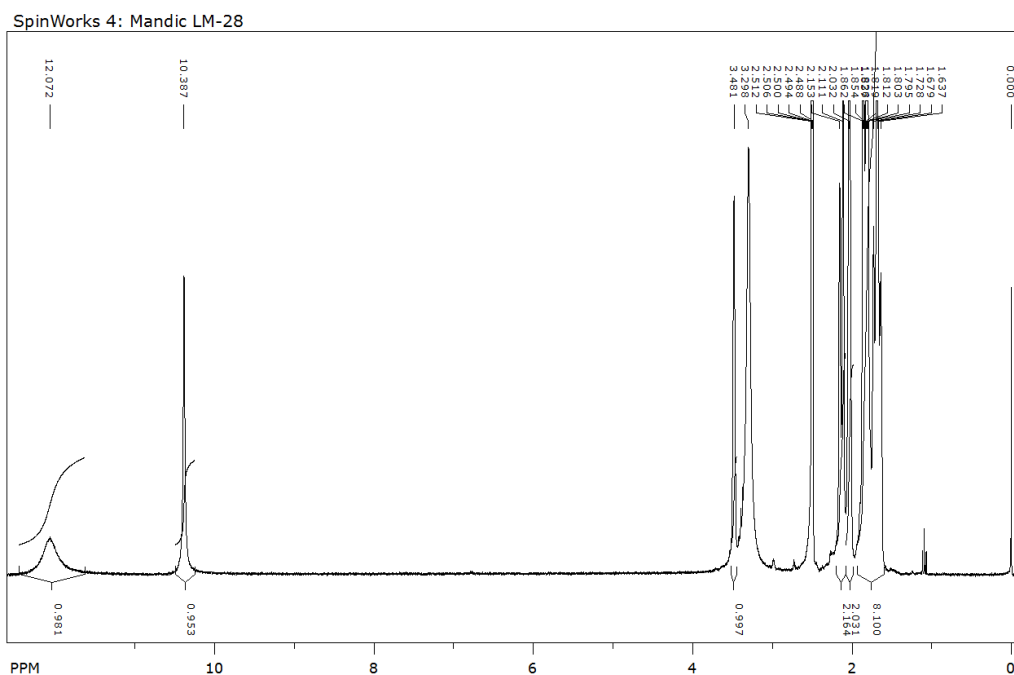
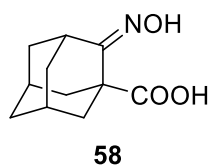
Prilog 75. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **56**.



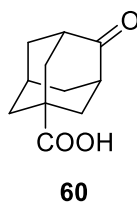
Prilog 76. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja 57.



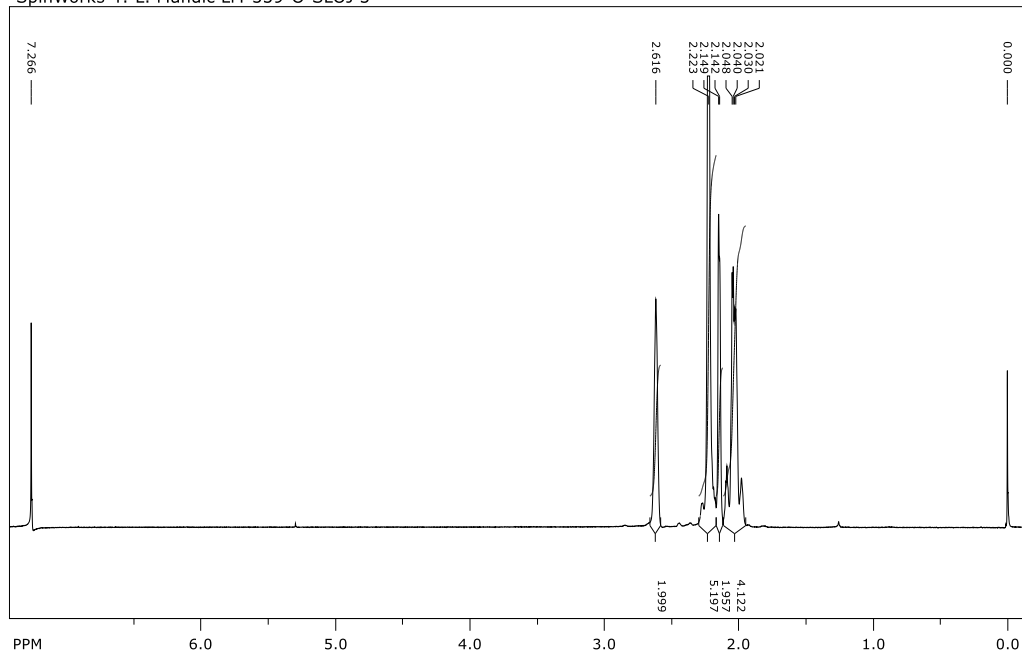
Prilog 77. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **58**.



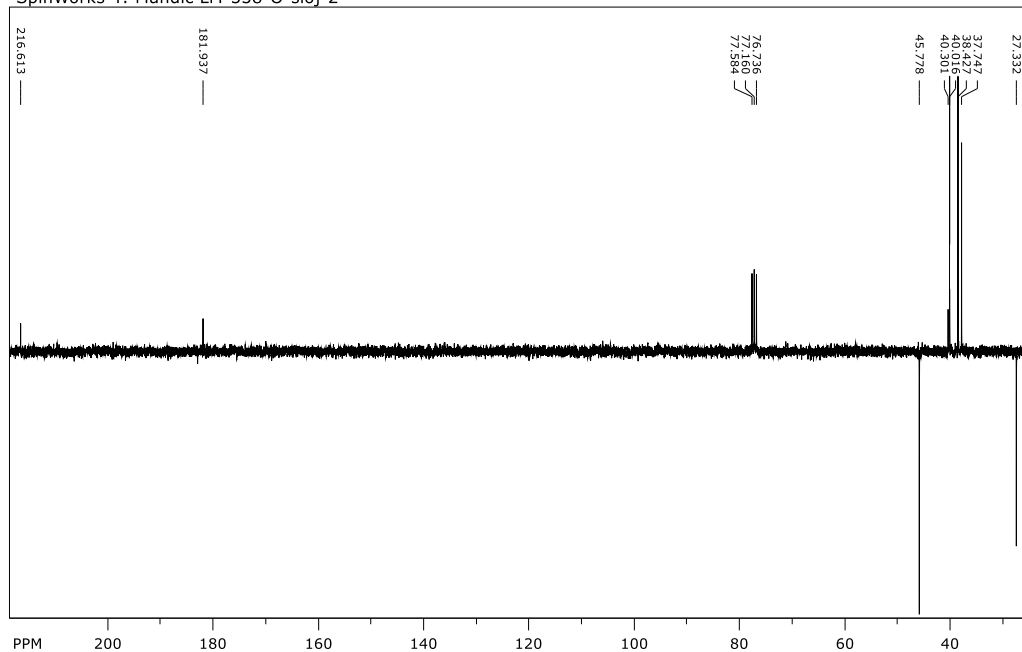
Prilog 78. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **60**.



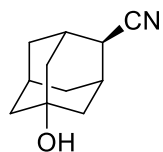
SpinWorks 4: L. Mandic LM-339-O-SLOJ 3



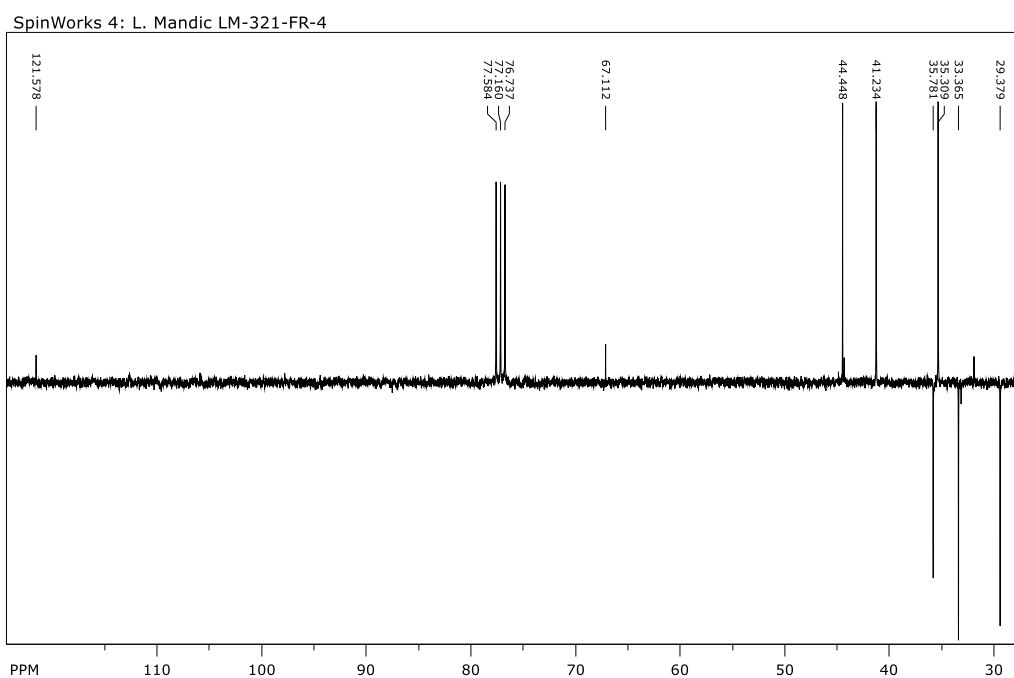
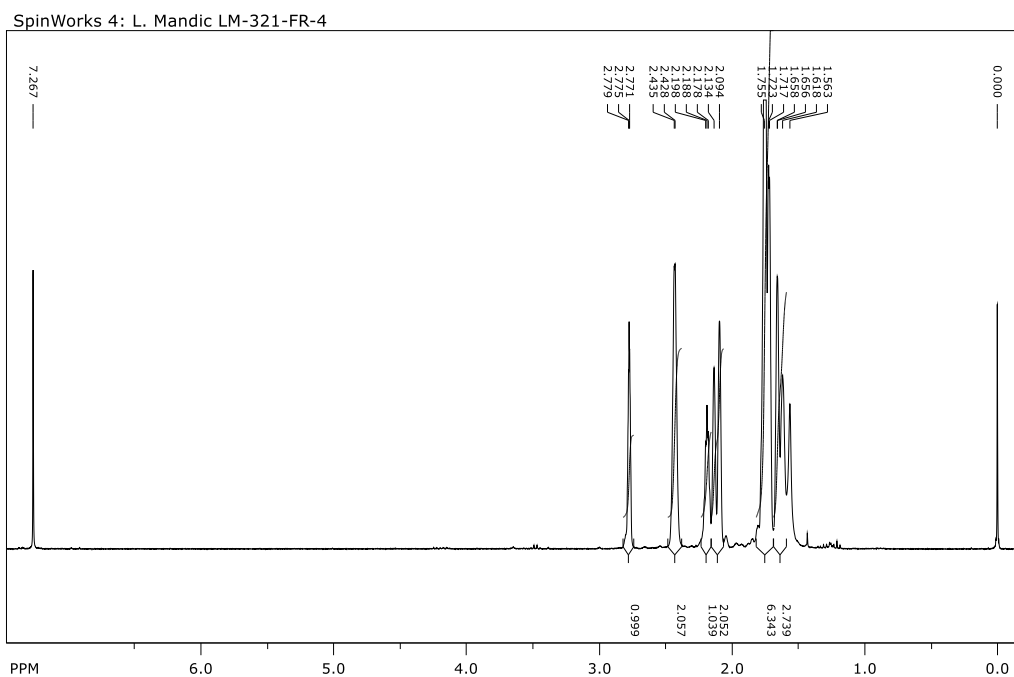
SpinWorks 4: Mandic LM-338-O-sloj-2



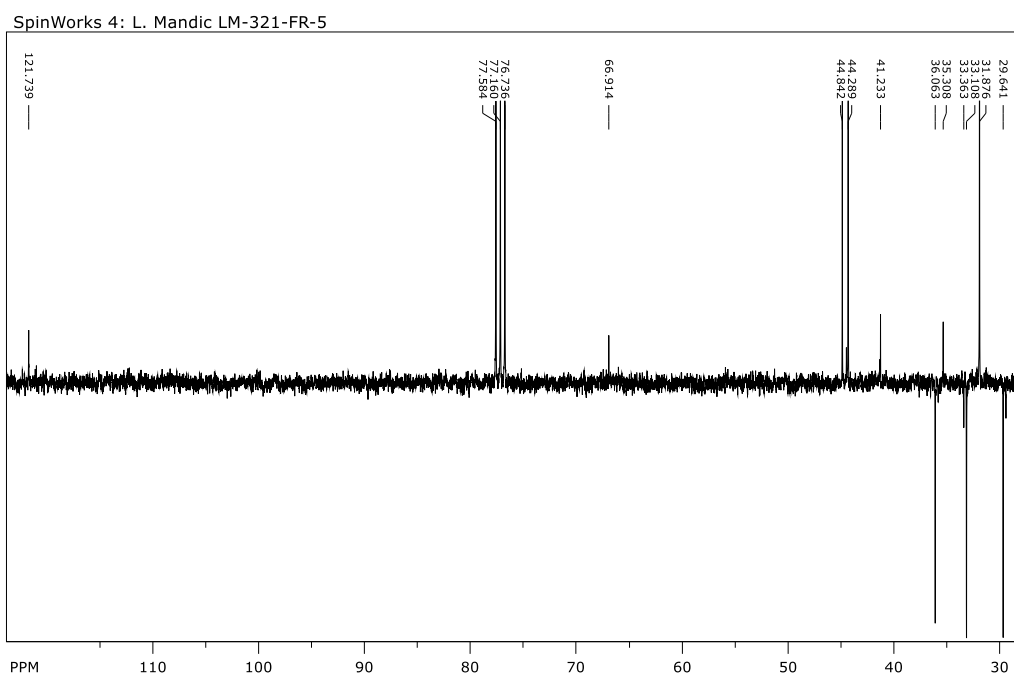
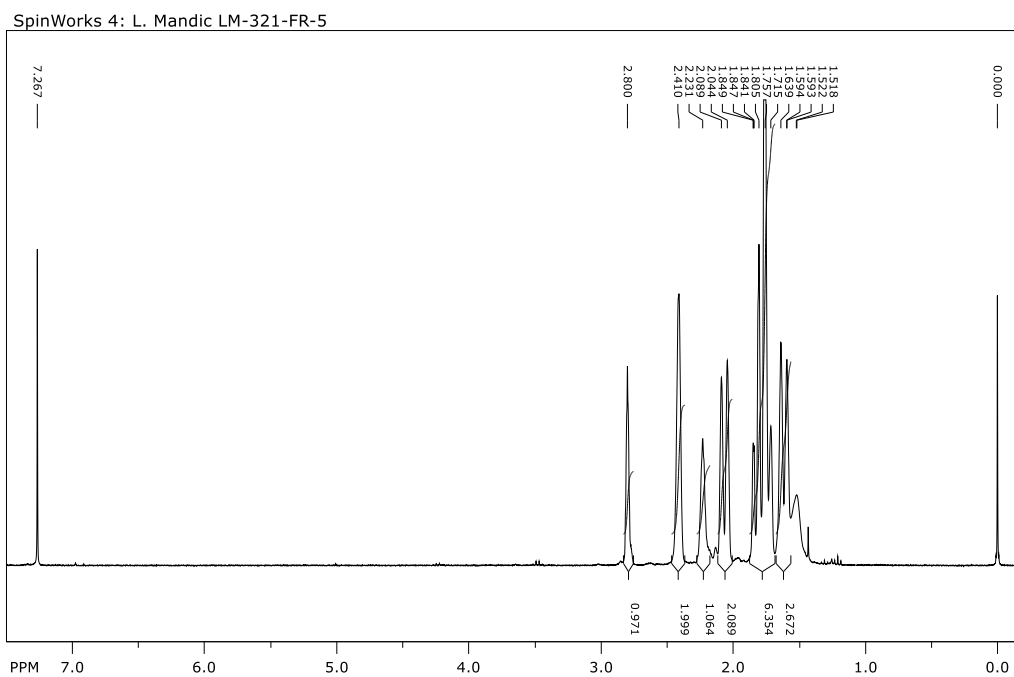
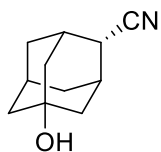
Prilog 79. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **61Z**.



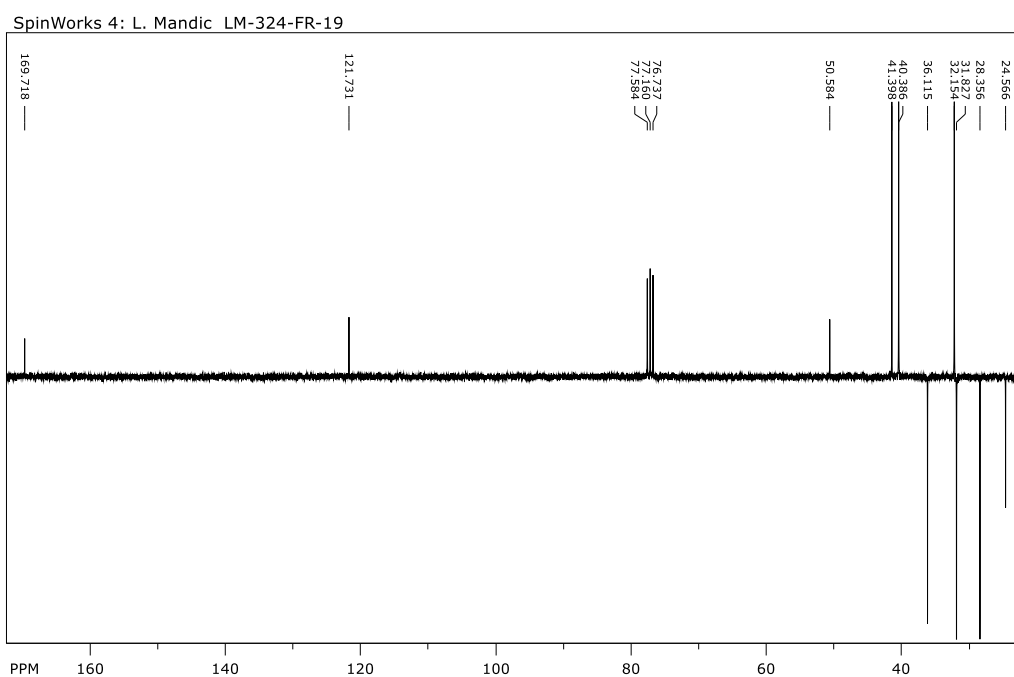
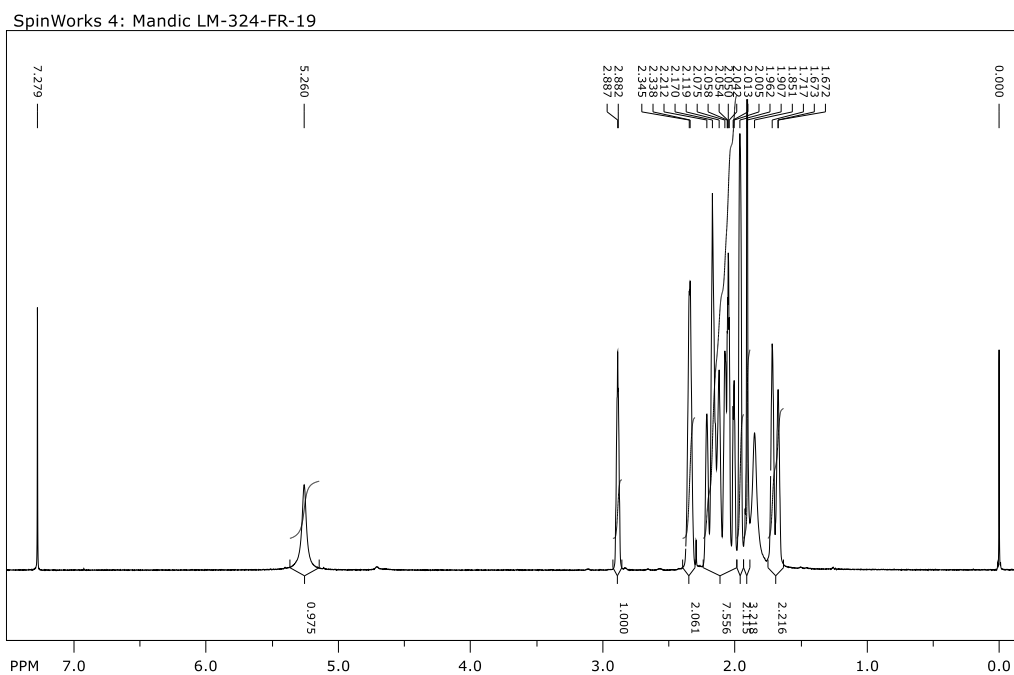
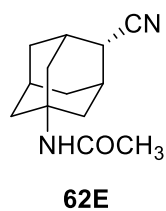
61Z



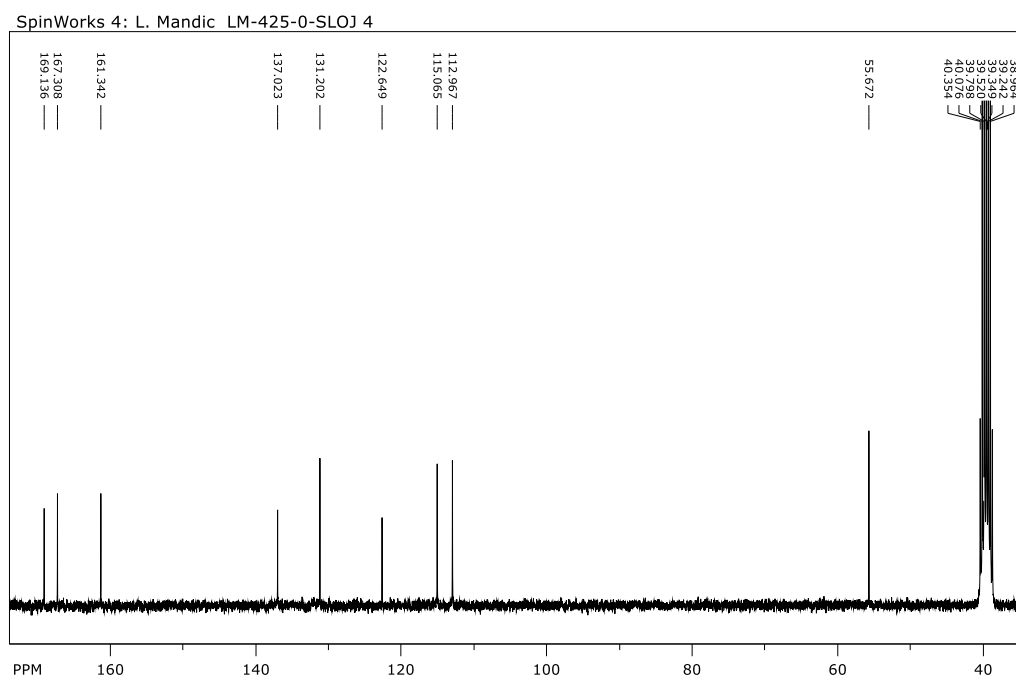
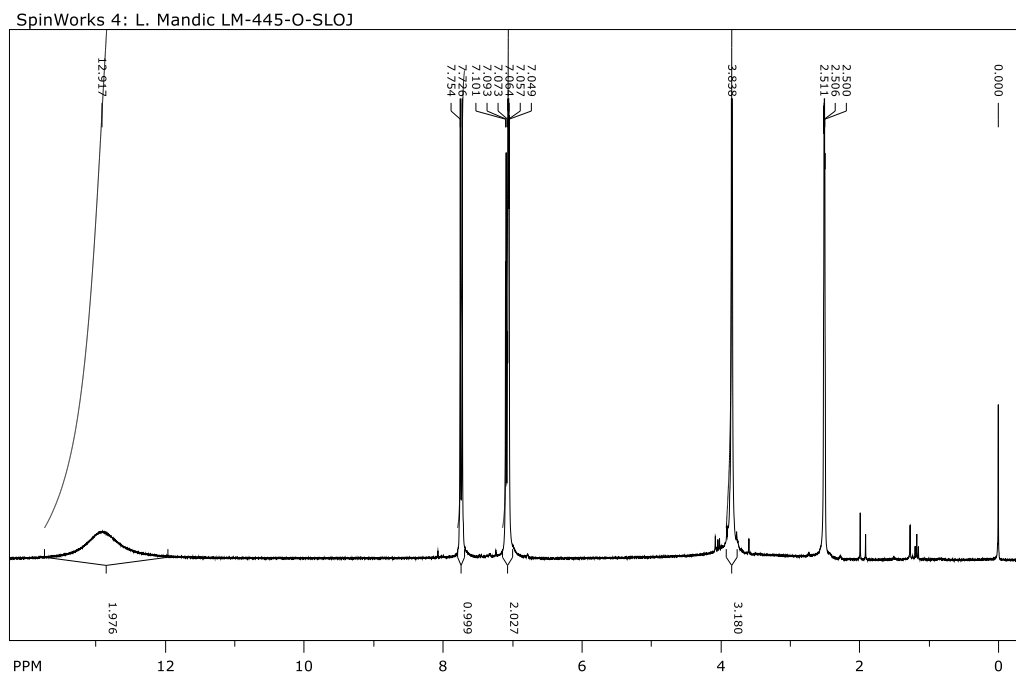
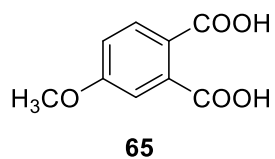
Prilog 80. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **61E**.



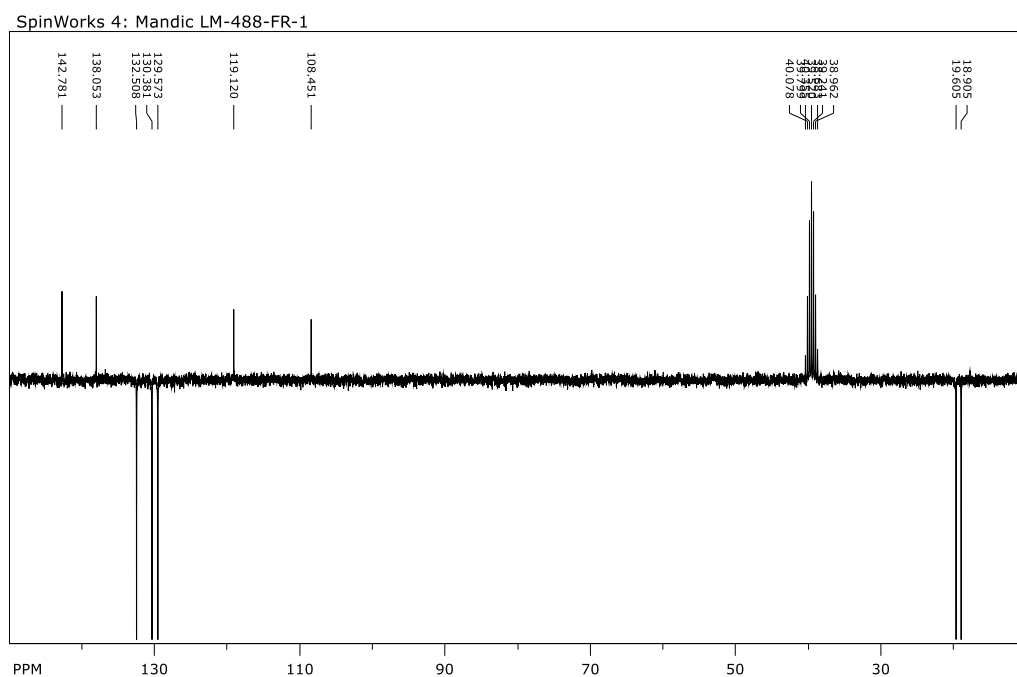
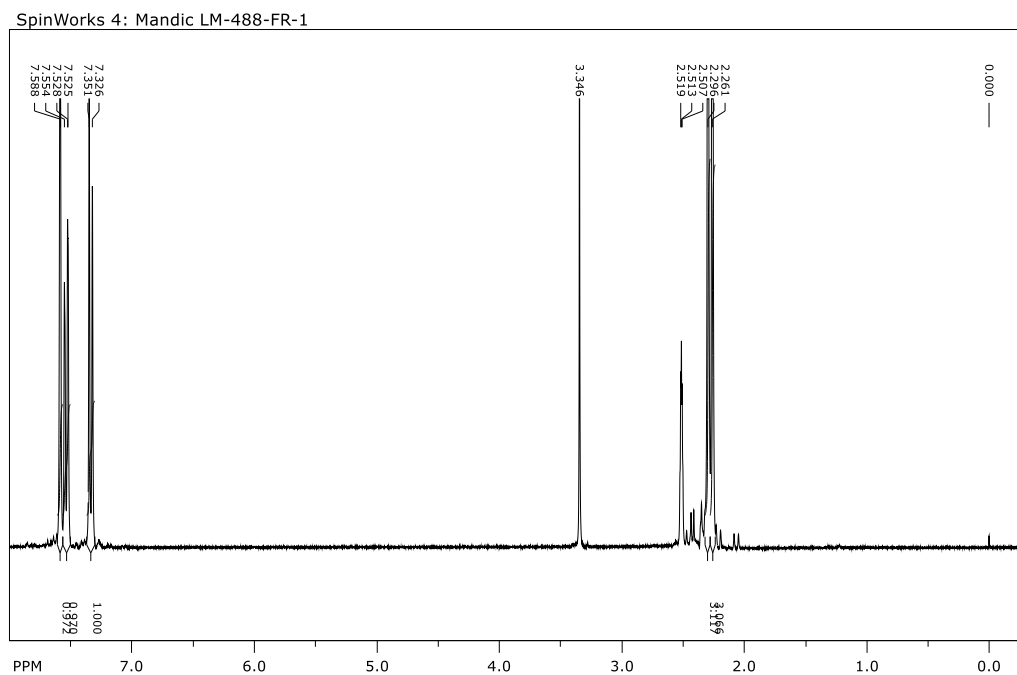
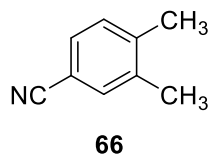
Prilog 82. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **62E**.



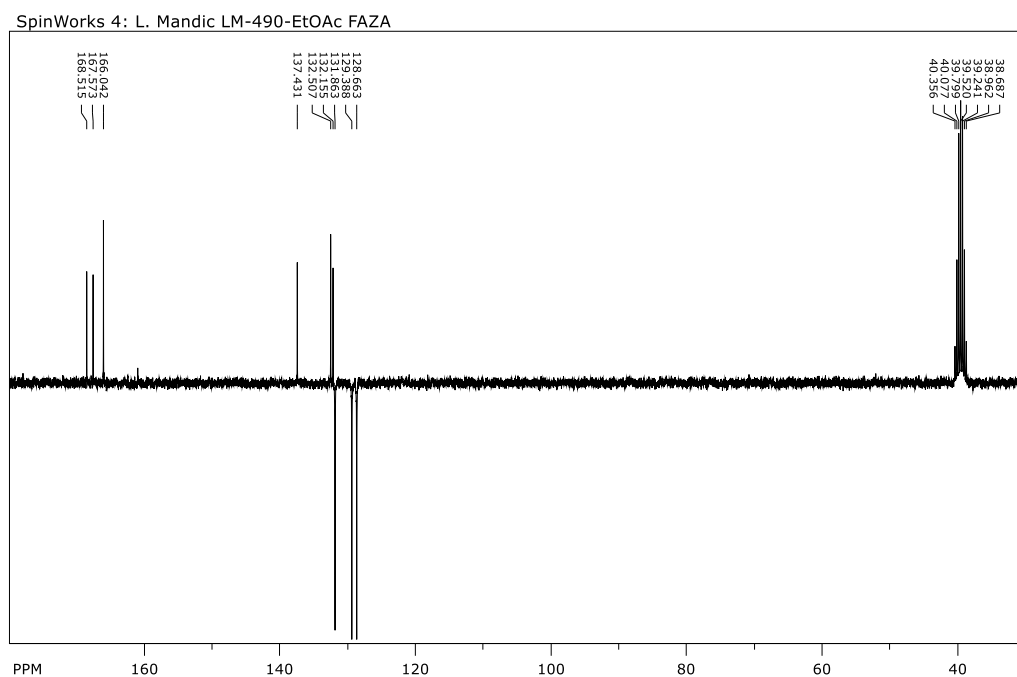
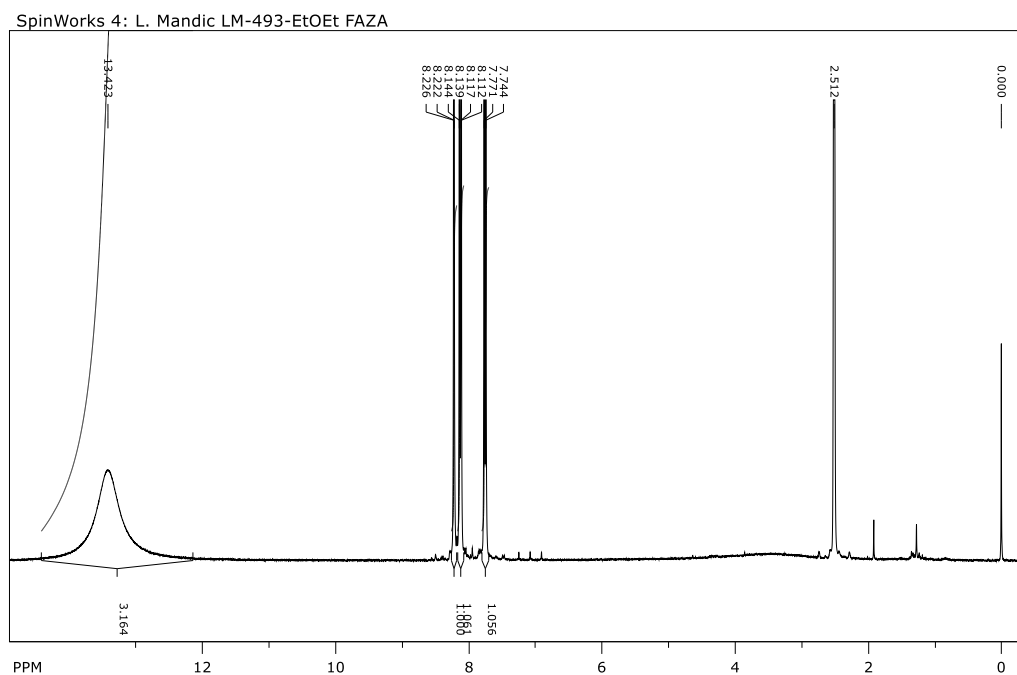
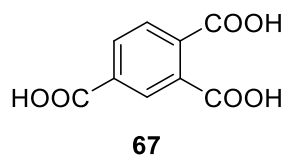
Prilog 83. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **65**.



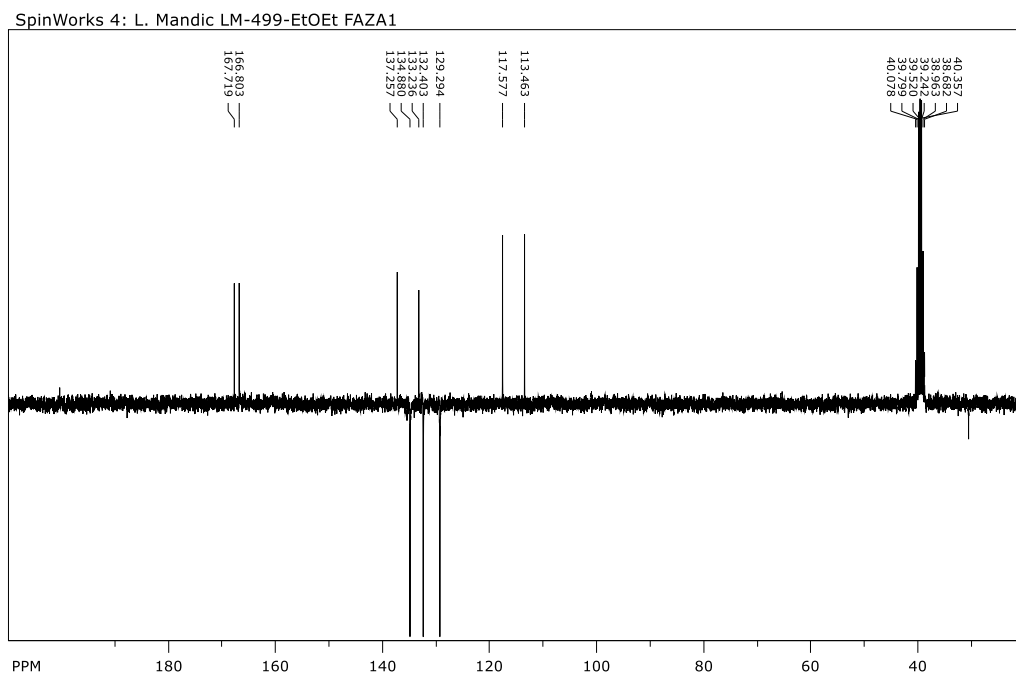
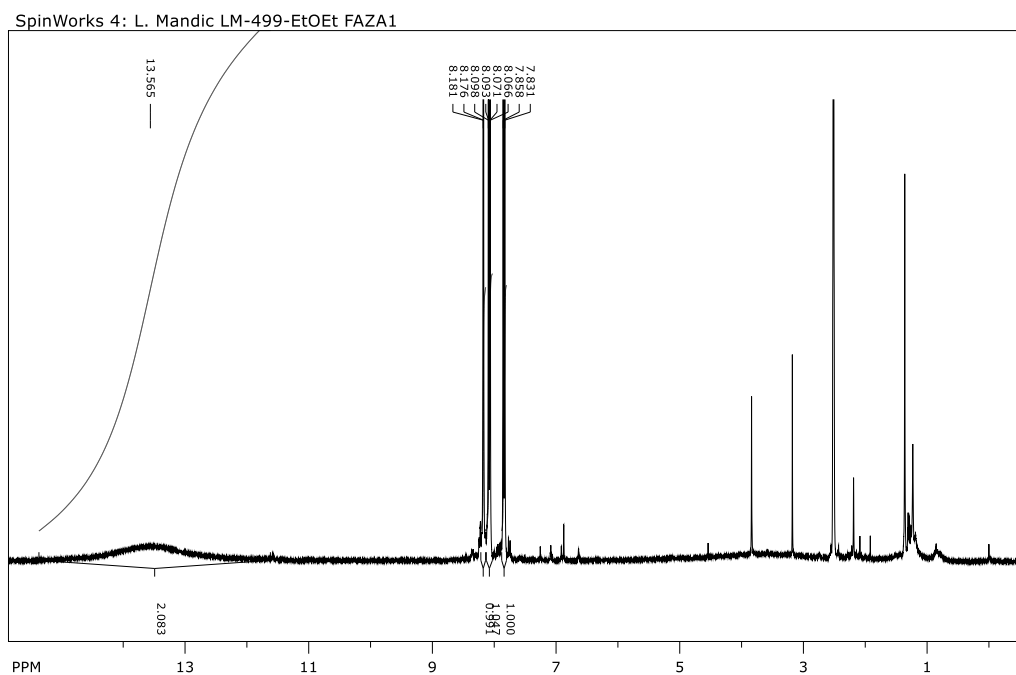
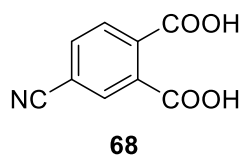
Prilog 84. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **66**.

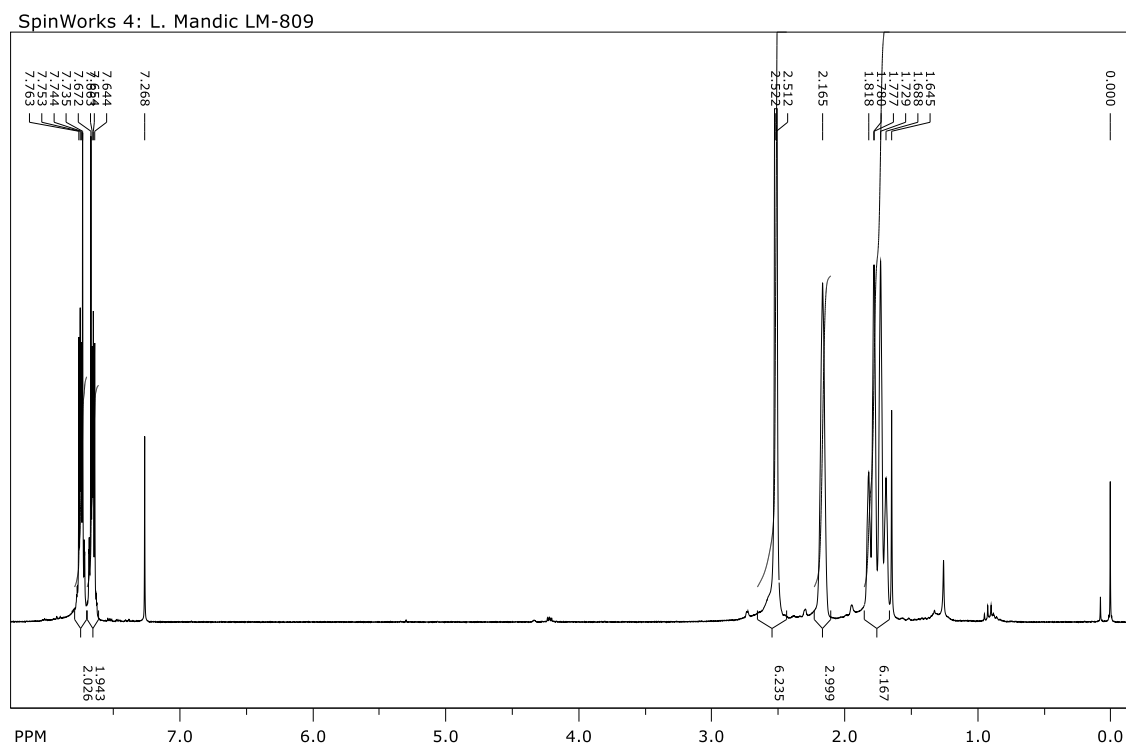
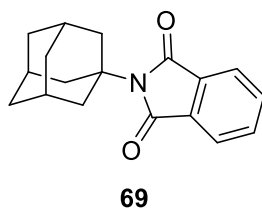


Prilog 85. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **67**.

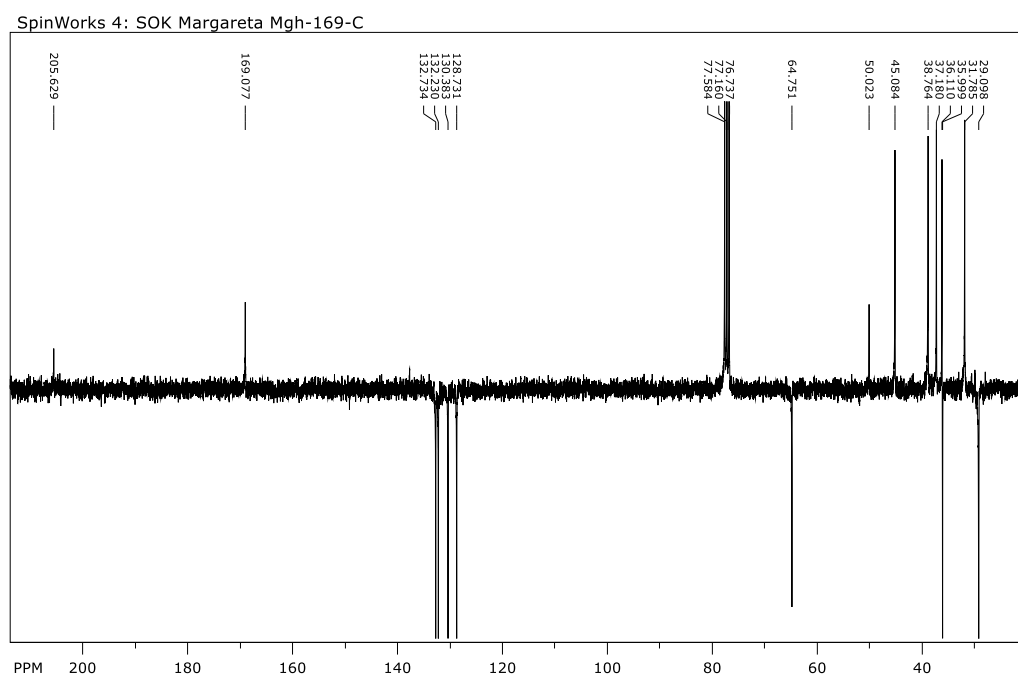
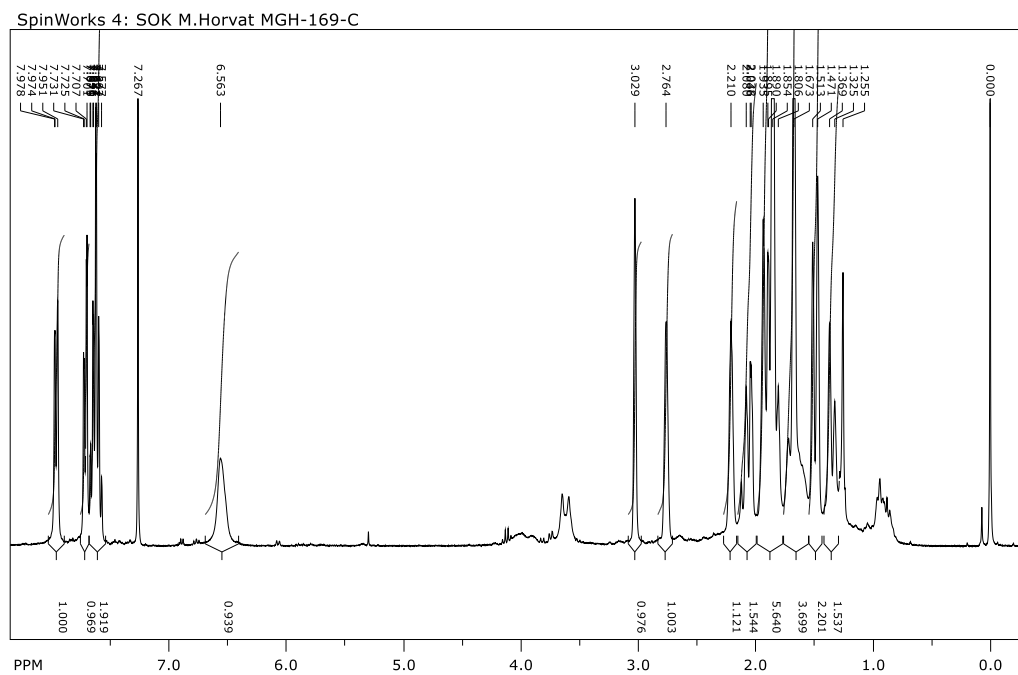
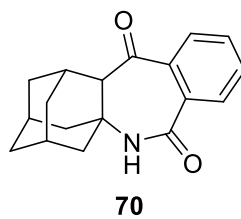


Prilog 86. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 75 MHz) NMR spektri spoja **68**.

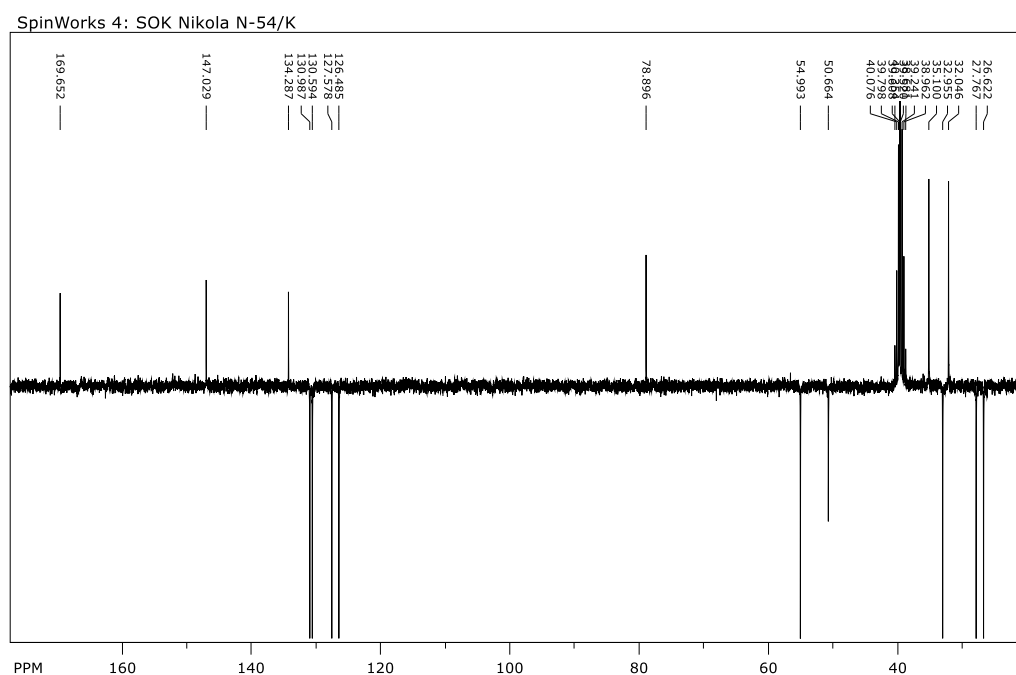
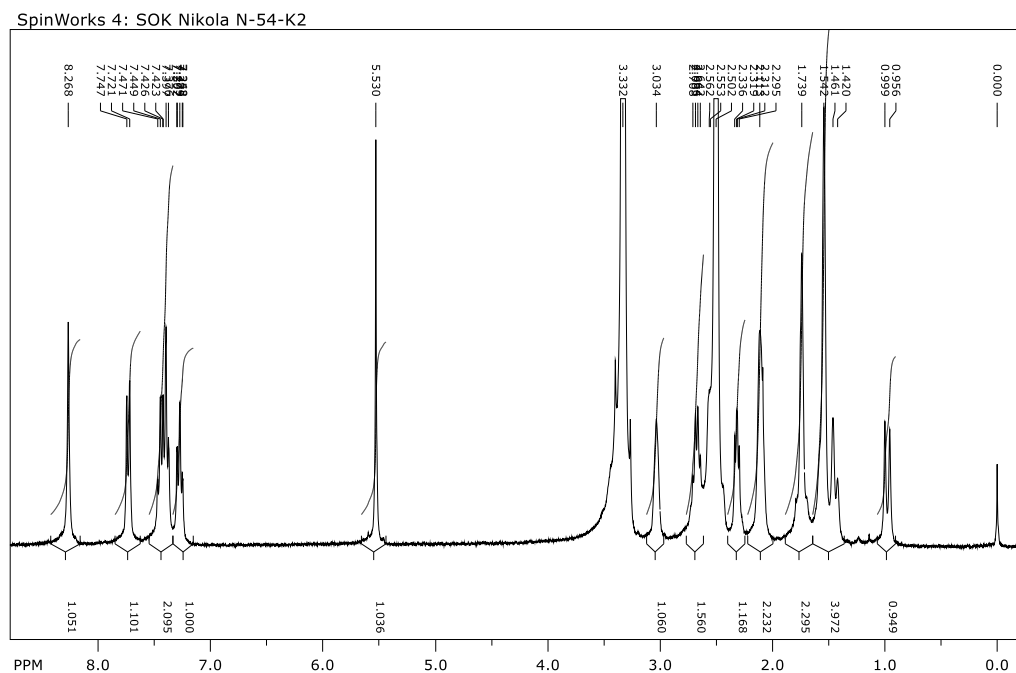
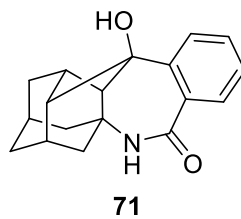


Prilog 87. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) NMR spektar spoja **69**.

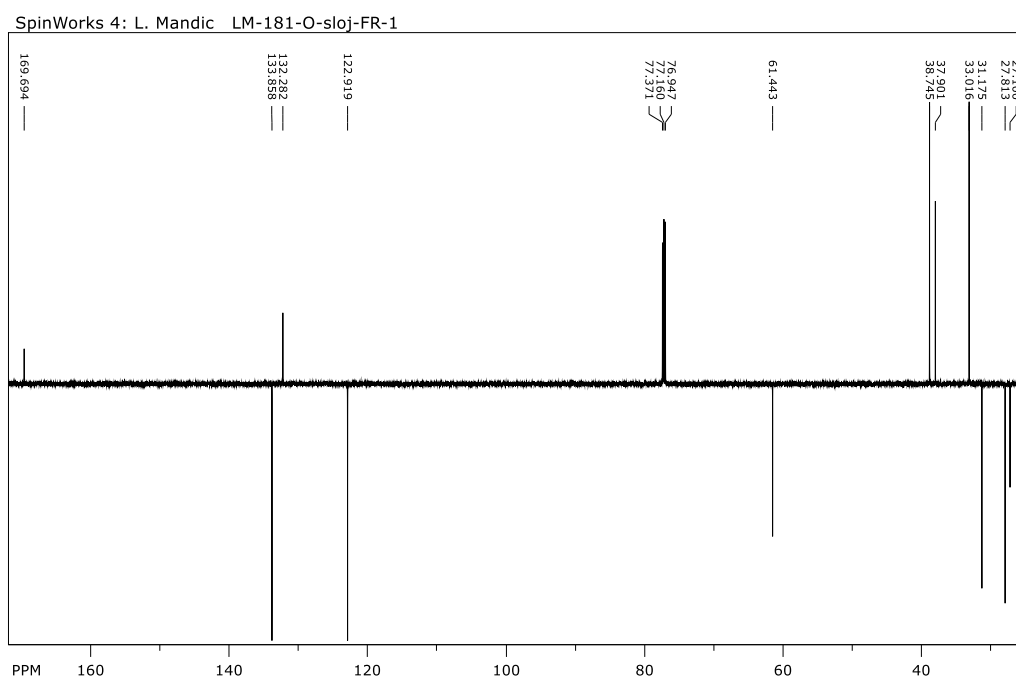
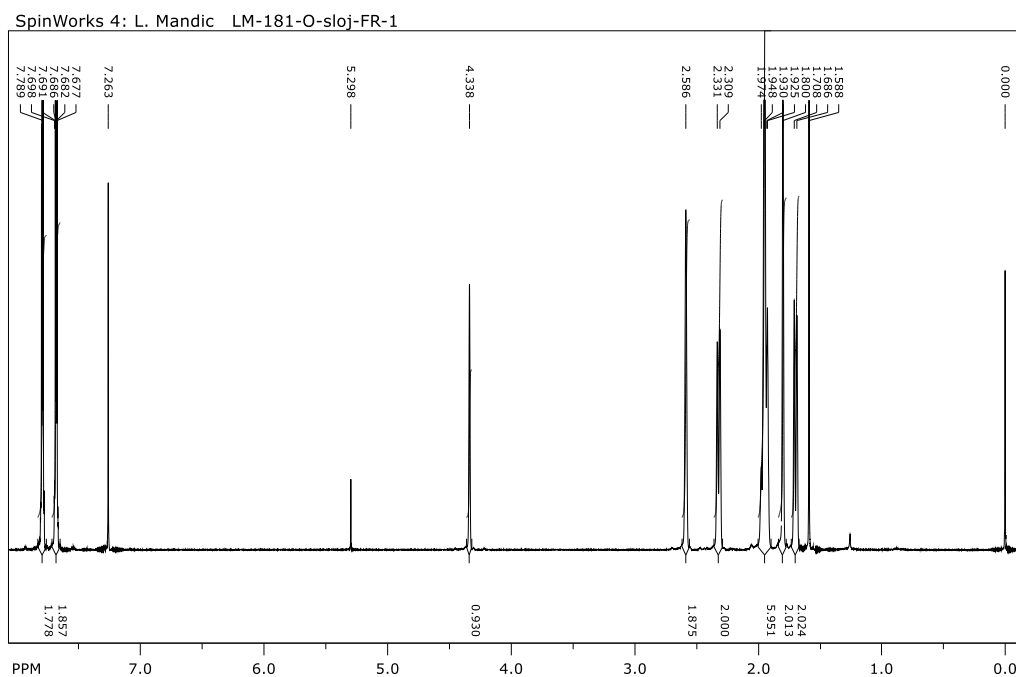
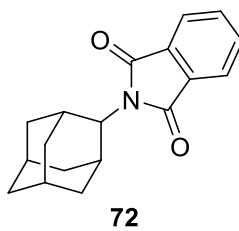
Prilog 88. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **70**.



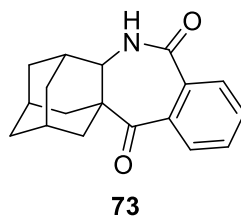
Prilog 89. ^1H (DMSO- d_6 , 300 MHz) i ^{13}C (DMSO- d_6 , 150 MHz) NMR spektri spoja **71**.



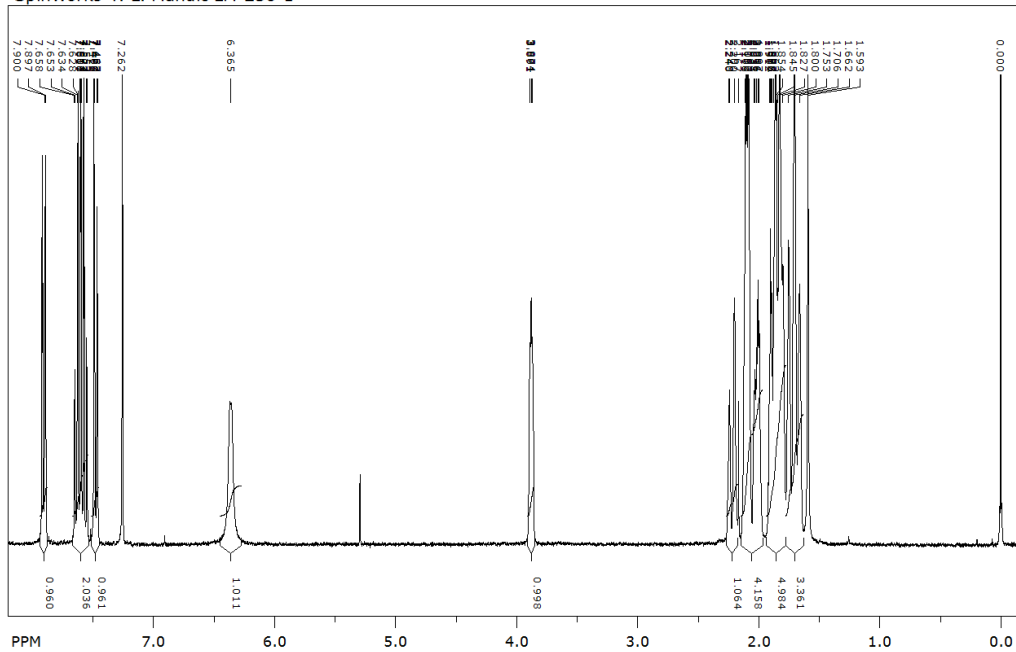
Prilog 90. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **72**.



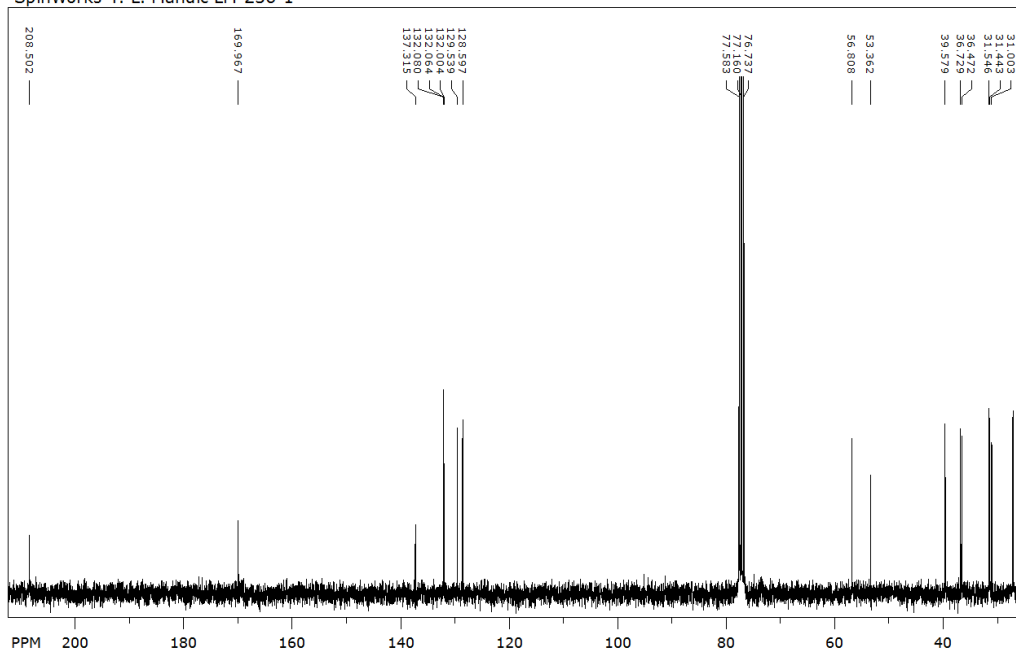
Prilog 91. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **73**.



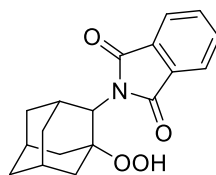
SpinWorks 4: L. Mandić LM-236-1



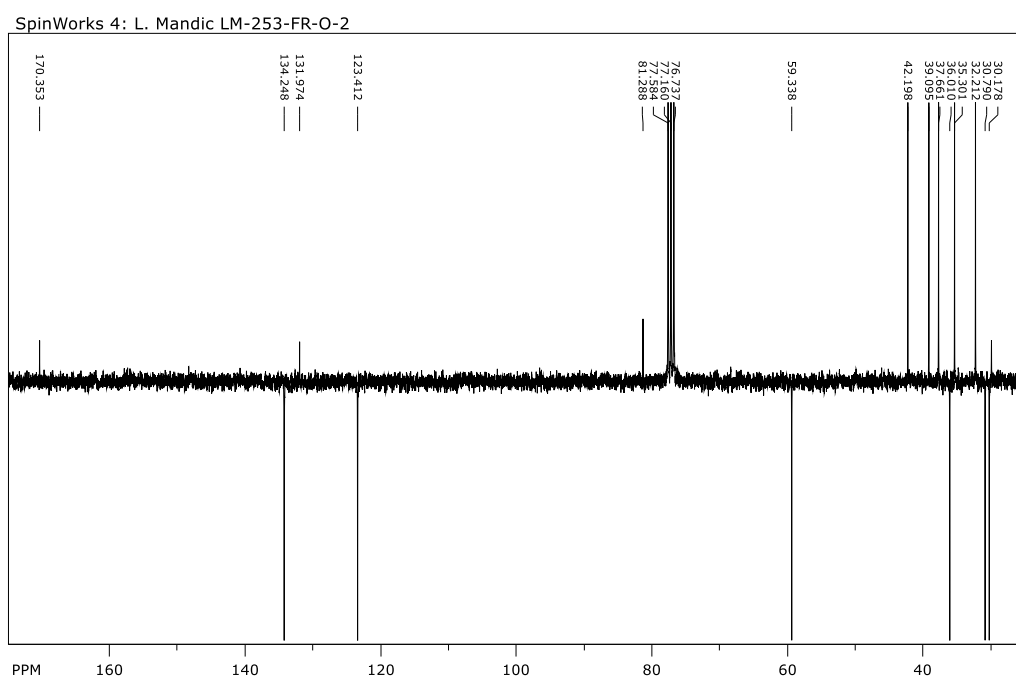
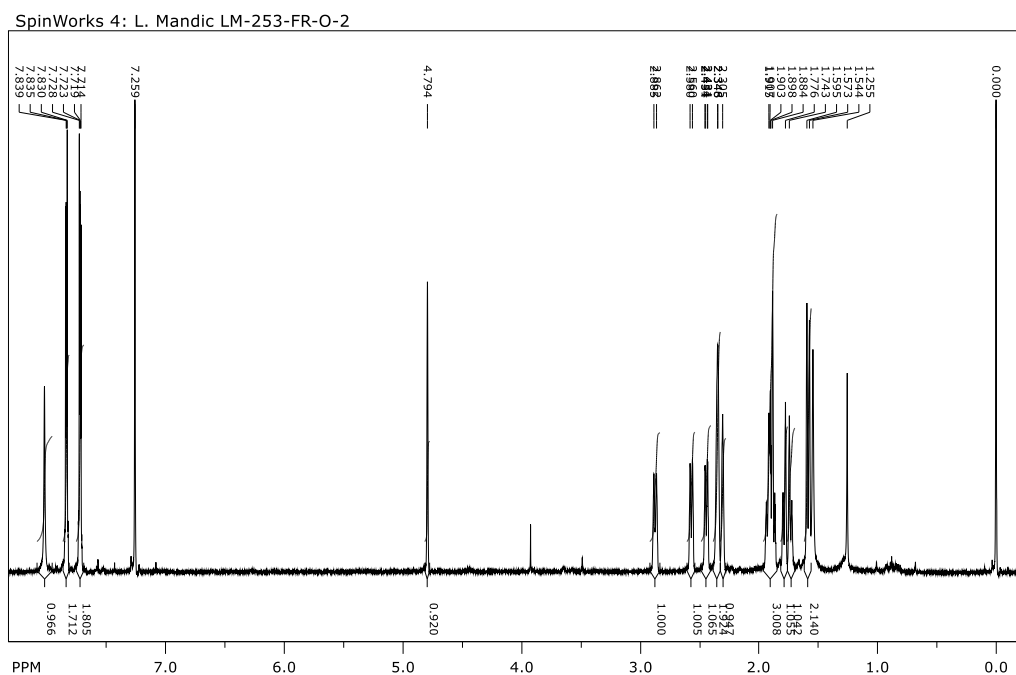
SpinWorks 4: L. Mandić LM-236-1



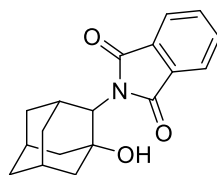
Prilog 92. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **74**.



74

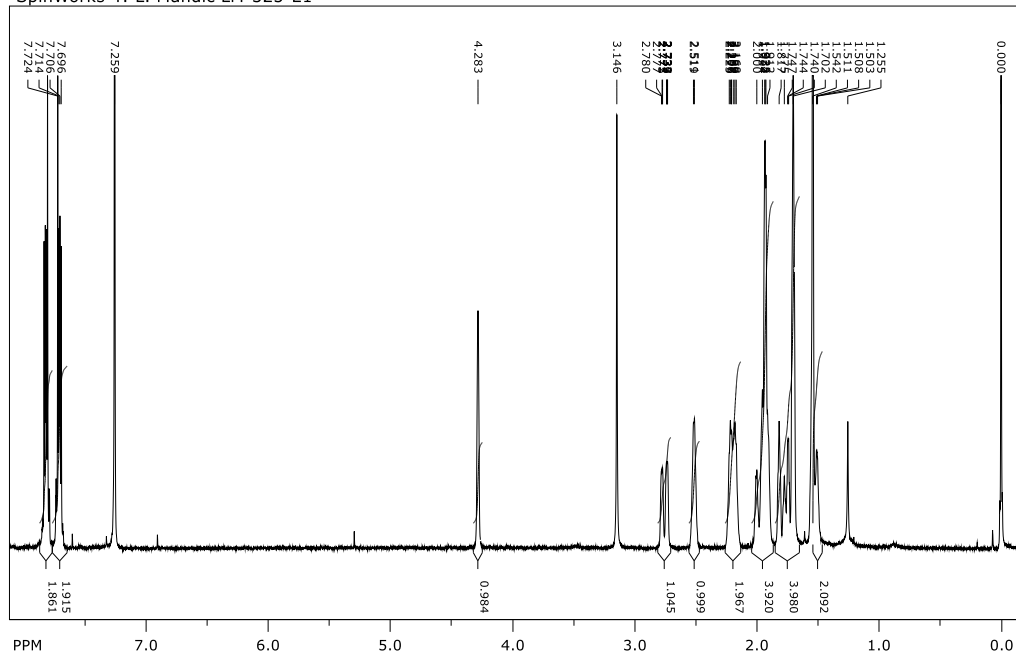


Prilog 93. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja 75.

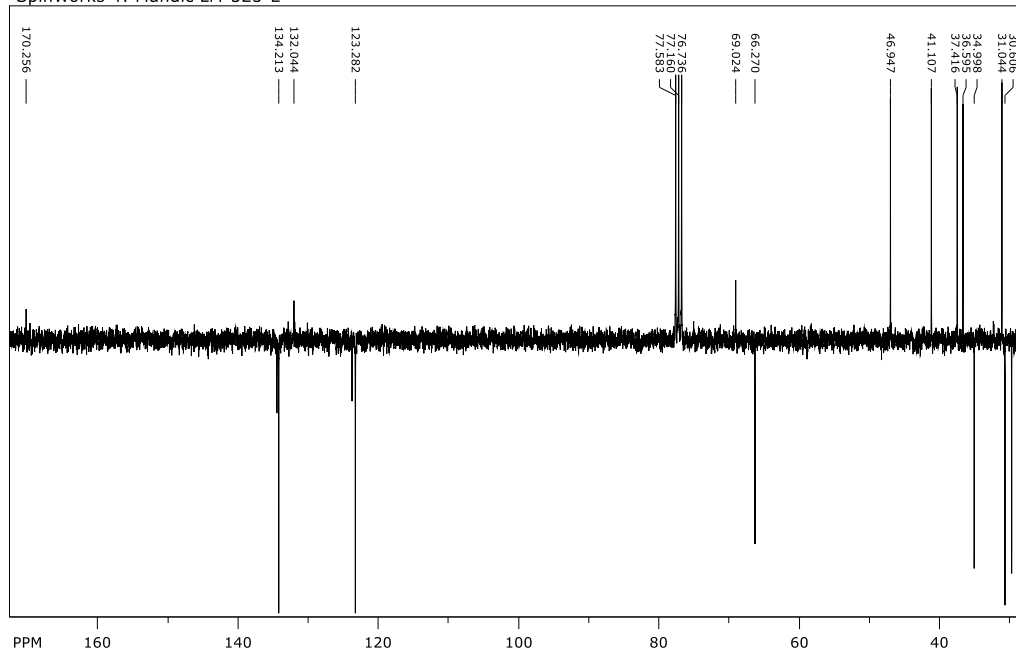


75

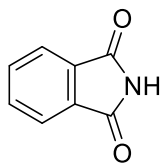
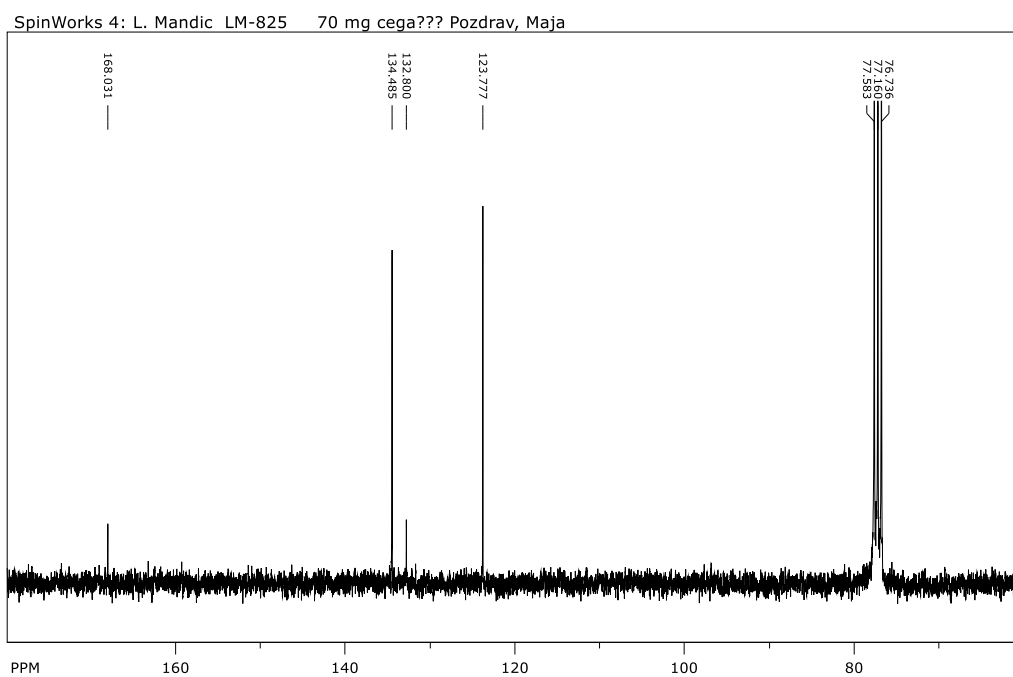
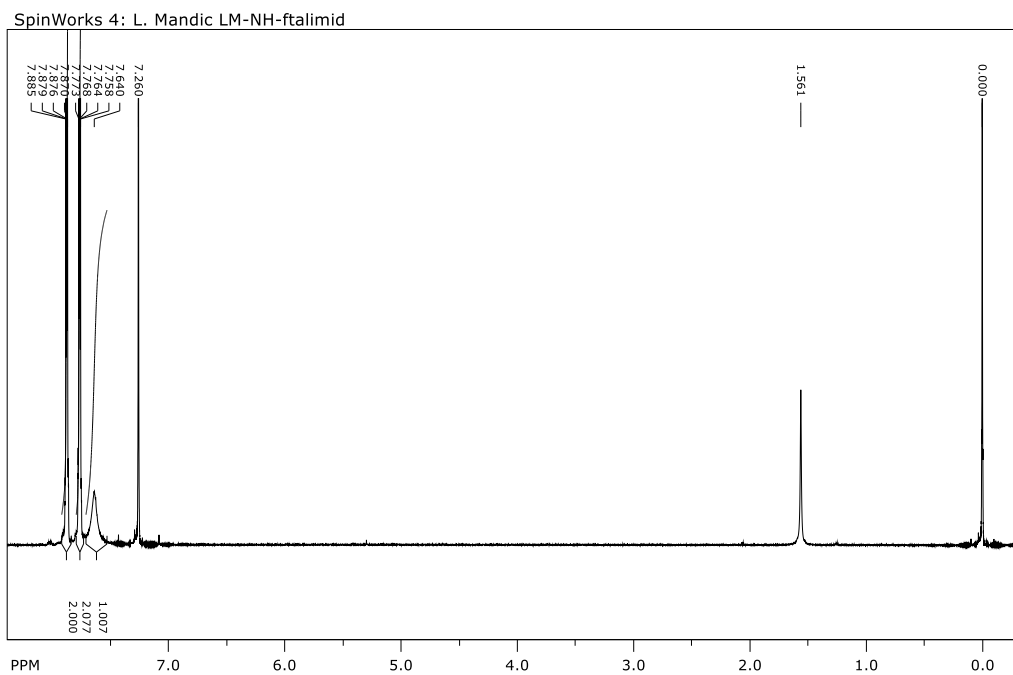
SpinWorks 4: L. Mandic LM-325-E1



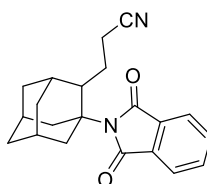
SpinWorks 4: Mandic LM-325-E



Prilog 94. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **76**.

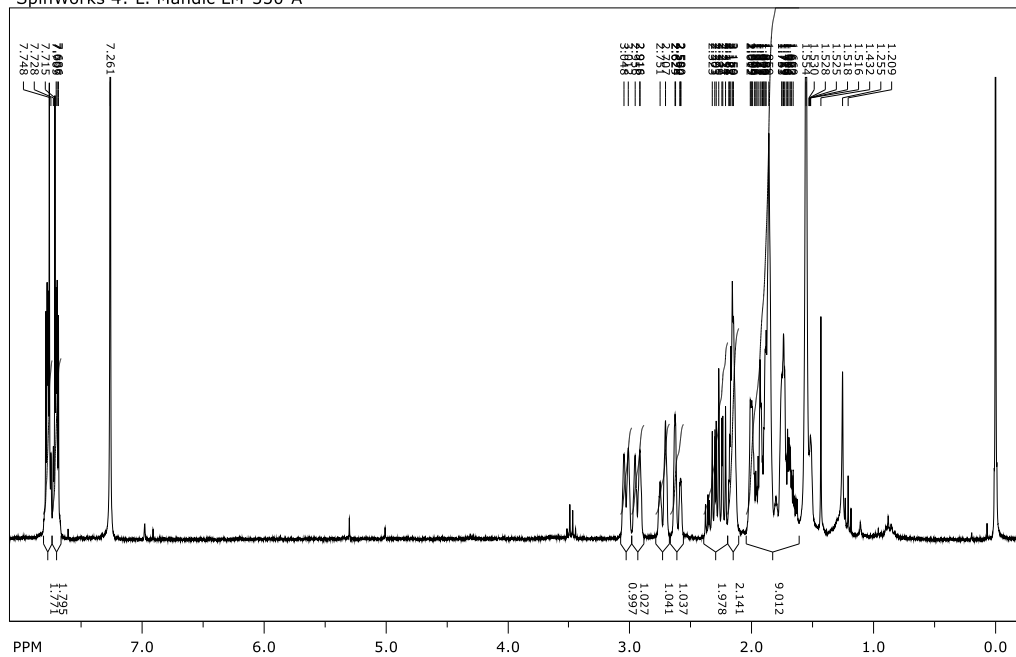
**76**

Prilog 95. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **77**.

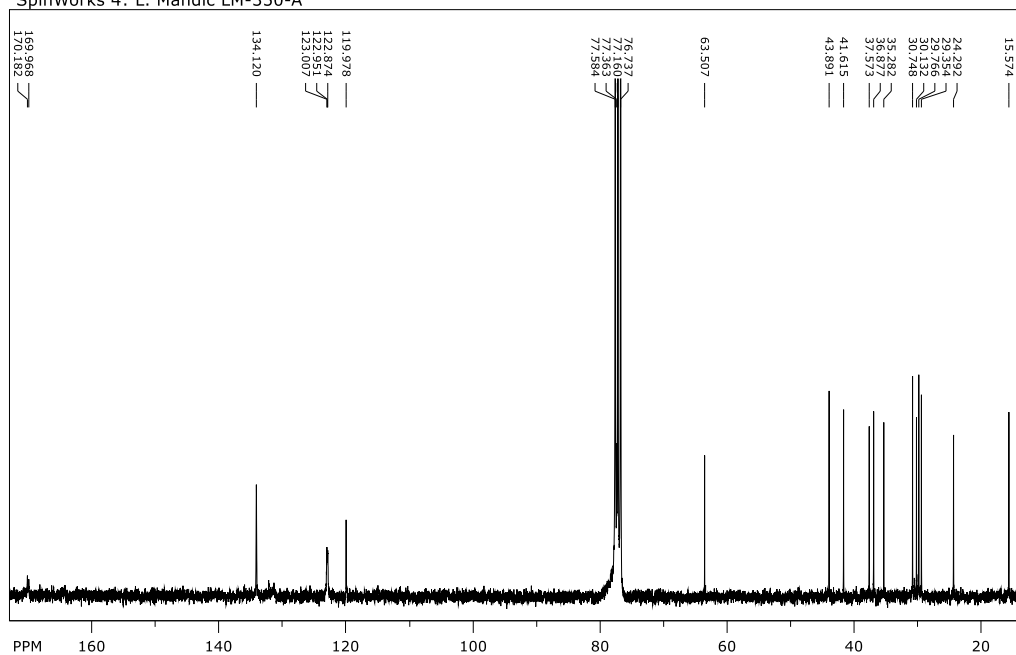


77

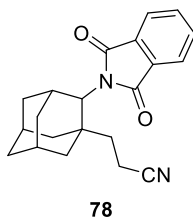
SpinWorks 4: L. Mandić LM-350-A



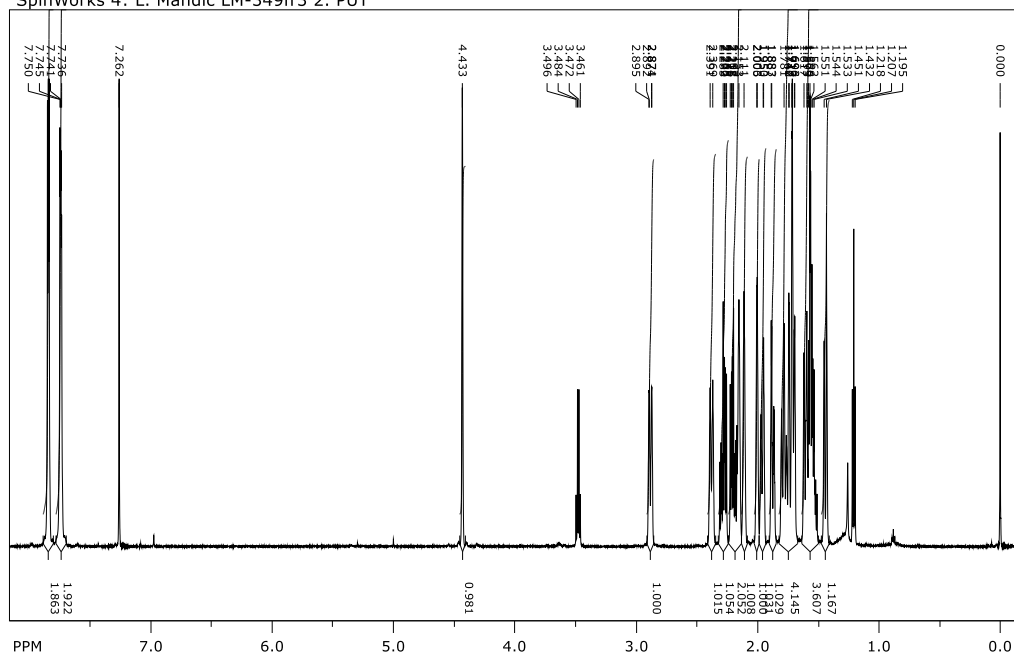
SpinWorks 4: L. Mandić LM-350-A



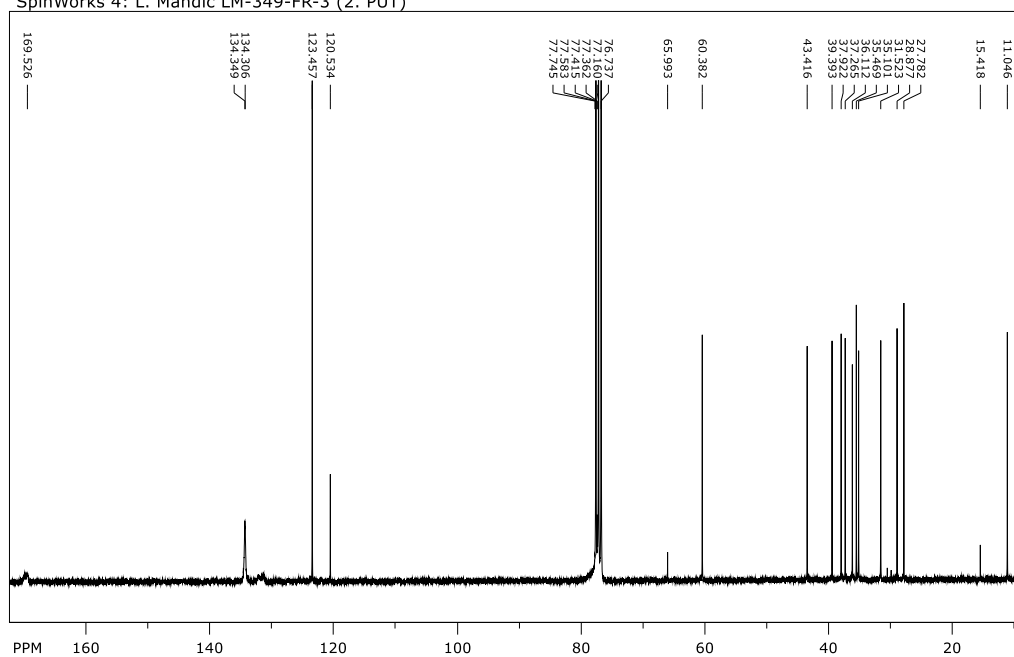
Prilog 96. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **78**.



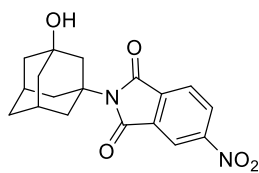
SpinWorks 4: L. Mandic LM-349fr3 2. PUT



SpinWorks 4: L. Mandic LM-349-FR-3 (2. PUT)

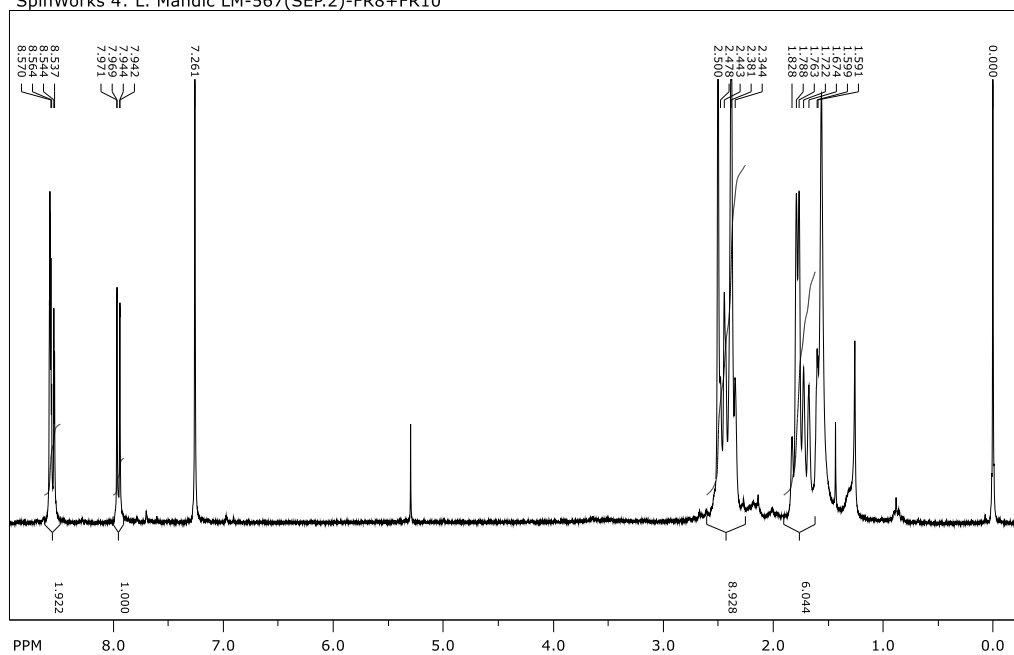


Prilog 97. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **81**.

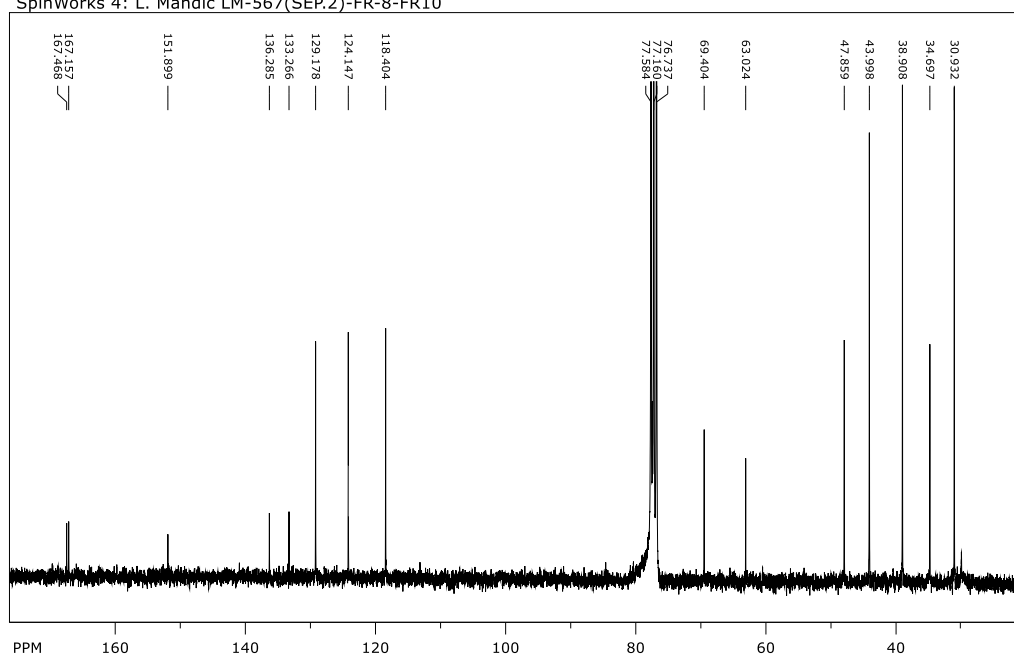


81

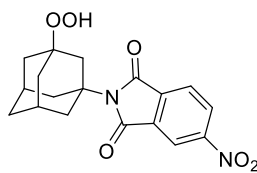
SpinWorks 4: L. Mandic LM-567(SEP.2)-FR8+FR10



SpinWorks 4: L. Mandic LM-567(SEP.2)-FR-8-FR10

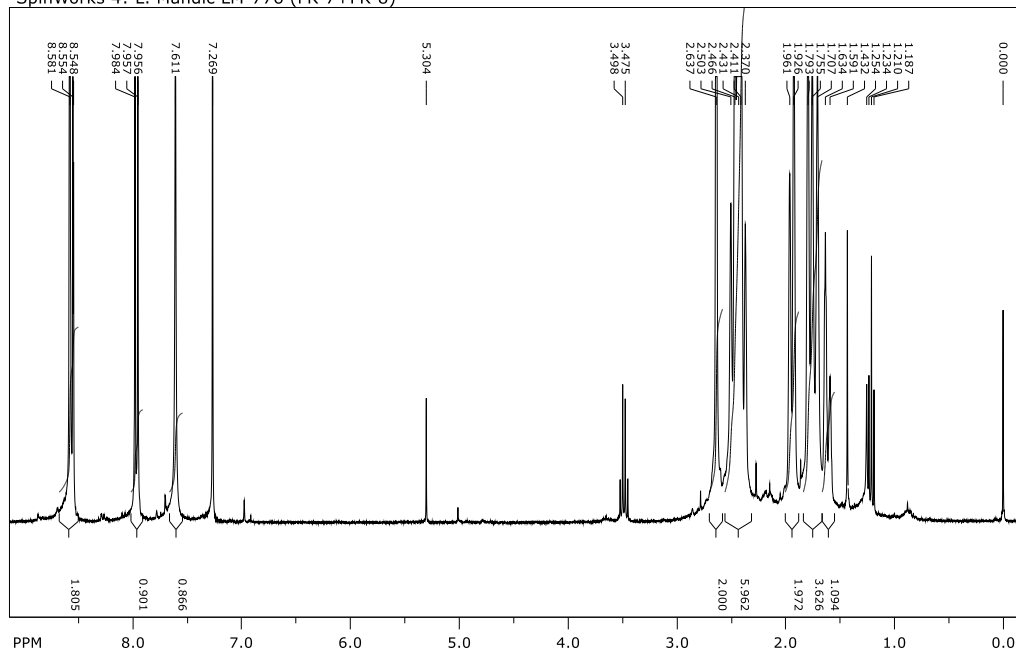


Prilog 98. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **82**.

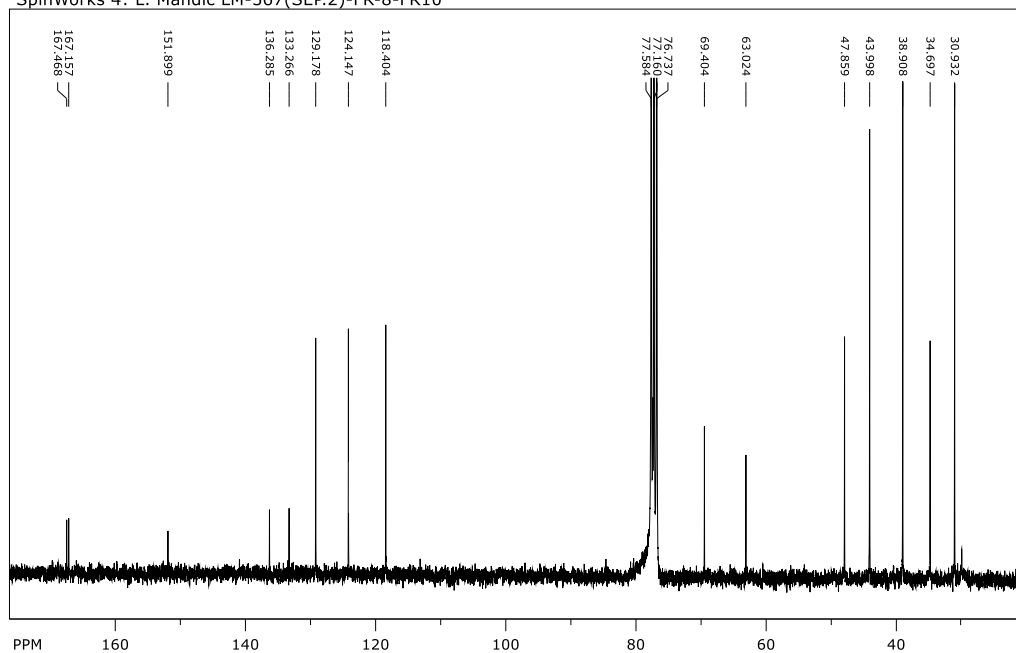


82

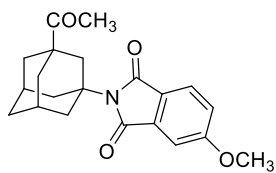
SpinWorks 4: L. Mandic LM-776 (FR-7+FR-8)



SpinWorks 4: L. Mandic LM-567(SEP.2)-FR-8-FR10

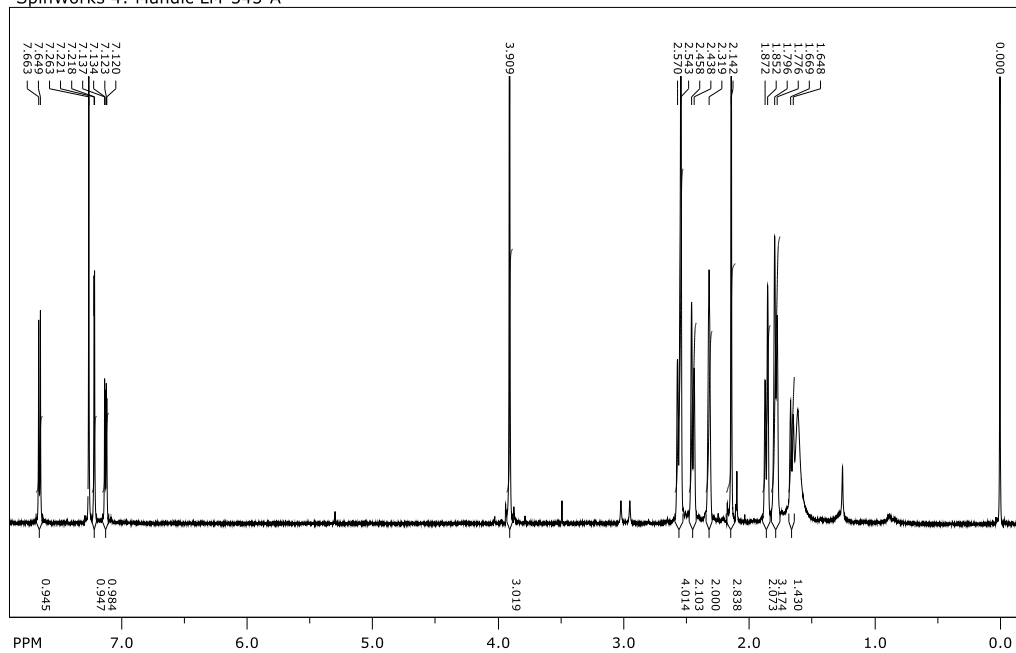


Prilog 99. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **83**.

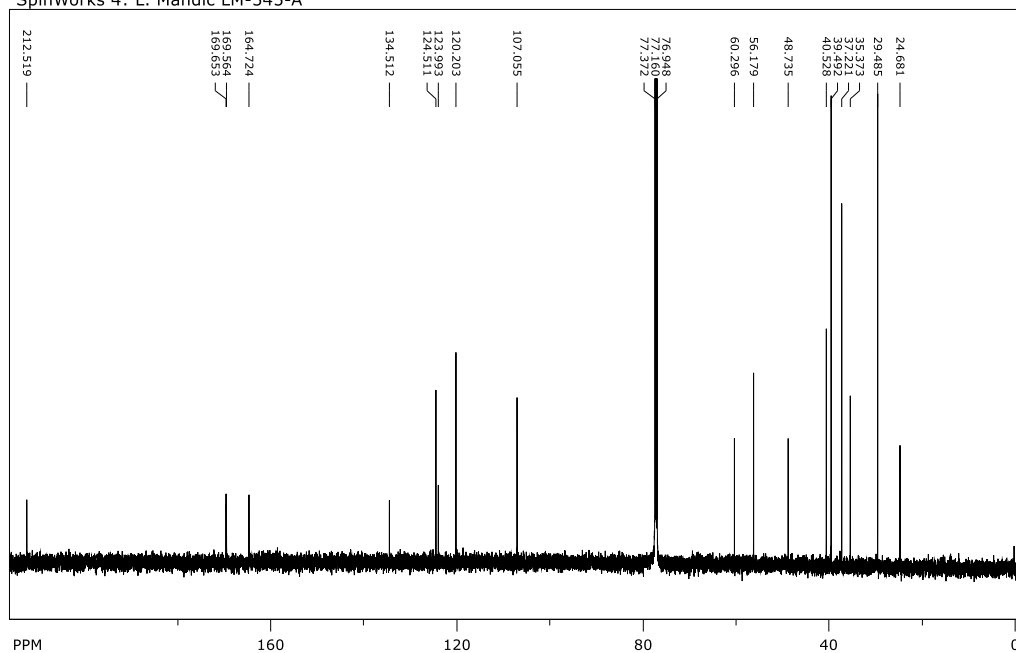


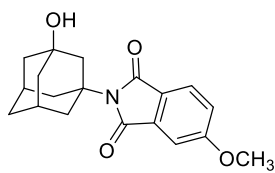
83

SpinWorks 4: Mandic LM-545-A

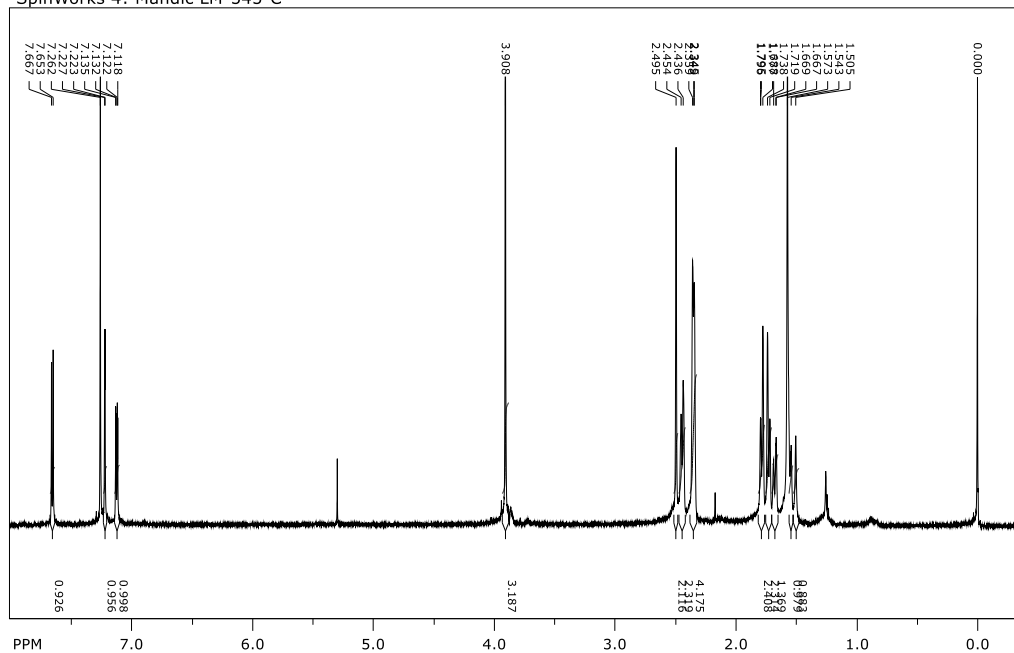


SpinWorks 4: L. Mandic LM-545-A

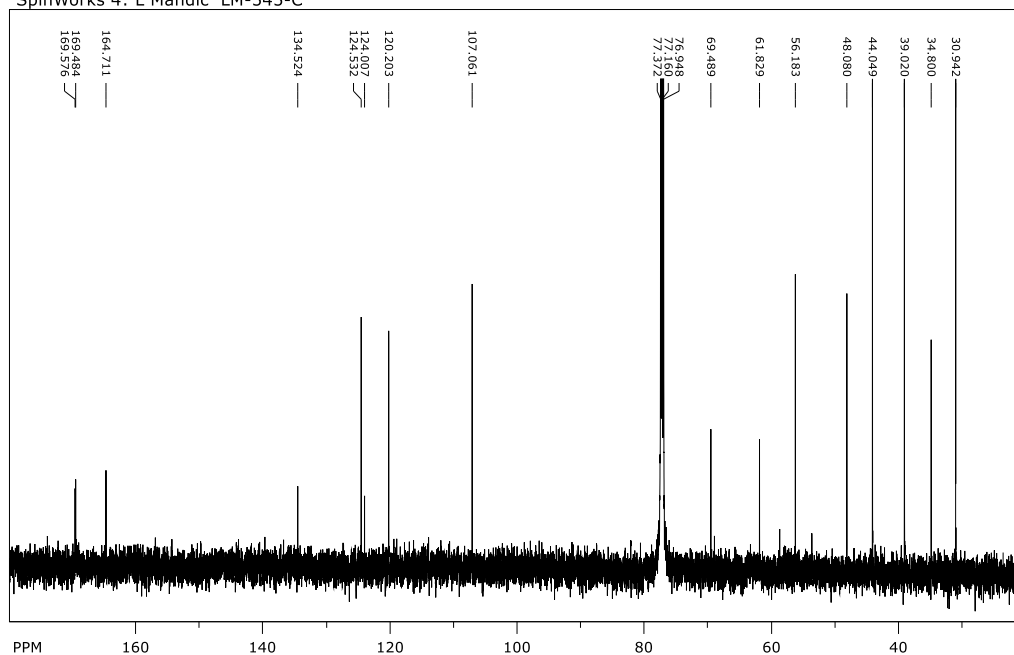


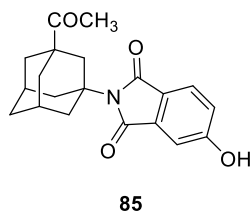
Prilog 100. ^1H (CDCl_3 , 600 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 150 MHz) NMR spektri spoja **84**.**84**

SpinWorks 4: Mandic LM-545-C

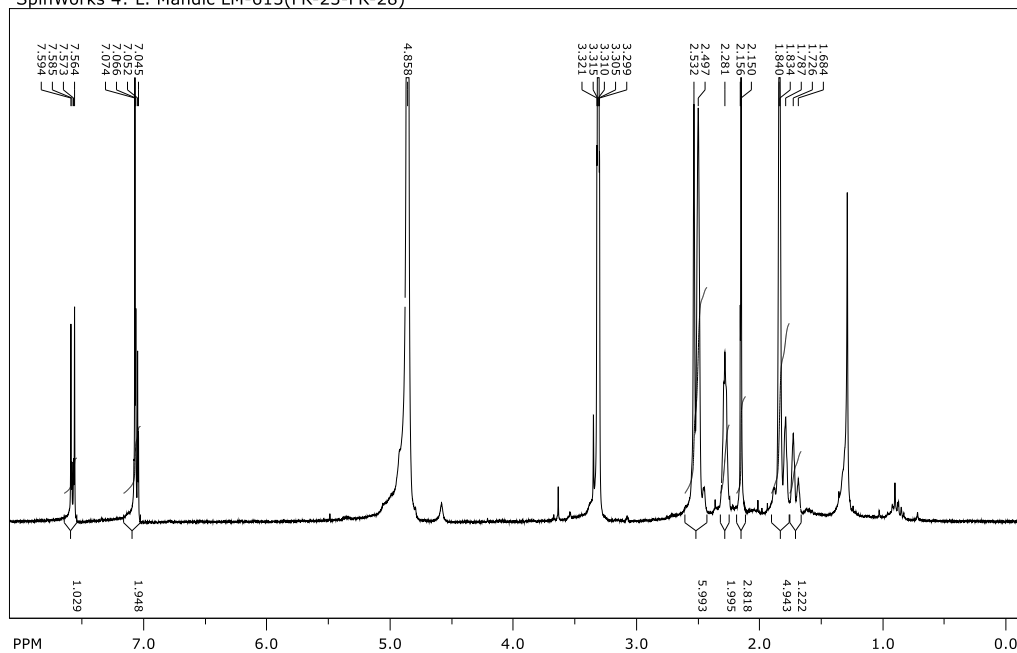


SpinWorks 4: L Mandic LM-545-C

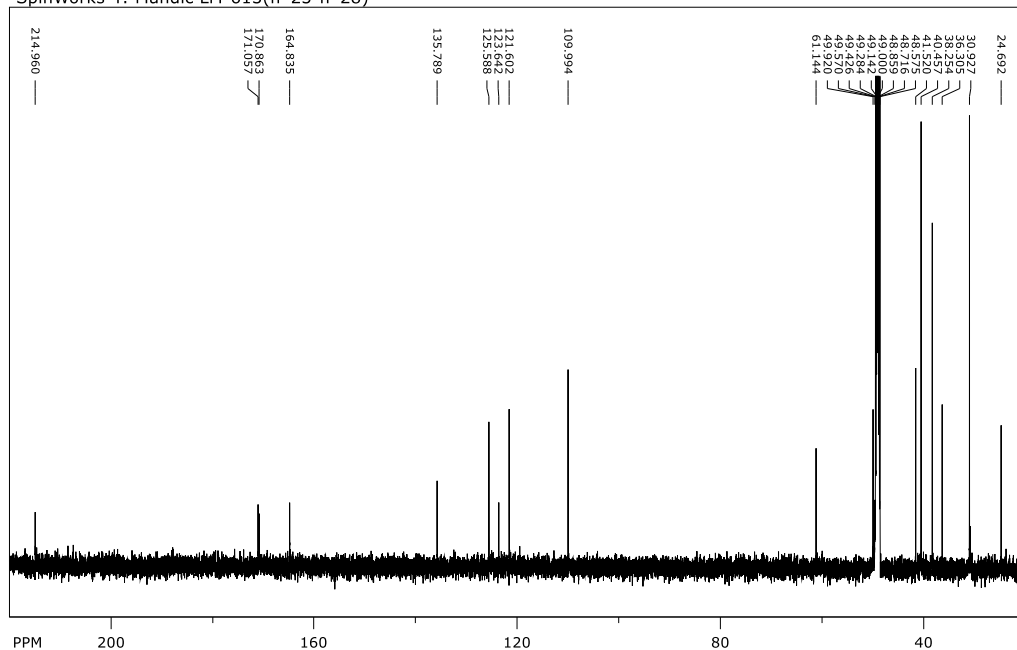


Prilog 101. ^1H (CD_3OD , 300 MHz) i ^{13}C (CD_3OD , 75 MHz) NMR spektri spoja **85**.

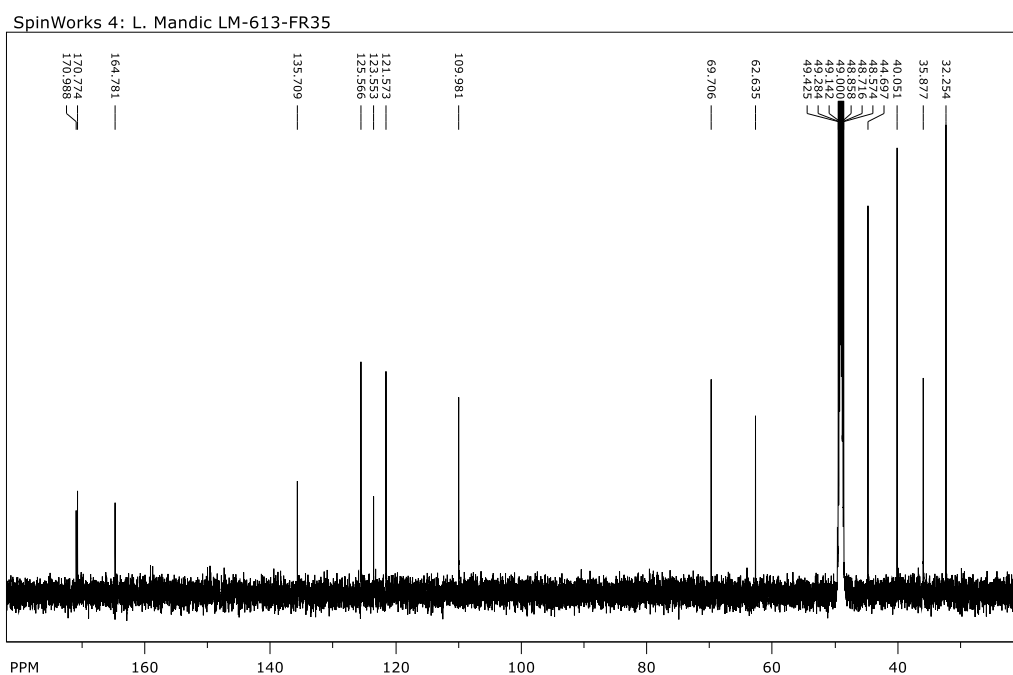
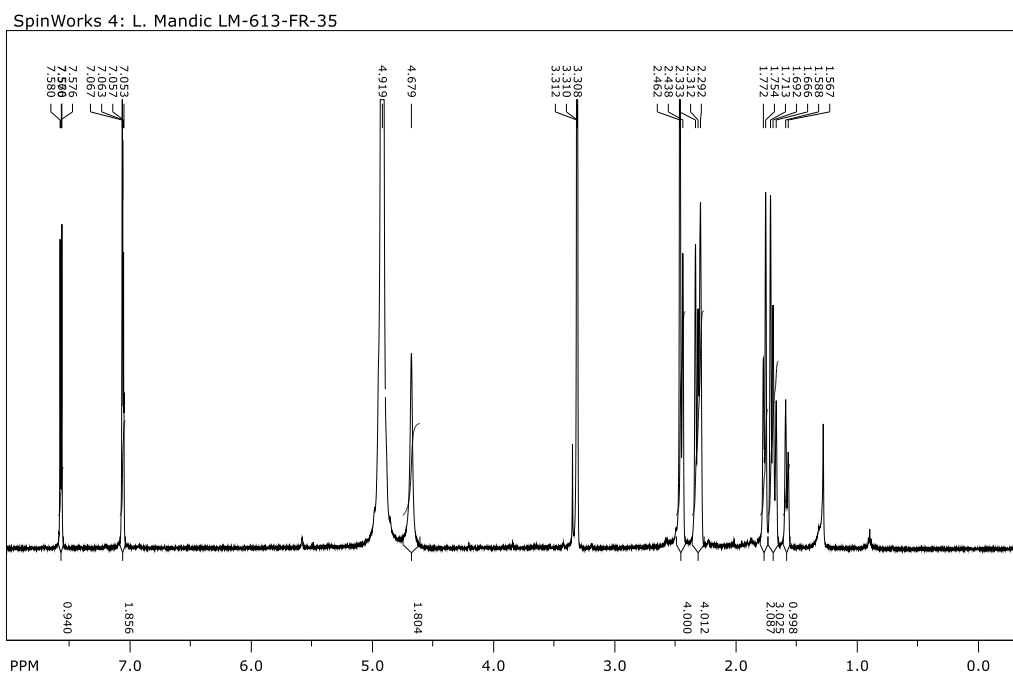
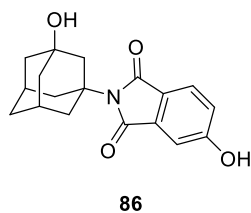
SpinWorks 4: L. Mandic LM-613(FR-23-FR-28)



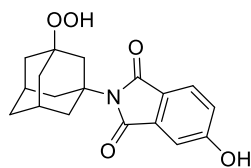
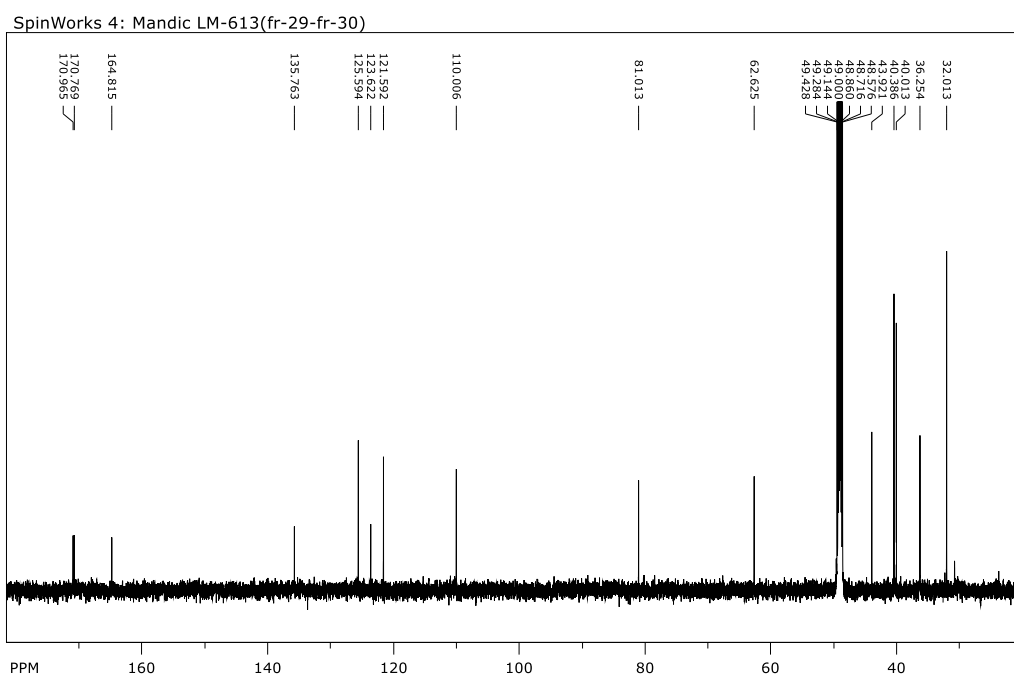
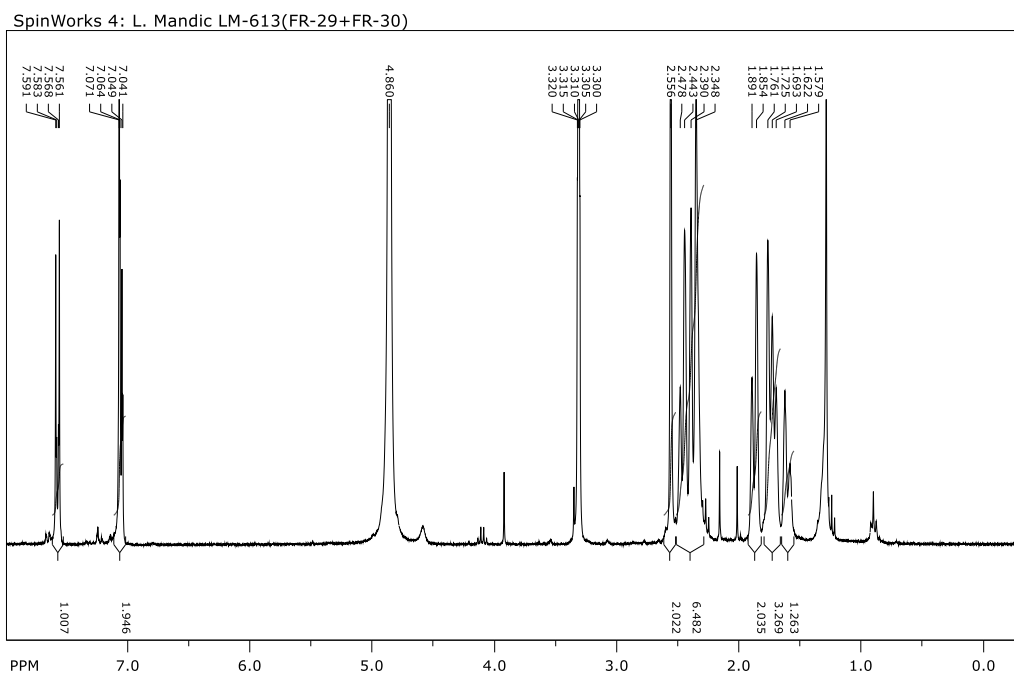
SpinWorks 4: Mandic LM-613(fr-23-fr-28)



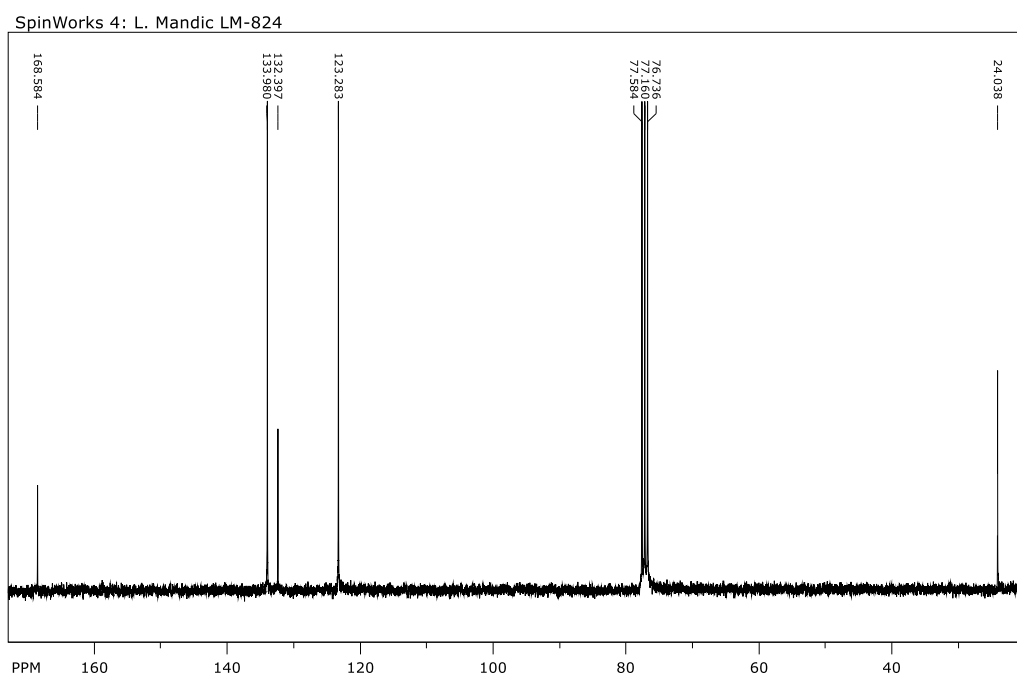
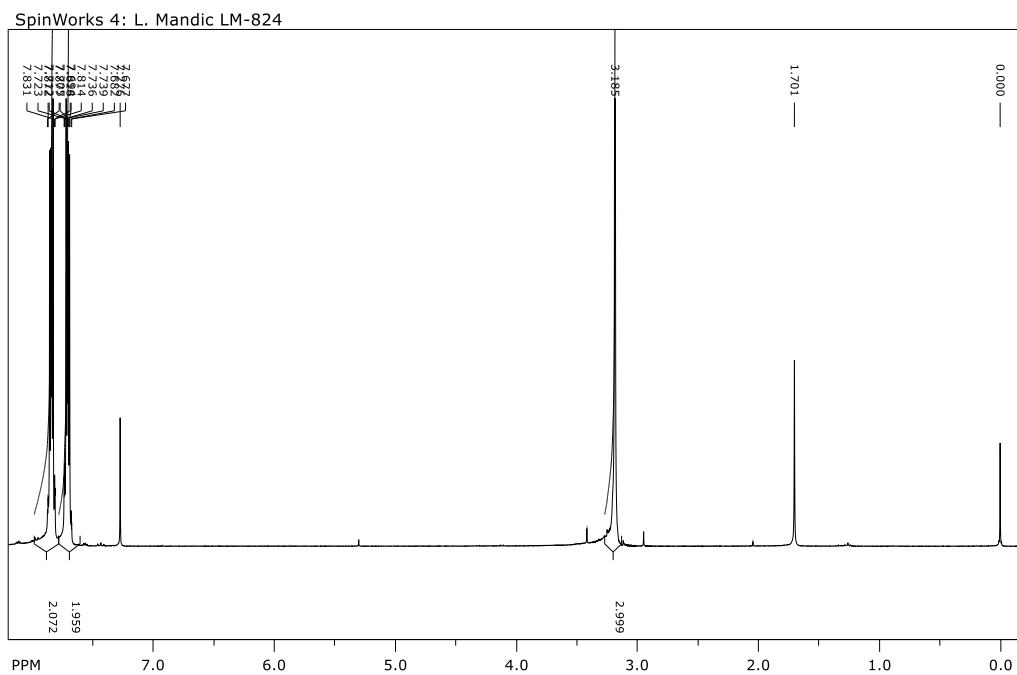
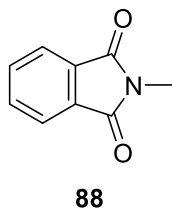
Prilog 102. ^1H (CD_3OD , 600 MHz) i ^{13}C (CD_3OD , 150 MHz) NMR spektri spoja **86**.



Prilog 103. ^1H (CD_3OD , 300 MHz) i ^{13}C (CD_3OD , 150 MHz) NMR spektri spoja **87**.

**87**

Prilog 104. ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) i ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) NMR spektri spoja **88**.



§ 9. ŽIVOTOPIS

Mjesto i datum rođenja: Zagreb, 16. 09. 1988.

Školovanje:

2013. - Student doktorskog studija Kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu. Smjer: Organska kemija.
12. 07. 2012. Diplomski rad: “Derivati kumarina i nukleozidnih baza: sinteza, ispitivanje antivirusnih i citostatskih učinaka”, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu. Voditelj: prof. dr. Mladen Mintas.
2010. - 2012. Student diplomskog studija Primijenjena kemija, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu. Modul: Primijenjena organska kemija.
22. 07. 2010. Završni rad: “Sinteza ciklopropanskih analoga nukleozida kao potencijalnih antivirotika i citostatika”, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu. Voditelj: prof. dr. Mladen Mintas.
2007. - 2010. Student preddiplomskog studija Primijenjena kemija, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu.
2003. - 2007. Gimnazija Lucijana Vranjanina (prirodoslovno-matematička gimnazija), Zagreb.

Radno iskustvo:

01. 07. 2013. - Asistent, Laboratorij za sintetsku organsku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković.
01. 10. 2012. - 30. 06. 2013. Stručni suradnik na HRZZ projektu „Fotokemija policikličkih molekula: od istraživanja mehanizama reakcije do novih lijekova i medicinskih primjena“, Laboratorij za sintetsku organsku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković.

Znanstveni radovi u časopisima:

1. P. Benčić, **L. Mandić**, I. Džeba, I. Tartaro Bujak, L. Biczók, B. Mihaljević, K. Mlinarić-Majerski, I. Weber, M. Kralj i N. Basarić: *Application of 4-amino-N-adamantylphthalimide solvatochromic dye for fluorescence microscopy in selective staining of lipid droplets and mitochondria* (poslano na recenziju).
2. **L. Mandić**, K. Mlinarić-Majerski, A. G. Griesbeck i N. Basarić, *Eur. J. Org. Chem.* **2016** (2016) 4404-4414: *Photodecarboxylation of Adamantane Amino Acids Activated by Phthalimide*.
3. K. Wittine, I. Ratkaj, K. Benci, T. Suhina, **L. Mandić**, N. Ilić, S. Kraljević Pavelić, K. Pavelić i M. Mintas, *Med. Chem. Res.* **25** (2016) 728-737: *The novel coumarin[3,2-*c*]thiophene and its hydroxamic acid and ureido derivatives: synthesis and cytostatic activity evaluations*.
4. K. Benci, **L. Mandić**, T. Suhina, M. Sedić, M. Klobučar, S. Kraljević Pavelić, K. Pavelić, K. Wittine i M. Mintas, *Molecules* **17** (2012) 11010-11025: *Novel Coumarin Derivatives Containing 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine Moieties: Synthesis and Evaluation of Their Cytostatic Activity*.
5. K. Benci, T. Suhina, **L. Mandić**, S. Kraljević Pavelić, A. Tomljenović Paravić, K. Pavelić, J. Balzarini, K. Wittine i M. Mintas, *Antivir. Chem. Chemother.* **21** (2011) 221-230: *Novel 1,2,4-triazole and purine acyclic cyclopropane nucleoside analogues: synthesis, antiviral and cytostatic activity evaluations*.

Priopćenja sa znanstvenih skupova:

1. **L. Mandić**, K. Mlinarić-Majerski i N. Basarić, *Influence of the phthalimide substituents on the photochemical reactivity in photodecarboxylation*, 5th HRSMC Photochemistry School „Photochemistry, Fundamentals and Applications“, Maastricht, Nizozemska, 2016., postersko priopćenje.
2. **L. Mandić**, K. Mlinarić-Majerski i N. Basarić, *Sinteza i fotokemija aktiviranih adamantanskih aminokiselina*, Simpozij studenata doktorskih studija Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, Zagreb, Hrvatska, 2016., usmeno priopćenje.

3. **L. Mandić**, K. Mlinarić-Majerski i N. Basarić, *Influence of distance in adamantane rigid spacer between electron donor and acceptor to photoinduced electron transfer and photodecarboxylation efficiency*, CECP 2016 - Central European Conference on Photochemistry, Bad Hofgastein, Austrija, 2016., postersko priopćenje.
4. **L. Mandić**, K. Mlinarić-Majerski i N. Basarić, *Photodecarboxylation of amino acids activated by phthalimide*, E-WISPOC - Chemistry and Chemical Processes in Confined Spaces, Bressanone, Italija, 2015., postersko priopćenje.
5. **L. Mandić**, K. Mlinarić-Majerski i N. Basarić, *Synthesis of phthalimide derivatives of adamantylamino acids*, 24. HSKIKI - Hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera, Zagreb, Hrvatska, 2015., postersko priopćenje.
6. **L. Mandić**, K. Mlinarić-Majerski i N. Basarić, *Photochemical synthesis of medium and large aza-heterocyclic compounds with potential biological activity*, Macrocycles - synthesis, medicinal chemistry and biological activity, Hrvatska, 2014., postersko priopćenje.
7. **L. Mandić**, K. Mlinarić-Majerski, E. Zimmermann, A. G. Griesbeck i N. Basarić, *Photodecarboxylation of different aminoadamantane carboxylic acids activated by phthalimides*, CECP 2014 - Central European Conference on Photochemistry, Bad Hofgastein, Austrija, 2014., postersko priopćenje.
8. K. Benci, **L. Mandić**, T. Suhina, M. Sedić, M. Klobučar, S. Kraljević Pavelić, K. Pavelić, K. Wittine i M. Mintas, *Novel Coumarin Derivatives Containing 1,2,4-Triazole, 4,5-Dicyanoimidazole and Purine Moiety: Synthesis and Evaluation of Cytostatic Activity*, ISMC 2012 - 22nd International Symposium on Medicinal Chemistry, Berlin, Njemačka, 2012., postersko priopćenje.
9. K. Benci, **L. Mandić**, T. Suhina, K. Wittine i M. Mintas, *Synthesis of Novel Ureido and Hydroxamic Derivatives of Coumarin[4,3-c]thiophene*, ISMC 2012 - 22nd International Symposium on Medicinal Chemistry, Berlin, Njemačka, 2012., postersko priopćenje.
10. K. Benci, T. Suhina, **L. Mandić**, S. Kraljević Pavelić, A. Tomljenović Paravić, K. Pavelić, J. Balzarini, K. Wittine i M. Mintas, *Novel 1,2,4-triazole and purine acyclic cyclopropane nucleoside analogues: synthesis, antiviral and cytostatic activity evaluations*, Abstracts of the International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, Sankt-Peterburg, Rusija, 2011., postersko priopćenje.