Sinteza, mehanizmi fotokemijskih reakcija nastajanja i biološka aktivnost benzenskih, naftalenskih i antracenskih kinon-metida

Škalamera, Đani

Doctoral thesis / Disertacija

2015

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:228142

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-14**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Đani Škalamera

SINTEZA, MEHANIZMI FOTOKEMIJSKIH REAKCIJA NASTAJANJA I BIOLOŠKA AKTIVNOST BENZENSKIH, NAFTALENSKIH I ANTRACENSKIH KINON-METIDA

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2015.

University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Đani Škalamera

SYNTHESIS, PHOTOCHEMICAL REACTION MECHANISMS OF FORMATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF BENZENE, NAPHTHALENE AND ANTHRACENE QUINONE METHIDES

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2015

Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET

Đani Škalamera

SINTEZA, MEHANIZMI FOTOKEMIJSKIH REAKCIJA NASTAJANJA I BIOLOŠKA AKTIVNOST BENZENSKIH, NAFTALENSKIH I ANTRACENSKIH KINON-METIDA

DOKTORSKI RAD

Mentor: Dr. sc. Nikola Basarić

Zagreb, 2015.

University of Zagreb
FACULTY OF SCIENCE

Đani Škalamera

SYNTHESIS, PHOTOCHEMICAL REACTION MECHANISMS OF FORMATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF BENZENE, NAPHTHALENE AND ANTHRACENE QUINONE METHIDES

DOCTORAL THESIS

Supervisor: Dr. Nikola Basarić

Zagreb, 2015

Zahvale

Zahvaljujem se svom mentoru dr. sc. Nikoli Basariću na odabiru teme, brojnim korisnim raspravama, savjetima i pomoći prilikom izrade ove doktorske disertacije. Također zahvaljujem i prof. dr. sc. Kati Majerski na savjetima i brojnim korisnim raspravama, te pomoći i zalaganju.

Svim članovima LSOK-a zahvaljujem na vrlo ugodnoj radnoj atmosferi, podršci, pomoći i prijateljstvu. Hvala Jelici na pomoći i svemu što me naučila.

Prof. dr. sc. Hrvoju Vančiku puno hvala što mi je omogućio korištenje opreme na PMF-u kako bih proveo eksperimente fotokemije pri kriogenim uvjetima, kao i na velikoj pomoći, strpljivosti i mnogobrojnim korisnim savjetima pri izvedbi tih eksperimenata.

Zahvaljujem dr. sc. Marijeti Kralj, kao i njezinim suradnicima dr. sc. Ireni Martin-Kleiner i dr. sc. Lidiji Uzelac na provedenim antiproliferativim ispitivanjima.

Hvala djelatnicima Centra za NMR na snimanju velikog broja spektara i na susretljivosti.

Dr. sc. Tomislavu Portadi hvala na korisnim savjetima i pomoći s nomenklaturom spojeva.

Zakladi Adris zahvaljujem na stipendiji koju su mi dodijelili.

I na kraju, najveće hvala mojim roditeljima Đini i Liviju te bratu Branku na pomoći, ljubavi i potpori cijeloga života.

Đani

Sadržaj

SAŽETAK ..... **XV**

ABSTRACT ..... **XVII**

§ 1. UVOD **1**

§ 2. LITERATURNI PREGLED **3**

2.1. Kinon-metidi (QM) **3**

2.1.1. Struktura kinon-metida 3

2.1.2. Svojstva i kemijska reaktivnost kinon-metida 4

2.1.3. Kinon-metidi prisutni u prirodi i njihova primjena 6

2.2. Sintetske metode generiranja QM **8**

2.2.1. Dokaz postojanja QM kao intermedijera u termičkim reakcijama 9

2.2.2. Sinteza derivata kromana 10

2.2.3. Desililacija inducirana fluoridom kao metoda generiranja kinon-metida 11

2.3. Fotokemijske metode generiranja QM **12**

2.3.1. Fotofragmentacija oksaheterocikala 13

2.3.2. Kiselost fenola/hidroksiaromatskih spojeva u pobuđenom stanju i prijenos protona u pobuđenom stanju 15

2.3.3. Fotodehalogenacija derivata fenola 16

2.3.4. Fotodehidratacija derivata fenola 17

2.3.5. Fotoeliminacije octene kiseline 24

2.3.6. Fotoeliminacije amina i amonijevih soli 25

2.3.7. Fototautomerizacije i ESPT na ugljikov atom 28

2.4. Biološka aktivnost QM **32**

2.4.1. Mehanizmi biološke aktivnosti QM 32

2.4.2. Prednosti fotokemijskih metoda generiranja QM 33

2.4.3. Fototerapija 34

2.4.4. Primjena QM u biološkim sustavima 36

2.4.5. Perspektive budućih istraživanja 44

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO 45
3.1. Opće napomene 45
3.2. Eksperimentalne tehnike korištene u istraživanju mehanizma reakcije fotodehidratacije pri kriogenim uvjetima (14 K) 46
3.2.1. Priprava spojeva 46
3.2.1.1. 2-Hidroksimetilfenol (**1**) 46
3.2.1.2. Priprava 2-(2-hidroksi-2-adamantil)fenola (**2**) 46
3.2.1.3. Priprava 3-hidroksimetil-2-naftola (**3**) 46
3.2.2. Kriostat i IR spektroskopija pri kriogenim temperaturama (14 K) 46
3.2.3. Priprema uzorka u obliku KBr pastile 48
3.2.4. Priprema uzorka u obliku tankog filma 48
3.2.5. Priprema uzorka u obliku argonske matrice - tehnike matrične izolacije 48
3.2.6. Epitaksija 49
3.3. Priprava Mannichovih derivata *p*-krezola 50
3.3.1. Priprava 2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenola (**4**) 50
3.3.2. Priprava 2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol-hidroklorida (**5**) 50
3.3.3. Priprava 2,6-bis[(dimetilamino)metil]-4-metilfenola (**6**) 51
3.3.4. Priprava 2,6-bis[(dimetilamino)metil)]-4-metilfenol-dihidroklorida (**7**) 51
3.3.5. Priprava 4-metil-2-metoksimetilfenola (**25**) 52
3.3.6. Preparativno ozračivanje spoja **7** 52
3.3.7. 6-Hidroksimetil-4-metil-2-metoksimetilfenol (**29**) 53
3.3.8. 4-Metil-2,6-bis(metoksimetil)fenol (**30**) 53
3.3.9. Priprava 2-etoksi-6-metilkromana (**32**) 54
3.4. Priprava naftalenskih derivata 55
3.4.1. Priprava 1-brom-5-nitronaftalena (**40**) 55
3.4.2. Priprava 1-amino-5-bromnaftalena (**41**) 55
3.4.3. Priprava 1-brom-5-jodnaftalena (**43**) 56
3.4.4. Opći postupak za Suzukijevu reakciju 57
3.4.4.1. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-4-bromnaftalena (**46**) 57
3.4.4.2. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-5-bromnaftalena (**47**) 58
3.4.4.3. Priprava 2-brom-6-(4-metoksifenil)naftalena (**53**) 59
3.4.5. Opći postupak za Grignardovu reakciju 59
3.4.5.1. Priprava 4-(4-benziloksifenil)-1-(2-hidroksi-2-adamantil)naftalena (**48**) 60
3.4.5.2. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-4-(difenilhidroksimetil)naftalena (**50**) 60

3.4.5.3. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-5-(2-hidroksi-2-adamantil)naftalena (**49**) 61
3.4.5.4. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-5-(difenilhidroksimetil)naftalena (**51**) 62
3.4.5.5. Priprava 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-metoksifenil)naftalena (**54**) 62
3.4.5.6. Priprava 6-(4-metoksifenil)-2-(difenilhidroksimetil)naftalena (**55**) 63
3.4.6. Uklanjanje benzilne zaštitne skupine katalitičkim hidrogeniranjem 64
3.4.6.1. Priprava 4-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**8**) 64
3.4.6.2. Priprava 4-(difenilhidroksimetil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**9**) 65
3.4.6.3. Priprava 5-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**10**) 65
3.4.6.4. Priprava 1-(4-hidroksifenil)-5-(difenilhidroksimetil)naftalena (**11**) 66
3.4.7. Uklanjanje metilne zaštitne skupine s BBr_3 66
3.4.7.1. Priprava 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-hidroksifenil)naftalena (**12**) 67
3.4.7.2. Priprava 6-(4-hidroksifenil)-2-(difenilhidroksimetil)naftalena (**13**) 68
3.4.8. Opći postupak za preparativnu fotometanolizu 68
3.4.8.1. Priprava 1-(4-hidroksifenil)-4-(2-metoksi-2-adamantil)naftalena (**56**) 69
3.4.8.2. Priprava 1-(4-hidroksifenil)-5-(2-metoksi-2-adamantil) naftalena (**57**) 70
3.4.8.3. Priprava 6-(4-hidroksifenil)-2-(2-metoksi-2-adamantil)naftalena (**58**) 70
3.4.8.4. Priprava 6-(difenilhidroksimetil)-2-(4-hidroksifenil)naftalena (**59**) 71
3.4.9. Priprava 2-adamantil-6-(4-hidroksifenil)naftalena (**60**) 72
3.5. Priprava antracenskih derivata 73
3.5.1. Priprava 2-hidroksiantrakinona (**65**) 73
3.5.2. Priprava 3-brom-2-hidroksiantrakinona (**66**) i 1,3-dibrom-2-hidroksiantrakinona (**67**) 73
3.5.3. Priprava 3-brom-2-antrola (**70**) 75
3.5.4. Opći postupak za pripravu različito supstituiranih derivata 3-hidroksimetil-2-antrola i 3-formil-2-antrola 76
3.5.4.1. Priprava 3-hidroksiantracen-2-karbaldehida (**62**) 77
3.5.4.2. Priprava 3-hidroksimetil-2-antrola (**14**) 77
3.5.4.3. Priprava 3-(1-hidroksi-1-metiletil)-2-antrola (**15**) 78
3.5.4.4. Priprava 3-(difenilhidroksimetil)-2-antrola (**16**) 78
3.5.4.5. Priprava 3-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-antrola (**17**) 79
3.5.5. Priprava 3-[(dietilamino)metil]-2-antrola (**18**) 80
3.5.6. Priprava 3-[(dietilamino)metil]-2-antrol-hidroklorida (**19**) 80
3.5.7. Priprava 3-metoksiantracen-2-karbaldehida (**62Me**) 81
3.5.8. Priprava 3-hidroksimetil-2-metoksiantracena (**93**) 81

3.5.9. Priprava 3-(difenilmetil)-2-metoksiantracena (**94**) 82
3.5.10. Priprava 3-(2-hidroksiadamantantan-2-il)-2-metoksiantracena (**95**) 83
3.5.11. Opći postupak za preparativnu fotometanolizu 83
3.5.11.1. Priprava 3-metoksimetil-2-antrola (**71**) 84
3.5.11.2. Priprava 3-(1-metil-1-metoksietil)-2-antrola (**72**) 85
3.5.11.3. Priprava 3-(difenilmetoksimetil)-2-antrola (**73**) 86
3.5.11.4. Priprava 3-(2-metoksi-2-adamantantil)-2-antrola (**74**) 86
3.5.12. Priprava 3-azidometil-2-antrola (**79**) 87
3.5.13. Priprava 3-(azidodifenilmetil)-2-antrola (**80**) 88
3.5.14. Priprava 3-(difenil(2,2,2-trifluoretoksi)metil)-2-antrola (**81**) 89
3.5.15. Priprava 3-(acetoksimetil)-2-acetoksiantracena (**85**) 89
3.5.16. Priprava 3-jodmetil-2-acetoksiantracena (**86**) 90
3.5.17. Priprava (*R*)-metil-*N*-acetamidocisteinata (**82**) 90
3.5.18. Priprava (*R*)-metil-*N*-acetamido-*S*-((2-hidroksiantracen-3-il)metil)cisteinata (**83**) 91
3.5.19. Priprava smjese (*S*)-N_α-((2-hidroksi-3-antracenil)metil)lizina (**87**) i (*S*)-N_ε-((2-hidroksi-3-antracenil)metil)lizina (**88**) 92
3.5.20. Priprava antrakinon-2-karboksilne kiseline (**90**) 92
3.5.21. Priprava 1,2-antrakinona (**91**) 93
3.5.22. Priprava 3-hidroksimetil-1,2-antrakinona (**92**) 94
3.6. Ovisnost učinkovitosti reakcija fotometanolize o udjelu vode 95
3.6.1. Fotokemija 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-6-(4-hidroksifenil)naftalena (**12**) i 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-6-(4-metoksifenil)naftalena (**54**) u MeOH-H_2O (4:1). 95
3.6.2. Fotokemija 3-(difenilhidroksimetil)-2-antrola (**16**) i 2-metoksi-3-(difenilhidroksimetil)antracena (**94**) u CH_3OH-H_2O (4:1) 95
3.7. Određivanje kvantnih prinosa reakcije fotometanolize 99
3.8. UV-vis apsorpcijska i fluorescencijska mjerenja 99
3.8.1. pH titracije 99
3.8.2. Određivanje kvantnih prinosa fluorescencije 100
3.8.3. Vremenski razlučena fluorescencijska mjerenja 100
3.9. Laserska pulsna fotoliza 101

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA 103
4.1. Pregled vlastitih istraživanja 103
4.2. Istraživanje mehanizma reakcije fotodehidratacije pri kriogenim

uvjetima (14 K) **106**
4.2.1. Fotodehidratacija spoja **1** pri kriogenim uvjetima 108
4.3. Mannichovi derivati *p*-krezola 4-7 ..... **114**
4.3.1. Priprava spojeva **4-7** 114
4.3.2. Preparativna ozračivanja 115
4.3.3. Ovisnost učinkovitosti reakcija fotometanolize o udjelu vode u metanolnoj otopini 117
4.3.4. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **4-7** 119
4.3.5. Fotofizička svojstva spojeva **4-7** 119
4.3.6. Određivanje pK_a vrijednosti za spojeve **5** i **7** 123
4.3.7. Laserska pulsna fotoliza (LFP) spojeva **4-7** 126
4.3.8. Mehanizmi fotokemijskih reakcija 130
4.3.9. Biološka važnost reakcije fotodeaminacije 133
4.4. Naftalenski derivati 8-13 ..... **134**
4.4.1. Dosadašnja istraživanja fotodehidratacije naftalenskih i bifenilnih derivata 134
4.4.2. Priprava naftalenskih derivata **8-13** 136
4.4.3. Preparativna ozračivanja 138
4.4.4. Učinkovitost reakcije fotometanolize u ovisnosti o udjelu vode u metanolnoj otopini 141
4.4.5. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **8, 10, 12** i **13** 142
4.4.6. Fluorescencijska mjerenja 143
4.4.7. Laserska pulsna fotoliza (LFP) spojeva **8-13** 146
4.4.8. Mehanizmi fotokemijskih reakcija 148
4.4.9. Antiproliferativna ispitivanja 151
4.5. Antracenski derivati 14-19 ..... **153**
4.5.1. Priprava antracenskih derivata 153
4.5.2. Preparativna ozračivanja 158
4.5.3. Fotometanoliza 165
4.5.4. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **14-19** 169
4.5.5. Fotofizička svojstva spojeva **14-19** 175
4.5.6. Laserska pulsna fotoliza (LFP) spojeva **14-19** 181
4.5.7. Mehanizmi fotokemijskih reakcija 183
4.5.8. Antiproliferativna ispitivanja 170

§ 5. ZAKLJUČAK 187

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA 191

§ 7. LITERATURNI IZVORI 193

§ 8. DODATAK XIX

§ 9. ŽIVOTOPIS LXXXIX

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Doktorska disertacija

SAŽETAK

SINTEZA, MEHANIZMI FOTOKEMIJSKIH REAKCIJA NASTAJANJA I BIOLOŠKA AKTIVNOST BENZENSKIH, NAFTALENSKIH I ANTRACENSKIH KINON-METIDA

Đani Škalamera
Institut Ruđer Bošković, Bijenička 54, 10000 Zagreb, Hrvatska

U okviru ovog rada provedena je sinteza tri nove serije spojeva, prekursora kinon-metida (QM), koji su derivati benzena, naftalena i antracena. Istražena je fotoreaktivnost 2-hidroksimetilfenola (**1**) u čvrstom stanju pri 14 K, a za Mannichove derivate *p*-krezola, naftalenske i antracenske derivate u otopinama pri sobnoj temperaturi. Utvrđeno je da spoj **1** u čvrstom stanju pri 14 K fotodehidratacijom daje smjesu QM i benzokseta. Mehanizmi fotokemijskih reakcija kod ostalih spojeva studirani su preparativnim fotokemijskim reakcijama, praćenjem ovisnosti učinkovitosti reakcije fotometanolize o udjelu vode u metanolu, UV-vis i fluorescencijskom spektroskopijom te laserskom pulsnom fotolizom (LFP). Predložen je mehanizam fotodeaminacije u Mannichovim derivatima *p*-krezola, što do sad nije bilo opisano u literaturi. Rezultati dobiveni LFP mjerenjima pokazali su da se napadom nukleofila na bifunkcionalne QM generiraju novi QM, što je od osobitog značaja u biološkim sustavima zbog mogućnosti upotrebe spojeva za križno spajanje DNA. Struktura naftalenskih derivata osmišljena je tako da se ispita optimalan položaj supstitucije na naftalenskom kromoforu za najučinkovitiju reakciju fotodehidratacije. Utvrđeno je da do najučinkovitije reakcije dolazi kod 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-hidroksifenil)naftalena (**12**). Antracenski prekursori QM pripravljeni su višestupanjskom sintezom iz 2-aminoantrakinona. Fotogeneriranje QM iz antracenskih derivata zanimljivo je zbog potencijalne primjene u biološkim sustavima, s obzirom da kromofor apsorbira pri valnim duljinama >400 nm. Rezultati istraživanja s LFP su za 3-(difenilhidroksimetil)-2-antrol (**16**) pokazali da se fotogenerirani QM u prvom stupnju protonira dajući karbokation, koji potom reagira s nukleofilima. Antiproliferativno ispitivanje na humanim staničnim linijama karcinoma pokazalo je da 3-hidroksimetil-2-antrol (**14**) posjeduje znatno povećanu antiproliferativnu aktivnost uslijed ozračivanja, vjerojatno zbog generiranja reaktivnih QM.

(205 stranica, 73 slike, 83 sheme, 19 tablica, 190 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: kinon-metidi, Mannichovi derivati fenola, naftilfenol, antrol, fotosolvoliza, fotodehidratacija, fotodeaminacija

Mentor: Dr. sc. Nikola Basarić, zn. savj.

Ocjenitelji: Prof. dr. sc. Vladislav Tomišić
Dr. sc. Nikola Basarić, zn. savj.
Dr. sc. Davor Margetić, zn. savj.

Rad prihvaćen: 01. 04. 2015.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Chemistry

Doctoral Thesis

ABSTRACT

SYNTHESIS, PHOTOCHEMICAL REACTION MECHANISMS OF FORMATION AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF BENZENE, NAPHTHALENE AND ANTHRACENE QUINONE METHIDES

Đani Škalamera
Ruđer Bošković Institute, Bijenička 54, 10000 Zagreb, Croatia

The thesis comprises synthesis and investigation of photochemical reactivity of three novel series of quinone methide (QM) precursors, which are derivatives of benzene, naphthalene and anthracene. The photoreactivity of compounds has been studied in solid state at 14 K for 2-hydroxymethylphenol (**1**), and in solution at room temperature for Mannich derivatives of *p*-cresol, naphthalene and anthracene derivatives. The photodehydratation of compound **1** in solid state at 14 K gives a mixture of *o*-QM and benzoxete. Mechanisms of photochemical reactions for other compounds were studied by preparative irradiations, studying the dependence of photomethanolysis efficiency on the water content in methanol, by UV-vis and fluorescence spectroscopy and laser flash photolysis (LFP). The mechanism of photodeamination in Mannich derivatives od *p*-cresol is proposed, which to date has not been reported. The LFP results have demonstrated that the attack of nucleophiles to bifunctional QM generates new QM species. This observation is of particular importance in the biological systems since it could lead to cross-linking of DNA. Naphthalene derivatives were designed to investigate the optimal substitution pattern on the naphthalene chromophore for the most efficient photodehydratation. It was found that 6-(2-hydroxy-2-adamantyl)-2-(4-hydroxyphenyl)naphthalene (**12**) underwent the most efficient photodehydration. Antracene derivatives were prepared by the multistep synthetic procedure starting from 2-aminoanthraquinone. Photogeneration of QMs from anthracene derivatives is important due to potential application in biological systems, given that the chromophore absorbs at wavelengths >400 nm. Investigation of 3-(diphenylhydroxymethyl)-2-anthrol (**16**) with LFP has shown that the photogenerated QM undergoes protonation to give the cation that subsequently reacts with nucleophiles. Antiproliferative investigation on human cancer cell lines showed that 3-hydroxymethyl-2-anthrol (**14**) had significantly higher antiproliferative activity on irradiation, probably due to the generation of reactive QMs.

(205 pages, 73 figures, 83 schemes, 19 tables, 190 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: quinone methides, Mannich derivatives of phenols, naphthylphenol, anthrol, photosolvolyses, photodehydration, photodeamination

Supervisor: Dr. Nikola Basarić

Reviewers: Dr. Vladislav Tomišić, Full Professor
Dr. Nikola Basarić, Senior Scientist
Dr. Davor Margetić, Senior Scientist

Thesis accepted: April 01, 2015

§ 1. UVOD

Kinon-metidi (engl. *quinone methide*, QM) su reaktivni intermedijeri koji su često prisutni u kemiji i fotokemiji fenola i njima srodnih spojeva.[1] Pretpostavlja se da su to intermedijeri u biotransformacijama lignina, kao i vrlo važni reagensi u mehanizmu djelovanja mnogih antitumorskih lijekova,[2] kao što su antibiotici mitomicin C[3] i daunokarmicin.[4] Polarna priroda QM čini ih vrlo reaktivnima pa reagiraju s elektrofilima i nukleofilima, što ih posljedično čini kratkoživućim vrstama s vremenima života tipično od <1 ns do nekoliko sekundi ili minuta.[1,5] Visoka reaktivnost s nukleofilima čini ih primjenjivim u biološkim sustavima gdje mogu alkilirati biološki relevantne nukleofile: alkohole,[6] tiole,[7,8] nukleinske kiseline,[9] proteine[8b,10] i fosfodiestere.[11] QM se mogu generirati reakcijama u osnovnom stanju,[12] ali fotokemijske metode imaju veliku prednost zato što pružaju mogućnost priprave QM u blagim uvjetima, a također i vremensku i prostornu kontrolu nad njihovim nastajanjem te daljnjim reakcijama koje će uslijediti.[1] Tako se fotokemijskim reakcijama QM mogu pripraviti unutar žive stanice, što je vrlo pogodno za primjenu u biološkim sustavima, npr. za tretman karcinoma.[13] Osim u tu svrhu, u literaturi su opisane brojne druge primjene QM, npr. kao antimalarika,[14] inhibitora mitohondrijske respiracije,[15] inhibitora glukuronidaze[16] te za detekciju fiziološki važnih tiola.[17] Važna primjena ovih intermedijera zauzima svoje mjesto i u organskoj sintezi.[18]

Rezultati do kojih se do sada došlo na Institutu Ruđer Bošković[19,20,21,22] i u grupi M. Freccera[6a,23] pokazuju važnost studiranja i razumijevanja kemije QM kao i potencijalnu primjenjivost navedenih molekula u biološkim sustavima. Međutim, za praktičnu primjenu QM u medicini potrebno je pronaći takve sustave koji bi mogli dati QM nakon pobuđivanja svjetlom u vidljivom području, idealno iznad 500 nm, ili barem svjetlom >350 nm koje ne apsorbiraju uobičajene unutarstanične molekule. U literaturi do danas nisu opisani prekursori QM koje bi se moglo pobuditi vidljivim dijelom spektra.

Cilj istraživanja u okviru doktorske disertacije je sinteza novih prekursora QM te studij mehanizama fotokemijskog nastajanja QM. Kao prekursori za generiranje QM sintetizirani su benzenski, naftalenski i antracenski derivati koje karakteriziraju maksimumi u apsorpcijskim spektrima iznad 300 nm, što otvara mogućnosti primjene u biološkim

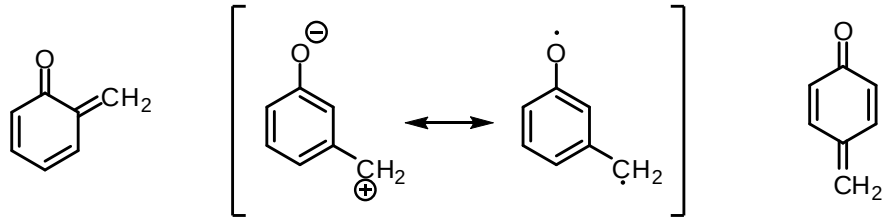
sustavima. Priprava, izolacija i identifikacija spojeva obuhvaćenih disertacijom provedena je uobičajenim postupcima sintetske organske kemije. Za potrebe ove disertacije bilo je nužno razraditi sintezu, tj. metode priprave spojeva - prekursora QM. Mehanizmi fotokemijskih reakcija studirani su provedbom preparativnih fotokemijskih reakcija i izolacijom produkata, a također i upotrebom spektroskopskih tehnika: UV, fluorescencije, kao i vremenski razlučenih tehnika kao što su SPC (engl. *single photon counting*) i LFP (engl. *laser flash photolysis*). Također, provedena su ispitivanja antiproliferativne aktivnosti fotokemijski generiranih QM na humanim staničnim linijama karcinoma debelog crijeva, dojke i pluća. Na temelju rezultata gore navedenih istraživanja dobiven je uvid u svojstva, fotokemijske mehanizme nastajanja novih QM i njihove biološke aktivnosti, što predstavlja važan znanstveni doprinos ne samo razumijevanju kemije kinon-metida, već i njihovoj primjeni.

§ 2. LITERATURNI PREGLED

2.1. Kinon-metidi (QM)

2.1.1. Struktura kinon-metida

Osnovni (roditeljski) *o*-***1*** i *p*-***3*** kinon-metidi[a] sastoje se od cikloheksadienskog skeleta s dodatnom metilenskom i karbonilnom skupinom u konjugaciji, dok se *m*- supstituirani analog ***2*** može prikazati kao rezonancijski hibrid zwitteriona i biradikala (slika 1).



***o*-QM** ***m*-QM** ***p*-QM**

1 ***2*** ***3***

Slika 1. Strukture roditeljskih QM.

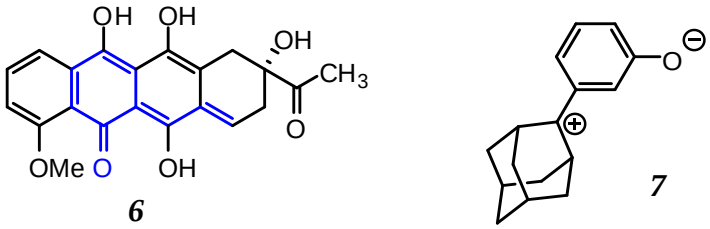
Strukturno su srodni *p*-kinonu (***4***) i *p*-kinon-dimetidu (ksililenu) (***5***) (slika 2).

4 ***5***

Slika 2. Strukture *p*-kinona (***4***) i *p*-ksililena (***5***).

[a] Iako IUPAC više ne preporučuje upotrebu naziva kinon-metid, već preporučuje kinometan, u disertaciji smo se odlučili koristiti stari naziv koji je uvriježen u literaturi.

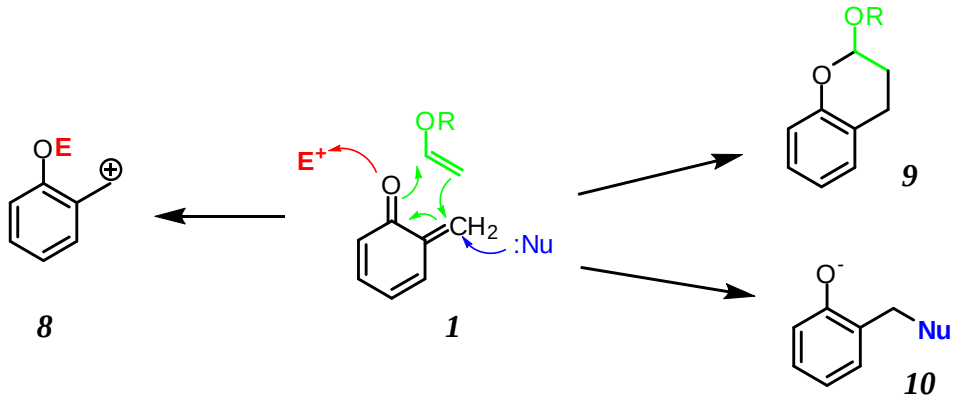
Osim spojeva ***1-3***, koji su roditeljski QM, kinon-metidima je u literaturi uobičajeno nazivati i sve ostale spojeve koji u svojoj strukturi sadrže metilensku i karbonilnu skupinu u vinilognom položaju. Također, kinon-metidima se nazivaju i derivati srodni *m*-QM ***2***, koji su uobičajeni kod spojeva gdje zbog nemogućnosti konjugacije između metilenske skupine i kisika odgovarajući QM ima zwitterionski ili biradikalski karakter. Primjeri za navedene slučajeve prikazani su slikom 3.



Slika 3. Primjer neutralnog ***6***[2a] i zwitterionskog ***7***[19] QM.

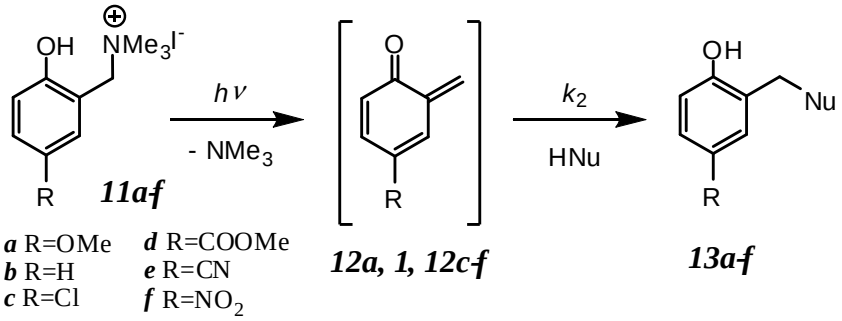
2.1.2. Svojstva i kemijska reaktivnost kinon-metida

QM su reaktivne kratkoživuće vrste, vremena života tipično od <1 ns pa do nekoliko minuta te njihovo proučavanje zahtijeva upotrebu tehnika tranzijentne spektroskopije kao što je LFP (engl. *laser flash photolysis*, LFP). Oni reagiraju s elektrofilima preko kisikovog atoma, na način koji je tipičan kod fenolata, a s nukleofilima reagiraju na metilenskom položaju dajući produkte Michaelove adicije ***10*** (shema 1), pri čemu su znatno reaktivniji od običnih enona kakvi su primjerice α,β-nezasićeni ketoni. QM mogu također reagirati i u [4+2] cikloadicijskim reakcijama (Diels-Alder) s dienofilima bogatim elektronima dajući produkte, derivate kromana ***9*** (shema 1).



Shema 1. Tipične reakcije QM.

Pokretačka sila navedenih reakcija je rearomatizacija koja se događa u reakciji adicije. Brzine reakcija uvelike ovise o supstituentima na QM te oni mogu znatno utjecati na duljinu vremena života QM.[24] Kako su QM već sami po sebi elektronski siromašni, elektron-odvlačeće skupine će djelovati destabilizirajuće, a elektron-donirajuće će djelovati stabilizirajuće. To se jako dobro vidi na primjeru studije koju su proveli Rokita i Freccero sa svojim suradnicima, gdje su na QM generiranom iz kvaternih amonijevih soli ***11a-f*** (shema 2) određivali brzine reakcija QM u reakcijama s O, N i S nukleofilima (Tablica 1).[24] Tako na primjer, ako je QM supstituiran elektron-odvlačećom nitro-skupinom, brzina reakcije s nukleofilima je znatno veća nego kad je supstituiran elektron-donirajućom metoksi-skupinom.



Shema 2. Fotokemijsko generiranje QM iz različito supstituiranih prekursora ***11***.

Tablica 1. Svojstva QM generiranih iz derivata ***11a-f*** i konstante brzina reakcije s nukleofilima.

Kvaterna amonijeva sol	R	**QM**	λ_{max} / nm	$k_2(H_2O)$ / $mol^{-1}\ dm^3\ s^{-1}$	k_2(morfolin)[a] / $\times10^5$ $mol^{-1}\ dm^3\ s^{-1}$	k_2(R'SH) / $\times10^5\ mol^{-1}\ dm^3\ s^{-1}$
11a	OMe	***12a***	410	1,9	5,5	0,40
11b	H	***1***	400	7,8[c]	23	1,9
11c	Cl	***12c***	400	22,8	36	4,4
11d	COOMe	***12d***	420	363	160	59
11e	CN	***12e***	415	1999	505	501
11f	NO_2	***12f***	435	25400	***b***	***b***

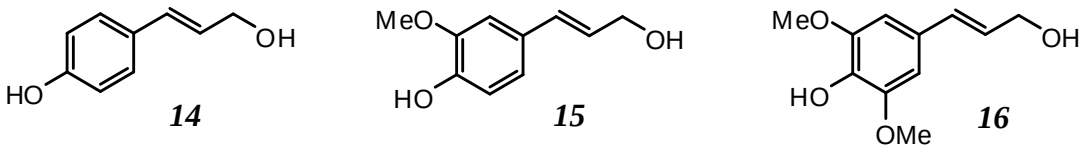
[a] pH je održavan na 9,0 s Na_2CO_3.

[b] Tranzijentna apsorpcija QM ***12f*** je u prisustvu morfolina i tiola potpuno ugašena. Autori kao moguće objašnjenje navode prijenos elektrona s nukleofila na QM.

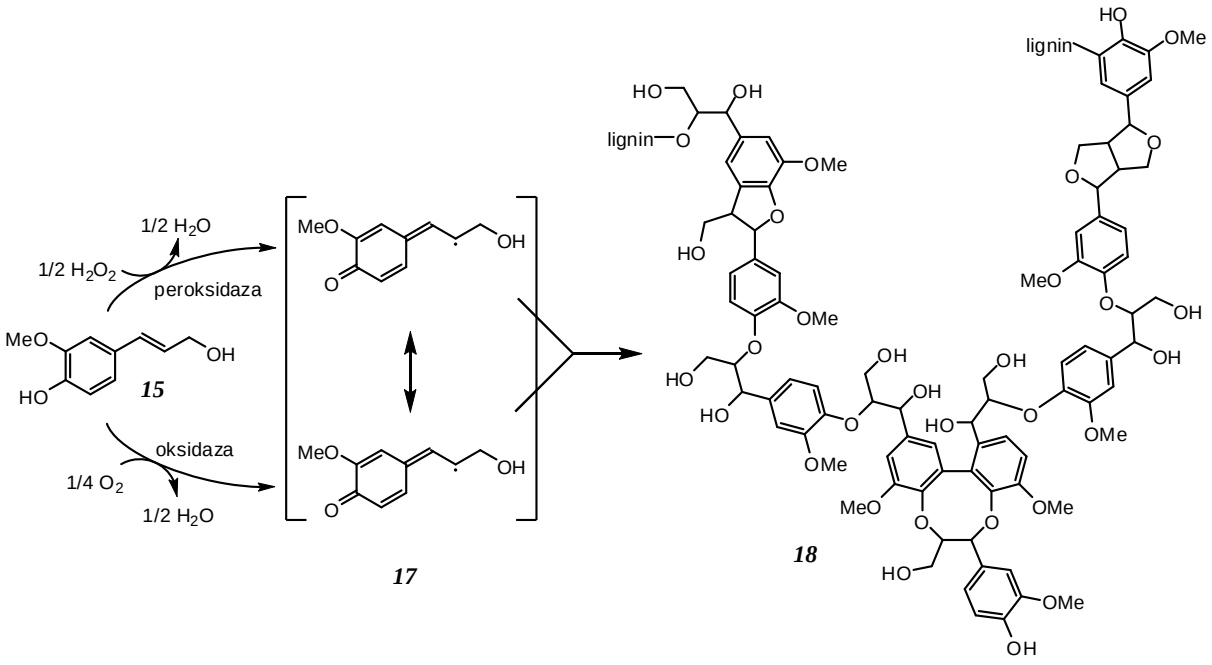
[c] U radu Kresgea i suradnika[81b] navedena je konstanta brzine reakcije QM ***1*** s H_2O pseudo-prvog reda koja iznosi $2{,}6\times10^2\ s^{-1}$.

2.1.3. Kinon-metidi prisutni u prirodi i njihova primjena

QM i njihovi derivati u nekim prirodnim sustavima imaju ulogu intermedijernih spojeva. Tako oni igraju vrlo važnu ulogu pri lignifikaciji (nastanak polimera lignina) u drvu, kao sekundarni stanični zid u svim biljkama,[1] te u nekim vrstama algi.[25] Lignin nastaje polimerizacijom glikoziliranih monolignola koji potječu iz aminokiseline fenilalanina. Glikoziliranjem se povećava topljivost i smanjuje toksičnost. Polimerizacija je katalizirana oksidativnim enzimima i odvija se radikalskim mehanizmom koji uključuje QM.[1] Na slici 4 prikazana su tri vrlo uobičajena monolignola iz kojih kreće biosinteza lignina, a na shemi 3 je prikazan skraćeni prikaz biosinteze lignina koja uključuje QM.

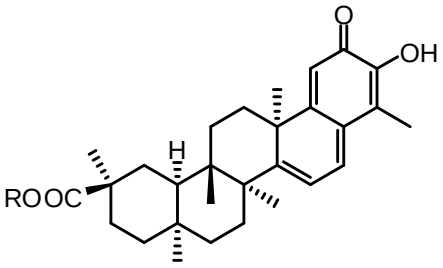


Slika 4. Strukture tri uobičajena monolignola: *p*-kumaril-alkohol (***14***), koniferil-alkohol (***15***) i sinapil-alkohol (***16***).



Shema 3. Biosinteza lignina iz koniferil-alkohola (***15***) i dio strukture polimera lignina (***18***).

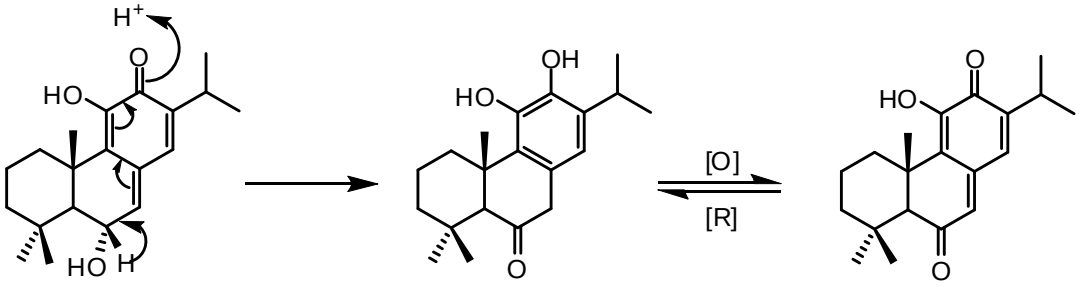
Celastrol ***19a*** i njegov metilni ester pristimerin ***19b*** su terpenoidni QM izolirani iz biljnog materijala (slika 5) koji imaju antioksidativnu,[26] protuupalnu,[27] antiviralnu,[28] insekticidnu,[29] antitumorsku[26] i anti-Alzheimersku[26] aktivnost.



19a R = H (celastrol)
19b R = CH_3 (pristimerin)

Slika 5. Strukture celastrola (***19a***) i pristimerina (***19b***).

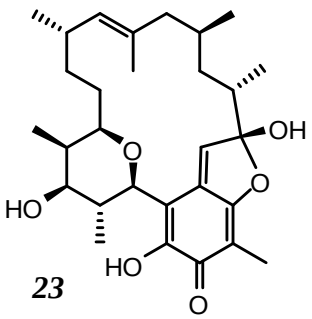
Još jedan primjer QM prisutnog u prirodnom materijalu je taksodon ***20*** i njegov produkt oksidacije ***22*** (shema 4). Radi se o diterpenoidnom QM koji se može izolirati iz ružmarina. On pokazuje antitumorsku,[30] antibakterijsku,[31] antioksidativnu,[32] antifugalnu,[33] i insekticidnu aktivnost.[34]



20, taksodon ***21*** ***22***, taksodion

Shema 4. Struktura taksodona i njegovih produkata oksidacije.

Kendomicin ***23*** je prirodni QM makrolidne strukture. Posjeduje antitumorska, antibakterijska i antiosteoporozna svojstva. Prvi je put izoliran iz bakterije *Streptomyces violaceoruber*.[35]



23

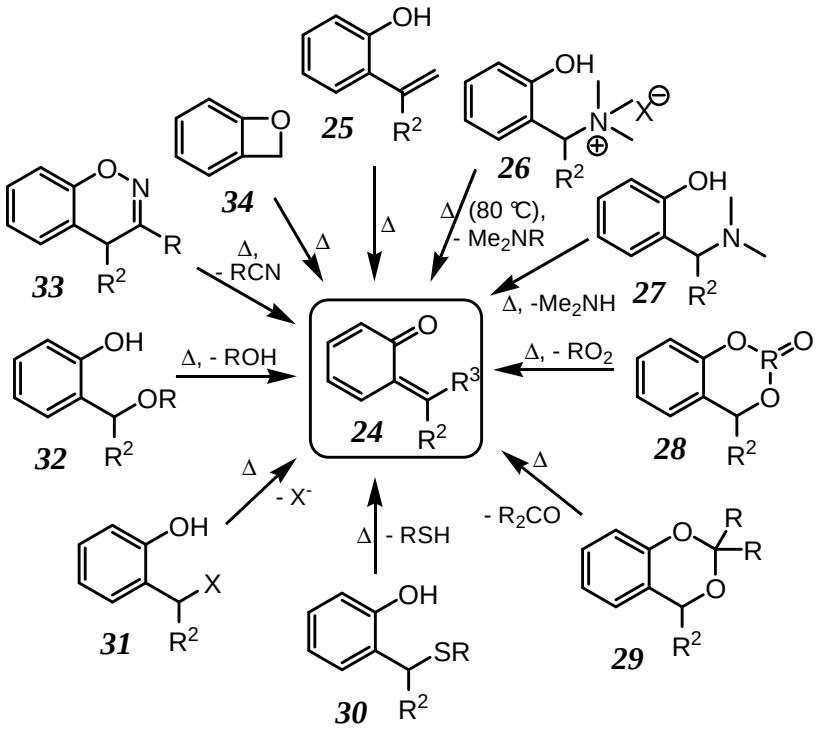
Slika 6. Struktura makrolida kendomicina (***23***).

Terapeutski učinak vitamina E i K također je rezultat mogućnosti stvaranja *o*-QM.[1,18] O primjeni QM kao antitumorskih lijekova, biti će više riječi u §2.4. Biološka aktivnost kinon-metida.

2.2. Sintetske metode generiranja QM

Kako su QM vrlo reaktivne molekule i brzo reagiraju s prisutnim nukleofilima i elektrofilima (osim relativno malog broja stabilnih QM), ne mogu se čuvati kao stabilna kemikalija pa je njihova primjena ograničena metodama *in situ* generiranja. Iz tog razloga kroz disertaciju će biti korišten izraz "generiranje", a ne sinteza QM, s obzirom da QM o kojima će biti riječi nisu stabilni, odnosno nije ih moguće izolirati uobičajenim tehnikama organske sinteze. Metode generiranja QM sintetskim/termičkim metodama uključuju oksidaciju fenola,[36] pirolizu dimera kinon-metida,[37] eliminaciju nitrila iz 1,2-benzoksazina,[38] eliminacije vode,[36] alkohola, tiola, karbonilnih spojeva, amina, desililaciju induciranu fluoridom.[9b,24,39]

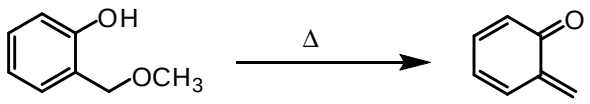
Metode sintetske (termičke) priprave QM iz različitih prekursora prikazane su shemom 5.



Shema 5. Metode termičke sinteze QM iz različitih prekursora.[12]

2.2.1. Dokaz postojanja QM kao intermedijera u termičkim reakcijama

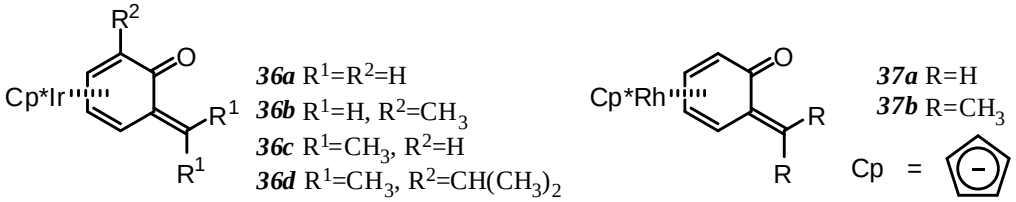
Kako su QM samo tranzijentne vrste, njihova struktura je pretpostavljena na temelju logičnog slijeda u mehanizmu kemijske reakcije, ali bez pravog dokaza nemoguće je tvrditi da oni kao takvi postoje. Međutim, postoje indirektni dokazi o njihovom postojanju, dobiveni potvrdom strukture produkata dimerizacije, trimerizacije, intramolekulskih [4+2] cikloadicija, kao i reakcije QM s nukleofilima. 1907. godine Fries je bio prvi koji je nastanak dimera i trimera u reakciji pripisao intermedijernom *o*-QM.[40] U idućih 50 godina hipotetska struktura koju je predložio Fries korištena je za objašnjenje mnogih opažanja u raznim sintezama, a prvi direktni dokaz strukture *o*-QM došao je 1959. godine, kad je Gardner uspio izolirati i spektroskopski dokazati strukturu roditeljskog *o*-QM ***1*** nastalog pirolizom *o*-metoksimetilfenola ***35*** (shema 6).[41]



35 ***1***

Shema 6. Piroliza *o*-metoksimetilfenola.

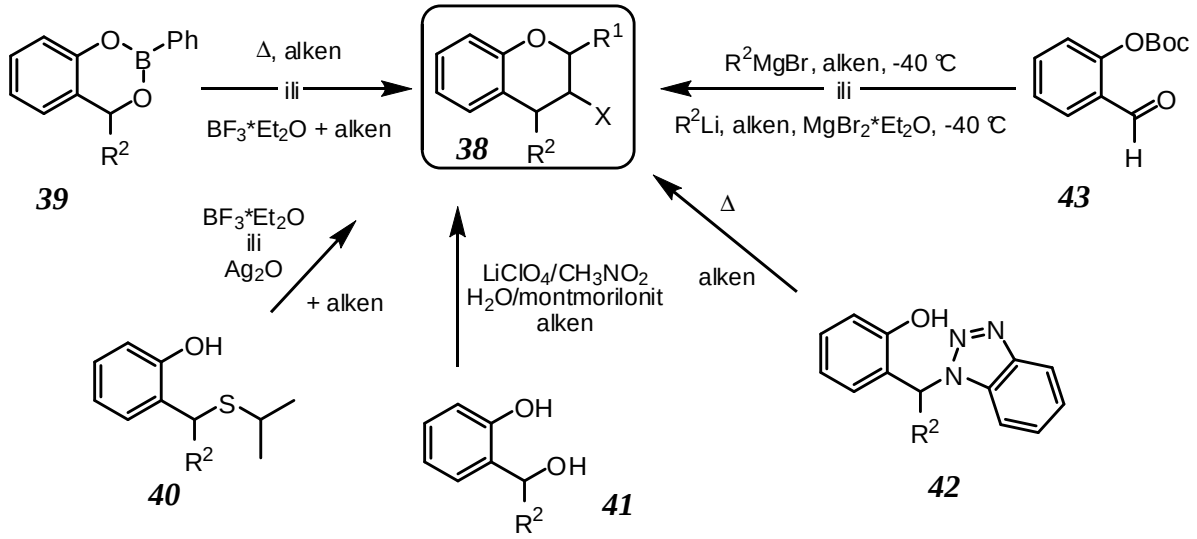
Kasnije je uslijedilo mnogo pokušaja sinteze stabilnih QM, u kojima su za stabilizaciju na osnovnu strukturu QM bile pridodane elektron-donirajuće skupine ili heteroatom. Jedan takav vrlo uspješan pokušaj je rad Amourija i suradnika.[42] Oni su roditeljski *o*-QM ***1*** stabilizirali stvaranjem organometalnih π-kompleksa s osmijem, iridijem (***36a-d***) i rodijem (***37a-b***), gdje *o*-QM služi kao η^4-donor (slika 7). QM unutar takvog kompleksa je mnogo stabilniji te su autori uspjeli pripraviti monokristal i riješiti njegovu strukturu pomoću rentgenske difrakcije.



Slika 7. Kompleksi iridija i rodija s različito supstituiranim *o*-QM.

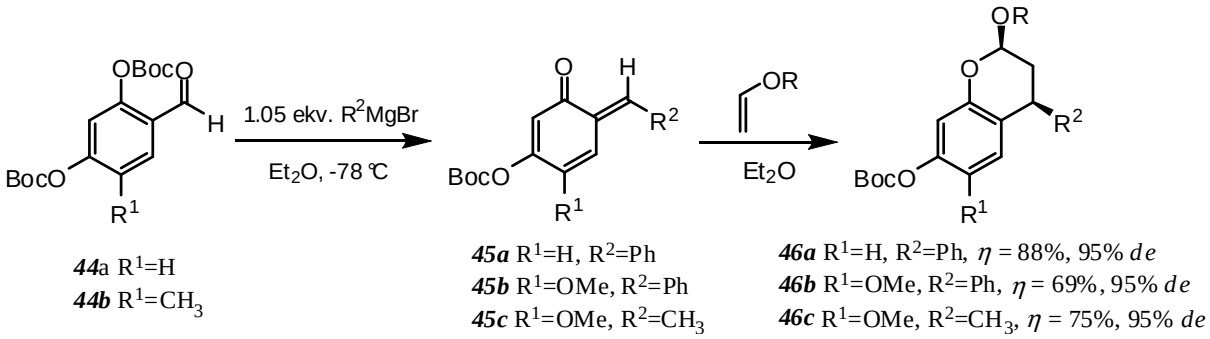
2.2.2. Sinteza derivata kromana

QM imaju primjenu u sintezi raznih derivata, primjerice u sintezi benzopirana,[43] alkil-fenola,[44] u reakcijama adicije s raznim nukleofilima,[45] kod priprave policikličkih heteroaromata,[46] u sintezi δ-[47] i γ-[48] laktona, nafto- i benzofurana,[49] u [4+2][12] i [4+4][50] cikloadicijama. Vjerojatno najraširenija sintetska primjena QM je u sintezi derivata kromana. U literaturi su dobro opisani postupci sintetskog generiranja *o*-QM iz različitih supstrata. Tako se kromani, različito derivatizirani na benzilnom položaju, mogu lako i učinkovito sintetizirati preko QM intermedijera. Shemom 7 prikazani su uobičajeni sintetski putevi i reakcijski uvjeti koji vode do derivata kromana ***38***.[12]



Shema 7. Različiti sintetski pristupi derivatima kromana.[12]

U novije vrijeme razrađene su sintetske metode dobivanja kiralnih kromana preko QM stabiliziranih kompleksiranjem s metalima (Cu, Pd, Ir, Os) i to uz visoke enantioselektivnosti i dijastereomerne viškove.[18] Takve reakcije zahtijevaju dodatni kiralni ligand koji u katalizi služi kao kiralna informacija. Osim tog tipa reakcija, razvijene su i asimetrične reakcije koje su kontrolirane strukturom samog reaktanta koji ulazi u reakciju. Tako su Pettus i suradnici upotrebom kiralnih enolnih etera sintetizirali različite derivate kromana u visokim iskorištenjima i s visokim dijastereomernim viškovima (shema 8).[51]



44a R^1=H
44b R^1=CH_3

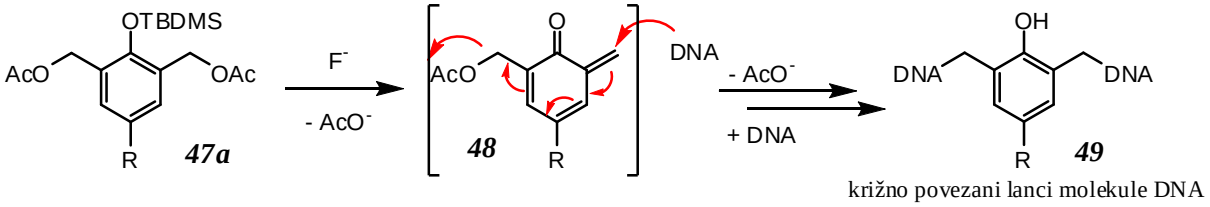
45a R^1=H, R^2=Ph
45b R^1=OMe, R^2=Ph
45c R^1=OMe, R^2=CH_3

46a R^1=H, R^2=Ph, η = 88%, 95% *de*
46b R^1=OMe, R^2=Ph, η = 69%, 95% *de*
46c R^1=OMe, R^2=CH_3, η = 75%, 95% *de*

Shema 8. Dijastereoselektivna reakcija kiralnih enolnih etera s *o*-QM.

2.2.3. Desililacija inducirana fluoridom kao metoda generiranja kinon-metida

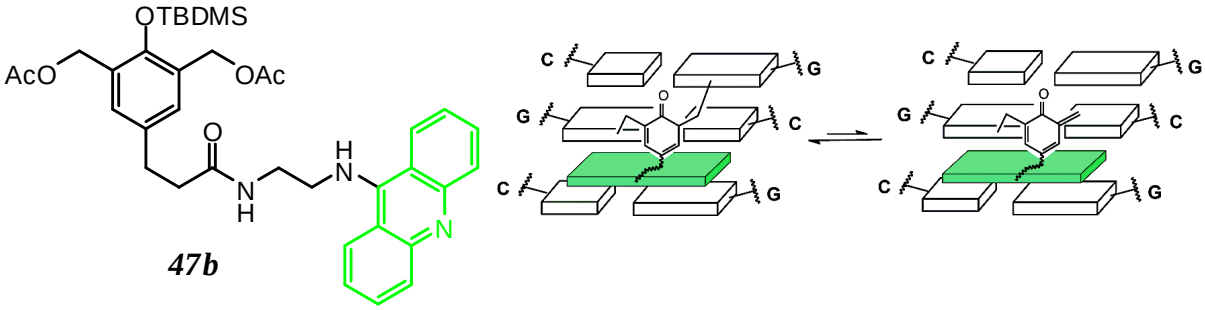
Važna metoda generiranja QM je reakcija desililacije inducirana fluoridom koju su razvili Rokita i suradnici. Iz fenola ***47*** zaštićenog sililnom zaštitnom skupinom, koji sadrži acetilne skupine na oba *o*-benzilna položaja, se nakon desililacije inducirane fluoridom (uklanjanja zaštitne TBDMS skupine) događa eliminacija acetilne skupine, pri čemu nastaje QM ***48***. Pokazano je da tako generirani QM može alkilirati i križno povezati molekulu DNA, pri čemu nastaju adukti tipa ***49*** (shema 9).[9b,9c,24,39]



Shema 9. Generiranje QM ***48*** iz prekursora ***47*** reakcijom desililacije inducirane fluoridom i reakcija nastalog QM s DNA.

Rokita i suradnici su u istraživanjima koja su uslijedila ispitivali i križno povezivanje DNA s derivatom ***47b***, koji osim strukture iz koje se može generirati QM sadrži i akridinsku jedinicu, za koju je poznato da je dobar interkalator između parova baza DNA. Svojstvo interkalacije ovdje je iskorišteno u svrhu dovođenja reagensa na mjesto gdje se treba dogoditi kemijska reakcija kad se generira QM. Ovim pristupom postignuto je 64 puta više križnog povezivanja DNA nego u slučaju kad je upotrijebljen spoj bez akridinske jedinice.[39h] Autori su također pokazali da reakcija QM s nukleobazama može biti reverzibilna te u konačnici vodi do

termodinamički najstabilnijih produkata s nukleobazama.[39c] Pokazali su da se na stabilnost stvorenih adukata uvelike može utjecati promjenom supstituenata na QM.[9b-c]



Slika 8. Struktura konjugata prekursora QM-interkalatora akridina i križno povezivanje lanaca DNA nakon generiranja QM.[39h]

Primjena ovog pristupa u biološkim sustavima uvelike je ograničena toksičnošću fluoridnog aniona (kod prosječnog čovjeka trovanje fluoridima uzrokuju doze veće od 32-64 mg F^-/kg tjelesne mase),[52] ali se kroz brojna istraživanja opisana u literaturi pokazalo da je ova metoda vrlo korisna za *in vitro* ispitivanja biološke aktivnosti sintetski generiranih QM.[9b,24,39]

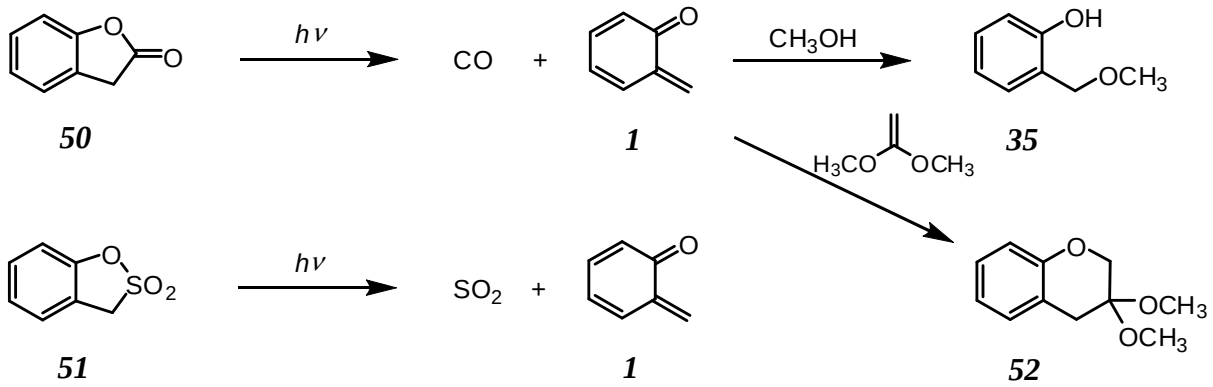
2.3. Fotokemijske metode generiranja QM

U fotokemijskoj reakciji sudjeluju vrste koje su elektronski pobuđene i posljedično najčešće imaju prilično drugačiju raspodjelu elektrona u molekuli nego što je to slučaj u osnovnom stanju. Iz tog razloga je reaktivnost u pobuđenom stanju drugačija nego u osnovnom stanju. Za generiranje QM u fotokemijskim reakcijama obično se koriste razni derivati fenola i fenilnih etera ili laktona koji podliježu ß-cijepanju. Takav tip reakcija poznat je još iz pionirskog rada Zimmermana, koji je studirao reakcije solvolize s nukleofilnim otapalom, tj. nukleofilne supstitucije skupine vezane u ß-položaju u odnosu na kromofor.[53] Osim kod aromatskih spojeva,[53] takve reakcije uobičajene su i u fotokemiji mnogih karbonilnih spojeva,[54] iako se odvijaju različitim mehanizmima. U literaturi je poznato da kod aromatskih spojeva mehanizam reakcije može uključivati nastanak arilnih karbokationa,[55]

karbena[56] ili homolitičko cijepanje veze praćeno prijenosom elektrona.[57] U nastavku će biti navedene značajnije reakcije fotokemijskog generiranja QM.[13]

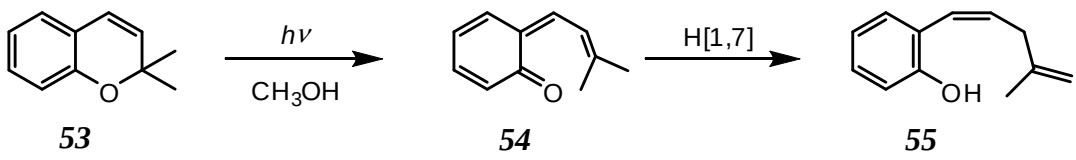
2.3.1. Fotofragmentacija oksaheterocikala

Fotofragmentacija oksaheterocikala bila je jedna od prvih opisanih metoda fotokemijskog generiranja QM. Chapman i suradnici studirali su generiranje QM iz benzolaktona ***50***, i sulfona ***51***. QM ovdje nastaje nakon fotopobude i eliminacije male molekule (CO ili SO_2) (shema 10). Tako nastali QM odmah reagira s prisutnim nukleofilnim otapalom – metanolom, dajući *o*-hidroksibenzil-metil-eter (***35***) kao produkt reakcije fotosolvolize. U Diels-Alderovoj reakciji [4+2] cikloadicije QM ***1*** i 1,1-dimetoksieten daju kroman ***52***, čijom izolacijom je na neizravan način dokazano postojanje QM kao intermedijera.[58]



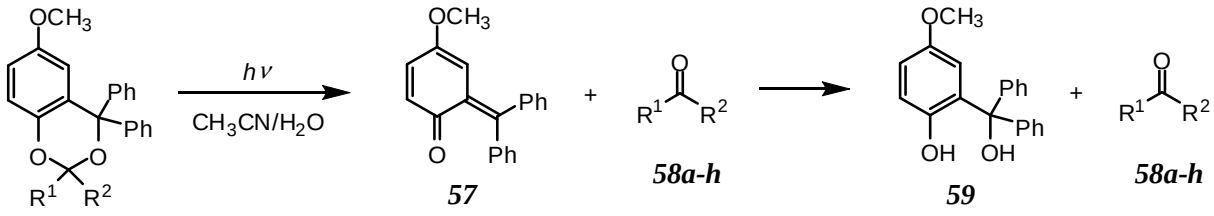
Shema 10. Generiranje QM fotofragmentacijom oksaheterocikala.[58]

QM se također može generirati i iz derivata kromena ***53***. Ozračivanjem dolazi do otvaranja prstena oksaheterocikla pri čemu nastaje QM ***54*** u kojem [1,7] sigmatropnim pomakom vodika dolazi do rearomatizacije te u konačnici nastaje nezasićeni fenolni produkt ***55*** (shema 11).[59]



Shema 11. Generiranje QM fotokemijskim otvaranjem oksaheterocikla.[59]

Wang i suradnici iskoristili su reakciju fotofragmentacije oksaheterocikala za dizajn fotouklonjivih zaštitnih skupina (shema 12).[60] Tako se iz različito supstituiranih aldehida i ketona u izvrsnim iskorištenjima (>90 %) mogu sintetizirati odgovarajući acetali/ketali ***56a-h***.[60a] Kao alkoholna komponenta pri stvaranju ketala odabran je supstituirani hidroksibenzilni alkohol ***59***. Tako nastali acetali/ketali vrlo su stabilni i podnose razne reakcijske uvjete (kisele, bazne, grijanje). Ozračivanjem tako zaštićenih spojeva u CH_3CN-H_2O oslobađa se aldehid, odnosno keton, a kao drugi produkt dobiva se hidroksibenzilni alkohol ***59***, koji se može ponovno upotrijebiti. Mehanizam reakcije fotodeprotekcije vrlo vjerojatno uključuje QM intermedijer ***57***, iako za to u radu nije ponuđen izravan dokaz. Uklanjanje zaštitne skupine provedeno je u jako dobrom iskorištenju (75-90 %), te je zbog svega navedenog ovo izvrstan način zaštićivanja aldehida ili ketona.

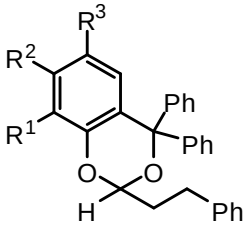


56a-h

a R^1=H, R^2=CH_2CH_2Ph
b R^1=H, R^2=(*E*)-CH=$CH(CH_2)_8CH_3$
c R^1=H, R^2=$(CH_2)_6CH_3$
d R^1=H, R^2=Ph
e R^1=H, R^2=*p* -OCH_3Ph
f R^1=H, R^2=CH_2CH_2Ph
g R^1=H, R^2=CH_2CH_2Ph
h R^1=H, R^2=CH_2CH_2Ph

Shema 12. Fotodeprotekcija karbonilnih spojeva.

Wang i sur. također su razvili niz različito supstituiranih benzilnih alkohola, koji se mogu upotrijebiti kao fotouklonjive zaštitne skupine za ortogonalnu zaštitu u sintezi, jer se selektivno uklanjaju ozračivanjem različitim valnim duljinama, ovisno o supstituentima R^1-R^3(slika 9).[60b]

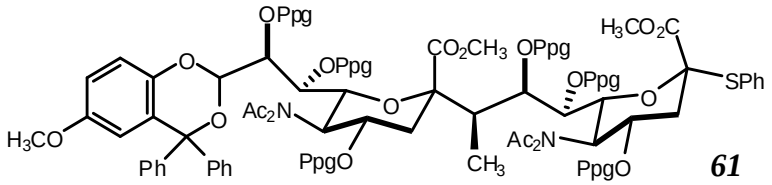


60a R^1=R^2=H, R^3=OCH_3
60b R^1=H, R^2=OCH_3, R^3=H
60c R^1=R^2=OCH_3, R^3=H
60d R^1=H, R^2=$N(CH_3)_2$, R^3=H
60e R^1=R^2=H, R^3=$N(CH_3)_2$

Slika 9. Zaštitne skupine za aldehide i ketone koje se mogu selektivno ukloniti ozračivanjem različitim valnim duljinama.

Autori su pokazali da salicilni alkoholi koji se koriste kao zaštitne skupine (spojevi ***60***) mogu pri drugačijim reakcijskim uvjetima poslužiti i kao blagi oksidansi za oksidaciju alkohola u aldehide.[60c]

Upotrebu ovog tipa zaštitnih skupina vrlo je uspješno proveo Linhardt sa suradnicima u sintezi disaharida neuraminske kiseline ***61*** (slika 10).[61]

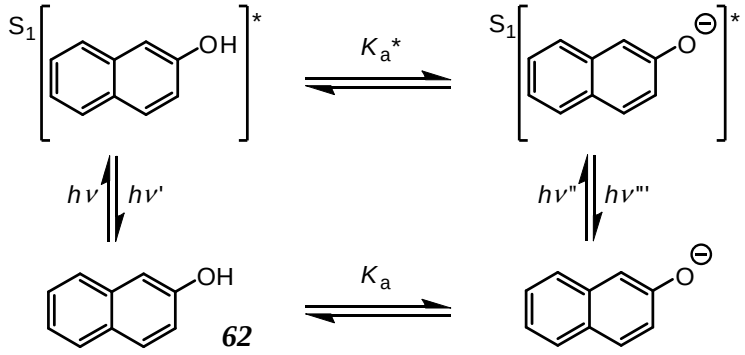


Slika 10. Struktura disaharida neuraminske kiseline zaštićenog fotouklonjivom zaštitnom skupinom.[61]

2.3.2. Kiselost fenola/hidroksiaromatskih spojeva u pobuđenom stanju i prijenos protona u pobuđenom stanju

Reakcije fotogeneriranja QM iz fenola i drugih hidroksiaromatskih spojeva uključuju proces prijenosa protona u pobuđenom stanju (ESPT) pa je ovdje važno reći nešto više o samom procesu. Kod određenih skupina aromatskih spojeva nakon elektronske pobude može doći do vrlo velike promjene u kiselo-baznim svojstvima.[62] Tako hidroksiaromatski spojevi (fenoli) i aromatski amini postaju jače kiseline, dok dušikovi heteroaromati, kao što su derivati piridina, u pobuđenom stanju postaju jače baze. Prilikom pobuđivanja molekule dolazi do intramolekulske preraspodjele π elektronskog oblaka (u vremenu reda veličine atosekunde), pri čemu se elektronska gustoća s kisika delokalizira u aromatski prsten, što ima za posljedicu slabljenje O-H veze te će zbog toga anionski oblik koji nastaje u idućem koraku (fenolat) biti dodatno stabiliziran, a time je potaknuta i daljnja disocijacija.[63] Posljedica toga je da će pK_a vrijednost pobuđenog stanja (tj. pK_a^*) fenola biti niža od pK_a vrijednosti za disocijaciju iste molekule u osnovnom stanju, tj. kiselost je povećana u pobuđenom stanju. Tako je primjerice pK_a vrijednost 2-naftola (***62***) u osnovnom stanju 9,5, dok u pobuđenom stanju pK* iznosi 2,8, što je promjena od 7 redova veličine u konstanti disocijacije (shema 13).[63] U praksi su promjene pK_a vrijednosti obično od 4-10 redova veličine, iako postoje i

spojevi koji su superfotokiseline pa je tako 5,8-dicijano-2-naftol u pobuđenom stanju kiselina s pK_a = -4.5, što je do danas najniža određena vrijednost pK*.[64]

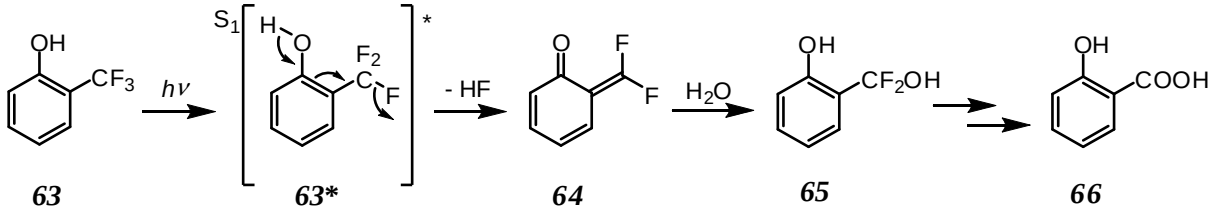


Shema 13. Disocijacija 2-naftola u osnovnom i pobuđenom stanju; ilustrativni prikaz Försterovog termodinamičkog ciklusa.

Ako se kiselo i bazno mjesto u nekoj molekuli nalaze u neposrednoj blizini, tada nakon pobude može doći do intramolekulskog prijenosa protona (engl. *excited state intramolecular proton transfer*, ESIPT), a ako nisu u blizini, tada se prijenos protona može odvijati samo intermolekulski (ESPT). Prema mehanizmu prijenos protona može biti intrinzički (izravno između dva bliska mjesta u molekuli, pravi ESIPT), usklađeni prijenos dvaju protona (npr. kod 7-azaindola) te fototautomerizacija s uključenim molekulama protičnog otapala.[65]

2.3.3. Fotodehalogenacija derivata fenola

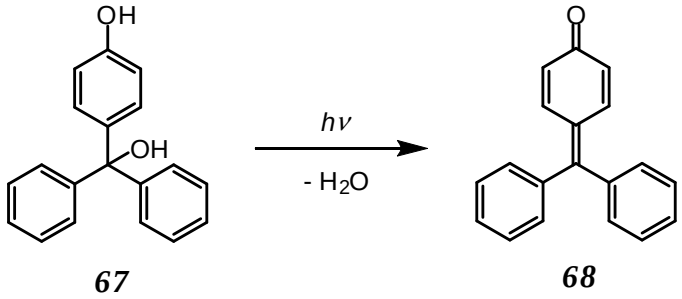
Seiler i Wirz proveli su jednu od prvih sistematičnih studija fotokemije fenola i naftola koji sadrže benzilne supstituente.[66] Istraživali su fotokemiju različito supstituiranih trifluorometilfenola, gdje je fluor zapravo na benzilnom položaju, i pokazali su da u singletnom pobuđenom stanju dolazi do fotodisocijacije fenola, te nakon eliminacije fluorida nastaje QM ***64*** koji reakcijom s prisutnom vodom daje benzilni alkohol ***65***. Proces se ponavlja dok se ne zamijene svi atomi fluora, te na kraju rezultira salicilnom kiselinom ***66*** (shema 14). Navedene reakcije odvijaju se s vrlo visokim kvantnim prinosima (do 0,8).



Shema 14. Generiranje QM iz *o*-trifluormetilfenola.[66]

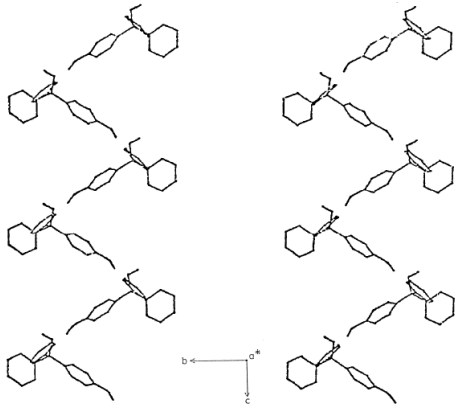
2.3.4. Fotodehidratacija derivata fenola

QM se mogu generirati i reakcijama fotodehidratacije hidroksimetilfenola i sličnih derivata. Prvi primjer fotodehidratacije derivata fenola bio je rad Gomberga, objavljen 1913. godine.[67] Gomberg je primijetio da uzorci suhog hidroksibenzilfenola ***67***, koji su izloženi sunčevoj svjetlosti, čak i kratko, postaju žuti. Isto se događalo i u benzenskoj otopini. Te promjene Gomberg je pripisao nastanku QM ***68*** kao rezultatu eliminacije vode (shema 15), ali sam mehanizam reakcije ostao je nepoznat još više od pola stoljeća.



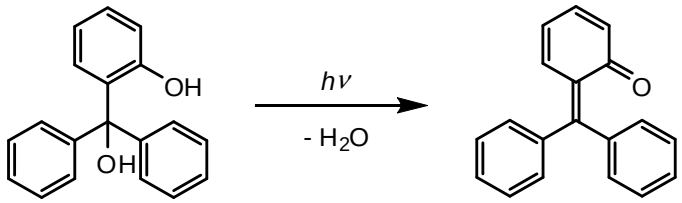
Shema 15. Fotodehidratacija u Gombergovom spoju ***67***.

Reakciju je ponovno studirao Lewis sa svojim suradnicima 1970-ih godina.[68] Tada je iz kristalne strukture spoja ***67*** (slika 11) otkriveno zašto je fotodehidratacija u čvrstom stanju moguća: fenolna i benzilna OH skupina su u vodikovoj vezi unutar kristala, te u pobuđenom stanju dolazi do prijenosa protona s fenolne na benzilnu OH skupinu, što je praćeno dehidratacijom.



Slika 11. Kristalna struktura spoja ***67*** otkriva zašto je fotodehidracija u čvrstom stanju moguća.[68]

Sličnu reakciju dehidratacije 1970-ih godina studirao je Hamai (shema 16).[69]

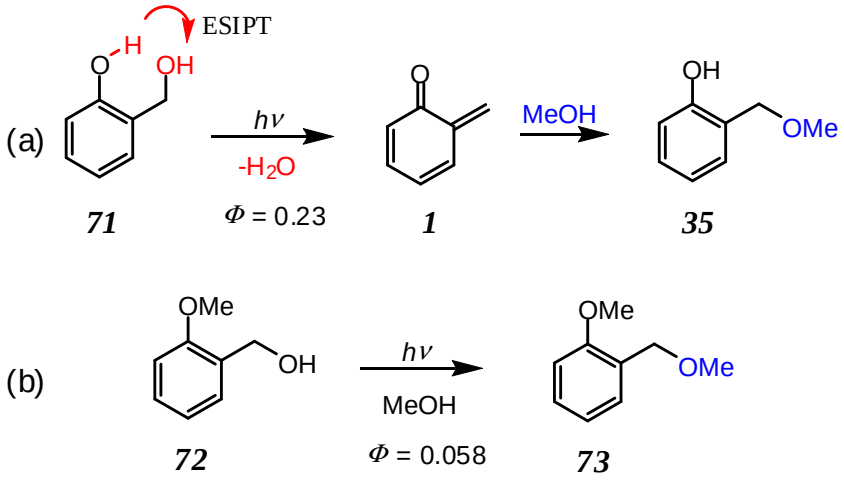


69 ***70***

Shema 16. Reakcija fotodehidratacije u derivatu trifenilmetanola koju je studirao Hamai.[69]

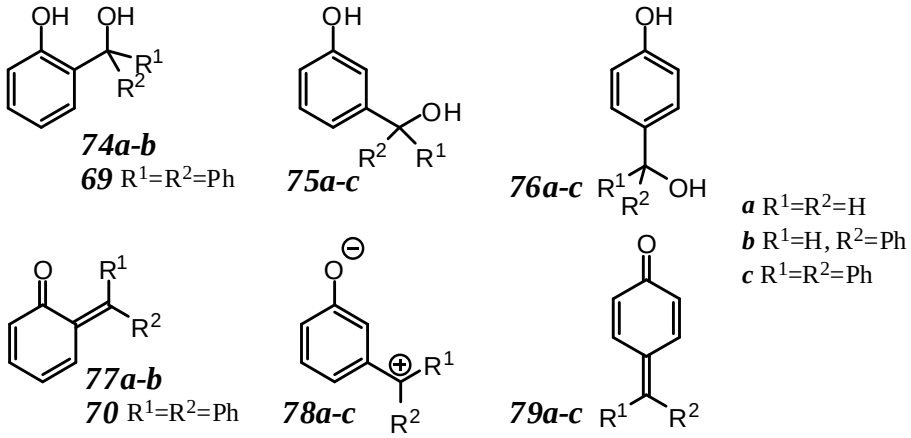
Wan je sa svojim suradnicima bio prvi koji je sistematično proučavao fotokemiju hidroksibenzilnih alkohola i njegov doprinos na ovom području danas je temelj za razumijevanje ovih reakcija.[70] On je studirao jednostavne hidroksibenzilne alkohole (shema 17) te utvrdio da u reakciji fotolize alkohola ***71*** u pobuđenom stanju dolazi do prijenosa protona praćenog dehidratacijom, pri čemu nastaje QM ***1*** koji je vrlo reaktivna vrsta pa odmah reagira s prisutnim nukleofilnim otapalom - metanolom dajući adukt ***35***.

Fotosolvoliza, odnosno ugradnja metoksi-skupine, događa se i kod metil-fenil-etera ***72***, ali uz znatno niži kvantni prinos (shema 17b). Razlog tome je što u spoju ***72*** ne može doći do prijenosa protona u pobuđenom stanju te je izlazak benzilne OH skupine znatno teži. Pri tome kod spoja ***72*** vjerojatno dolazi do heterolize CH_2-OH veze pri čemu se generira benzilni kation, koji u reakciji s metanolom daje adukt ***73***, a također je moguća i homoliza te veze pri čemu nastaju radikali koji prijenosom elektrona daju benzilni kation.[70] Par godina kasnije, QM ***1*** su Wan i sur. detektirali LFP-om.[71]



Shema 17. Fotokemija (a) hidroksibenzilnog alkohola ***71***, (b) etera hidroksibenzilnog alkohola ***72***.

Nadalje, Wan i suradnici su studirali fotokemiju niza *o*-, *m*- i *p*- hidroksibenzilnih alkohola ***74-76*** koji na benzilnom položaju imaju vodik, jednu ili dvije fenilne skupine (slika 12).



Slika 12. Strukture različito supstituiranih hidroksibenzilnih fenola i odgovarajućih QM.

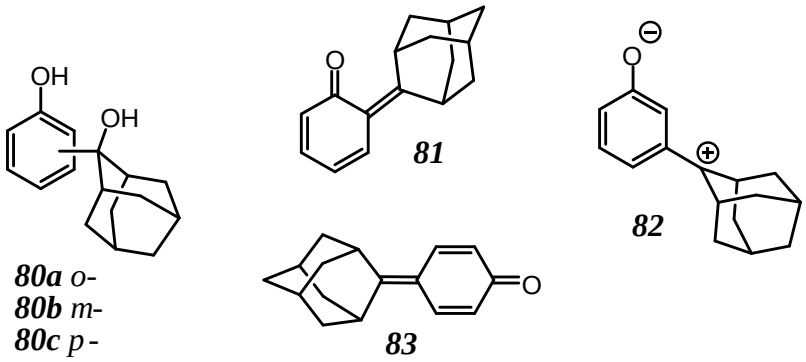
Utvrdili su da uvođenjem fenilnog supstituenta na benzilni položaj (tj. na metilenski položaj odgovarajućeg QM) dolazi do stabilizacije odgovarajućeg QM, a time i znatnog produljenja vremena života i kvantnog prinosa njihovog nastajanja (tablica 2).[72]

Tablica 2. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize i vremena života QM intermedijera fotogeneriranih iz prekursora ***74a-b***, ***69*** i ***70***.

Prekusor QM	Struktura QM	Φ	τ / s
74a	***77a***	0,23	2×10^{-3}
74b	***77b***	0,46	0,4
69	***70***	0,76	–[a]

[a] Tehnikom LFP opažen je tranzijent, ali je dugoživući pa nije moguće pratiti kinetiku njegovog nestajanja.

Kao nastavak ovog istraživanja, u Laboratoriju za sintetsku organsku kemiju sintetizirani su spojevi ***80a-c***, koji su na benzilnom položaju supstituirani adamantanom (slika 13). Adamantan zbog steričkih smetnji ometa napad nukleofila na QM pa on dulje živi.[19]

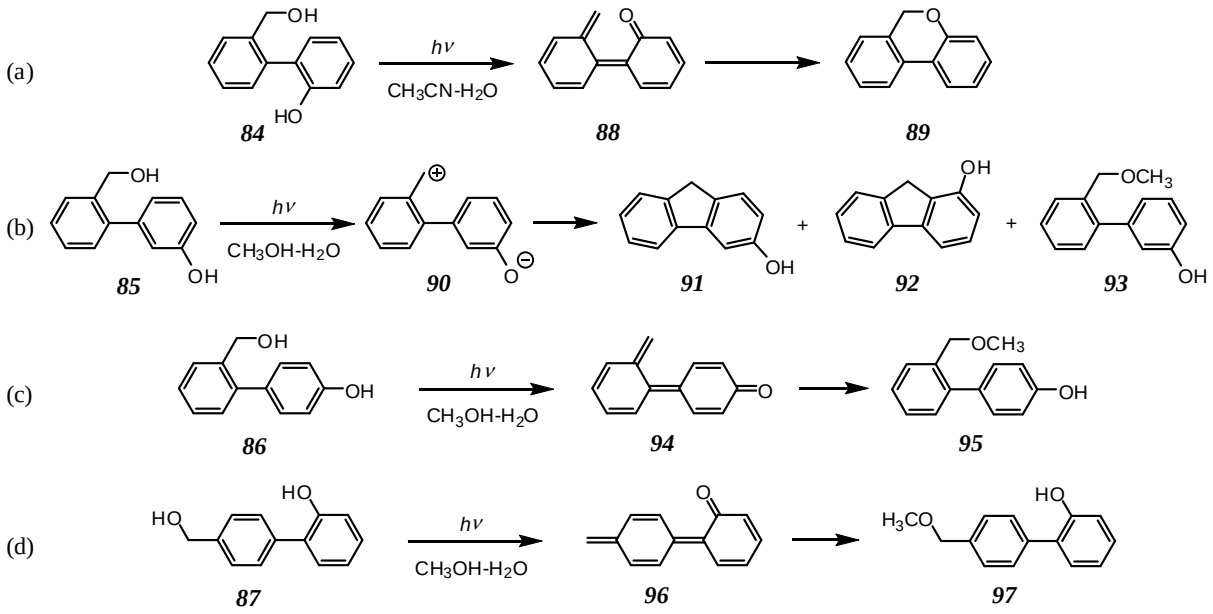


Slika 13. Strukture hidroksibenzilnih alkohola ***80a-c*** i odgovarajućih QM ***81-83*** s adamantanskim supstituentom.[19]

U svim do sad navedenim primjerima najveći kvantni prinos nastanka QM je kod *o*-supstituiranih derivata. Razlog tome leži u postojanju vodikove veze između fenolne OH skupine (kiselo mjesto) i benzilne OH skupine (bazično mjesto) pa se prijenos protona uzduž te vodikove veze u pobuđenom stanju (ESIPT) odvija vrlo učinkovito. Prijenos protona praćen je izlaskom molekule vode (dehidratacijom). U slučajevima kad su OH skupine na fenilnom i benzilnom položaju udaljene (kod *m*- i *p*- supstituiranih derivata) ESIPT se ne može dogoditi, već se prijenos protona odvija uz posredovanje otapala (ESPT).

Wan i suradnici su u nastavku svojih istraživanja studirali dehidrataciju i ESIPT ili otapalom (vodom) posredovani ESPT na većim kromofornim sustavima. Tako su pripravili seriju *o*-, *m*-

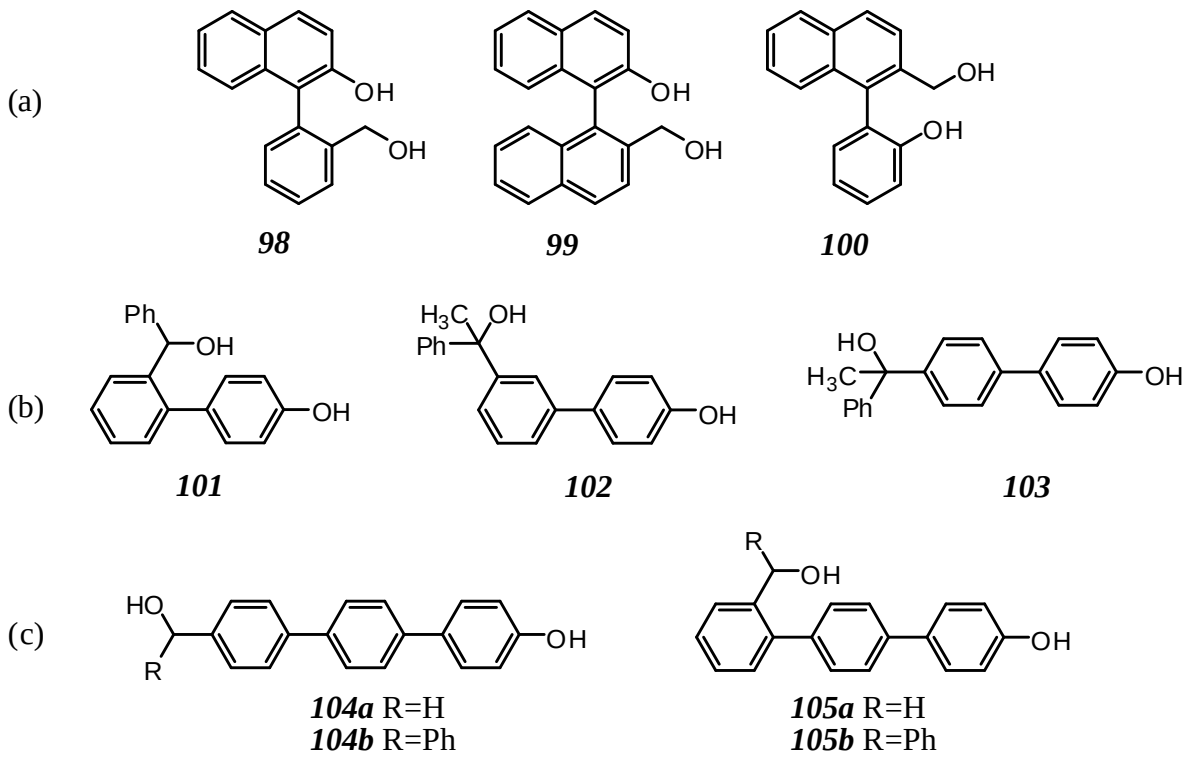
i *p*-supstituiranih hidroksibifenila ***84-87*** (shema 18) i utvrdili da svi spojevi podliježu fotokemijskim reakcijama solvolize preko QM intermedijera. Spoj ***84*** u fotokemijskoj reakciji daje kroman ***89*** (Φ = 0,21 u CH_3CN-H_2O (1:1)) (shema 18a). Nastajanje kromana ***89*** objašnjeno je primarnim nastankom QM ***88*** kod kojeg zbog blizine metilenske i karbonilne skupine dolazi do elektrociklizacijske reakcije. Reakcija elektrociklizacije je vrlo brza pa je zbog toga vrijeme života QM ***88*** kratko. Slična je situacija i kod spoja ***85*** iz kojeg nastaje kratkoživući QM ***90*** zwitterionske strukture, a dalje, intramolekulskom ciklizacijom nastaju derivati fluorena ***91*** i ***92*** uz nešto malo produkta solvolize ***93*** (5 %) (shema 18b). Kod fotolize *para* supstituiranih spojeva ***86*** i ***87*** (shema 18c i d) ne može doći do intramolekulskih reakcija u odgovarajućim QM ***94***, odnosno ***96*** pa su oni karakterizirani duljim vremenom života (400 ns, odnosno 65 μs), što je autorima omogućilo njihovu karakterizaciju LFP-om. Zanimljivo je da je kvantni prinos fotosolvolize za spoj ***86*** oko 10 puta veći nego što je to slučaj za spoj ***87*** (Φ = 0,23, odnosno 0,026).[73]



Shema 18. Serija bifenilnih prekursora QM i njihove reakcije fotodehidratacije i solvolize.

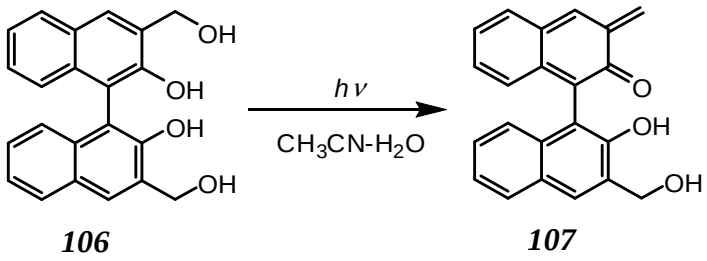
U istraživanjima koja su uslijedila, Wan i suradnici proširili su kromoforni sustav pa su studirali reakciju fotodehidratacije u naftalenskim derivatima ***98-100*** (slika 14a),[73] u bifenilima ***101-103***[21a,74] (slika 14b), gdje je kromoforni sustav dodatno povećan uvođenjem fenilnog supstituenta na benzilni položaj, te u terfenilnim derivatima ***104*** i ***105***[75] (slika 14c). Naftalenski derivati dali su vrlo kratkoživuće QM što je uzrokovano vrlo učinkovitim

nastajanjem kromana te iz tog razloga QM nisu mogli biti studirani LFP-om. Supstitucija benzilnog položaja fenilom (***101-103***) produžila je vremena života odgovarajućih QM, kao i kvantni prinos reakcije fotosolvolize (za fotoreakciju spoja ***86*** prikazanu na shemi 16 kvantni prinos je 0,23, dok za istu fotoreakciju kod spoja ***101*** iznosi 0,41). Kod terfenilnih derivata (***104*** i ***105***) primijećena je reakcija fotosolvolize, što indicira postojanje QM kao intermedijera, no oni nastaju s vrlo niskim kvantnim prinosima i kratkoživući su te nisu mogli biti okarakterizirani LFP-om.[75]



Slika 14. (a) Naftalenski,[73] (b) bifenilni[21a,74] i (c) terfenilni[75] derivati koji u reakciji fotodehidratacije daju QM.

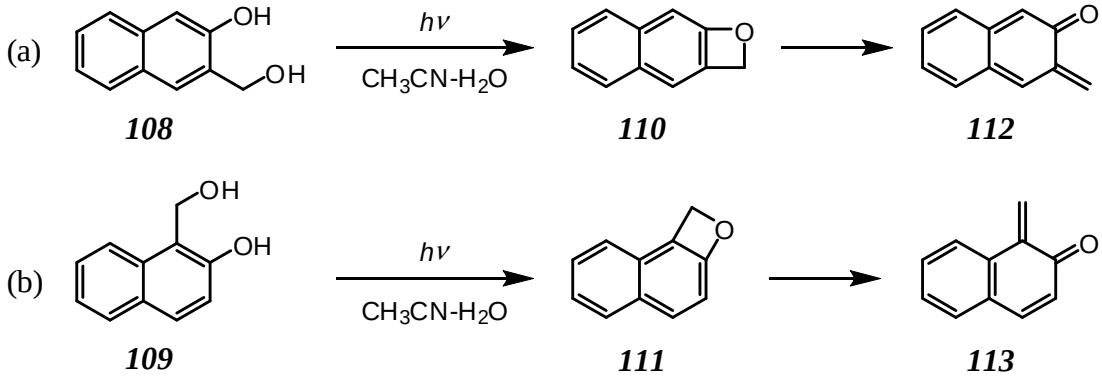
Osim Wana, reakciju fotodehidratacije kod naftalenskih derivata studirali su Popik[76] i Freccero[23a]. Generiranje QM iz takvih derivata je od osobitog interesa za biološku primjenu QM, s obzirom da povećani kromoforni sustav pruža mogućnosti generiranja QM svjetlošću valne duljine 350 nm. Tako je Freccero pokazao da se QM može učinkovitije generirati (Φ = 0,47) iz derivata BINOL-a ***106*** (shema 19), iako je kraćeživući (τ = 200 μs) od odgovarajućeg naftalenskog QM ***112*** (τ = 4-8 ms),[76] zbog postojanja intramolekulske vodikove veze između susjednog karbonila i fenolne OH skupine.



106 ***107***

Shema 19. Fotodehidratacija kod derivata BINOL-a.[23a]

Popik je LFP-om studirao reakciju dehidratacije derivata 2-naftola ***108*** i ***109*** te je utvrdio da odgovarajući QM ***112*** i ***113*** (τ = 4-8 ms) nastaju stupnjevitim mehanizmom iz nekih kraćeživućih vrsta (τ = 10 μs), koje je pripisao naftoksetnim strukturama ***110*** i ***111*** (shema 20).[76] U nastavku svojih istraživanja, Popik je primjenio mogućnost generiranja QM iz naftalenskih derivata za dizajniranje fotouklonjivih zaštitnih skupina za alkohole, fenole i karboksilne kiseline,[77] ali i za modifikacije čvrstih površina i litografiju.[78]

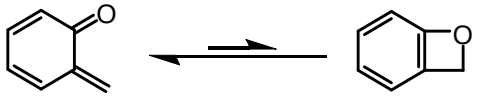


108 ***110*** ***112***

109 ***111*** ***113***

Shema 20. Fotodehidratacija u derivatima 2-naftola ***108*** i ***109***.[76]

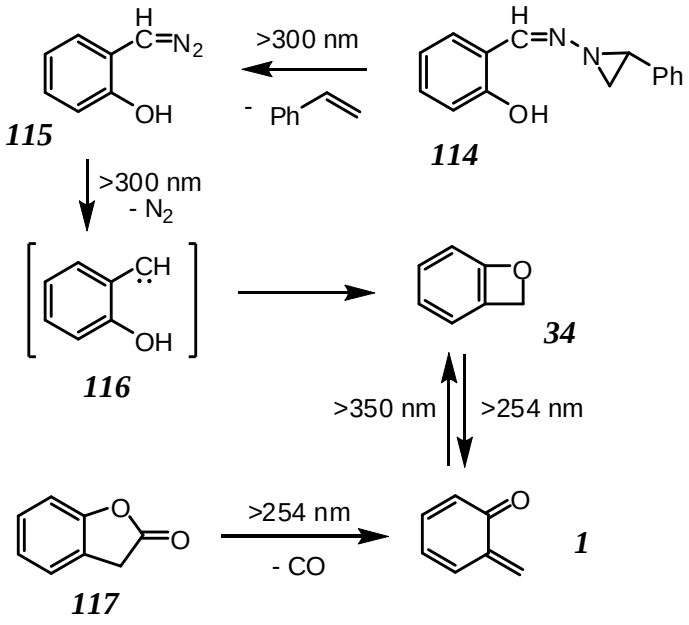
Teorijski računi koje je naveo Meier u svom preglednom članku[79] pokazuju da su QM stabilnije vrste od svojih veznih izomera benzokseta (za oko 20 kJ mol^{-1}), pa su time i prevladavajuće vrste u ravnoteži (shema 21). Za očekivati je da su naftokseti dosta slični po ponašanju i stabilnosti benzoksetima, pa se asignacija tranzijentnih apsorpcijskih spektara u radu Popika[76] može dovesti u pitanje.



1 ***34***

Shema 21. Ravnoteža između QM i benzokseta.

QM i benzokseti su vrlo reaktivne vrste te su za njihovu detekciju pri sobnoj temperaturi neophodne tranzijentne spektroskopske tehnike kao što je LFP. Kako bi se reaktivni intermedijeri održali stabilnima dovoljno dugo da ih se može okarakterizirati spektroskopskim tehnikama, jedno od rješenja je njihov studij pri jako niskim temperaturama, tj. pri kriogenim uvjetima (tipično 10 K). Pri tim uvjetima nema dovoljno energije da bi se prešla energetska barijera potrebna za kemijsku reakciju pa vrste koje su inače vrlo reaktivne mogu egzistirati vrlo dugo. Tako su Tomioka i suradnici fotokemijski generirali roditeljski benzokset ***34*** u argonskoj matrici pri 10 K i studirali njegovu fotoizomerizaciju u QM ***1*** i obrnuto (shema 22).[80] Uspješno su snimili IR spektre tih intermedijera i usporedili ih s teorijski izračunatim te time izravno dokazali njihove strukture. Kasnije su Solomon i Wentrup sa suradnicima studirali vrlo sličnu fotoravnotežu između 4,6-dimetilbenzokseta i 4,6-dimetil-*o*-QM pri 7,6 K u argonskoj matrici. Osim eksperimentom, postojanje QM i benzokseta potkrijepili su i teorijskim računima.[37]

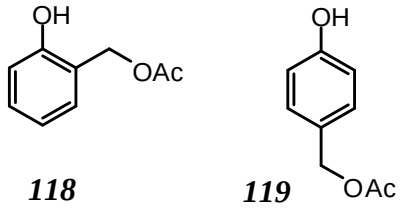


Shema 22. Reakcijski niz kojim su Tomioka i suradnici generirali roditeljski benzokset ***34*** i QM ***1***.[80]

2.3.5. Fotoeliminacije octene kiseline

Kresge i suradnici studirali su fotoeliminaciju octene kiseline iz derivata ***118*** i ***119*** (slika 15). U pobuđenom stanju dolazi do prijenosa protona s OH skupine fenola na acetilnu

skupinu vezanu na benzilni položaj, što je praćeno eliminacijom octene kiseline i nastankom odgovarajućeg *o*-QM ***1***,[81] odnosno *p*-QM ***3***.[82] Ovaj pristup generiranju QM omogućio je po prvi puta detekciju roditeljskog *p*-QM ***3*** LFP-om.[82]

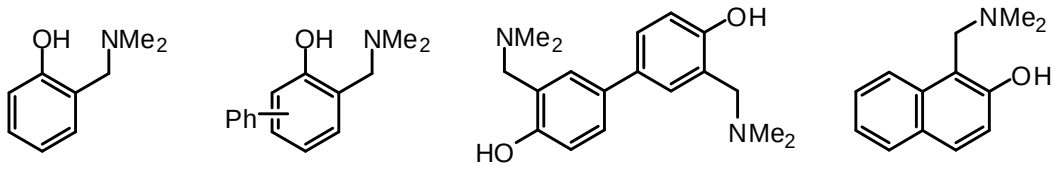


118 ***119***

Slika 15. Acetatni prekursori QM.[81,82]

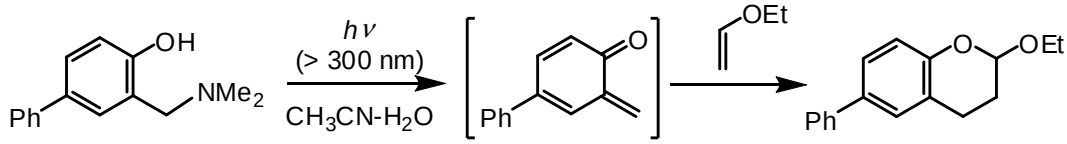
2.3.6. Fotoeliminacije amina i amonijevih soli

Saito i suradnici razvili su novu metodu generiranja *o*-QM u vodenim otopinama uz ozračivanje valnim duljinama većim od 300 nm.[83] U tu svrhu sintetizirali su Mannichove baze derivata fenola (***120***), bifenila (***121*** i ***122***) i naftalena (***123***) (slika 16) te su proveli fotokemijske reakcije deaminacije u kojima nastaju odgovarajući QM. Reakcije su provodili u prisutnosti etil-vinil-etera i izolirali produkte - derivate kromana u dobrim iskorištenjima (shema 23). Prisutnost QM kao intermedijera u reakcijama dokazali su samo neizravno, prema produktima fotoreakcije, ali ne i tranzijentnom spektroskopijom.



120 ***121*** ***122*** ***123***

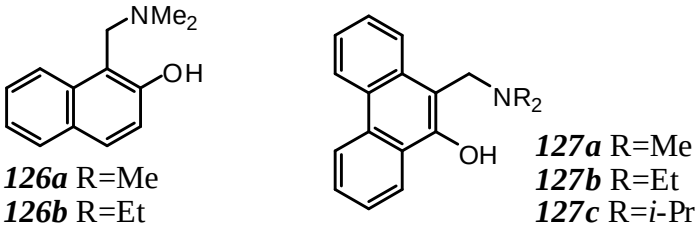
Slika 16. Mannichove baze – prekursori za fotokemijsko generiranje QM.[83]



121a ***124*** ***125***

Shema 23. Generiranje QM iz Mannichove baze bifenila i njegova Diels-Alderova reakcija s etil-vinil-eterom.[83]

Matsumoto i suradnici su 2005. godine objavili rad u kojem su iz naftalenskih derivata ***126a-b*** i fenantrenskih derivata ***127a-c*** (slika 17) u vodenim otopinama generirali QM te su u prisutnosti različito supstituiranih vinilnih etera (etil, izobutil, 2-hidroksietil) dobivali različito supstituirane derivate kromana. Fotogeneriranje QM studirali su dodatno i u anionskim i neutralnim micelama.[84]



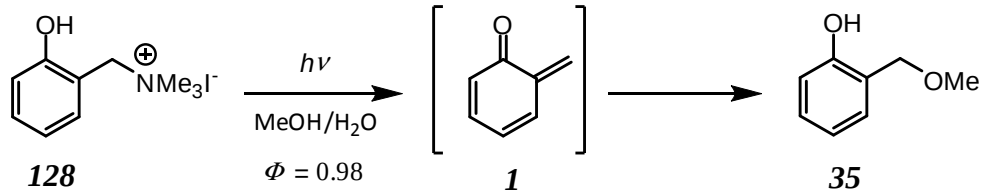
126a R=Me
126b R=Et

127a R=Me
127b R=Et
127c R=*i*-Pr

Slika 17. Aminometil(hidroksi)arenski prekursori QM.[84]

Autori navode potencijalnu primjenu QM dobivenih iz spojeva ***126*** i ***127*** u biološkim sustavima, no nažalost nisu proveli nikakva biološka ispitivanja iako se naočigled radi o vrlo obećavajućim spojevima.[84]

Freccero i suradnici pokazali su da ozračivanje kvaterne amonijeve soli ***128*** dobivene metilacijom Mannichove baze ima znatno veći kvantni prinos stvaranja QM ***1*** (Φ = 0,98) od odgovarajućeg ranije spomenutog alkoholnog derivata ***71*** (Φ = 0,23)[70b] (shema 24).[8a]



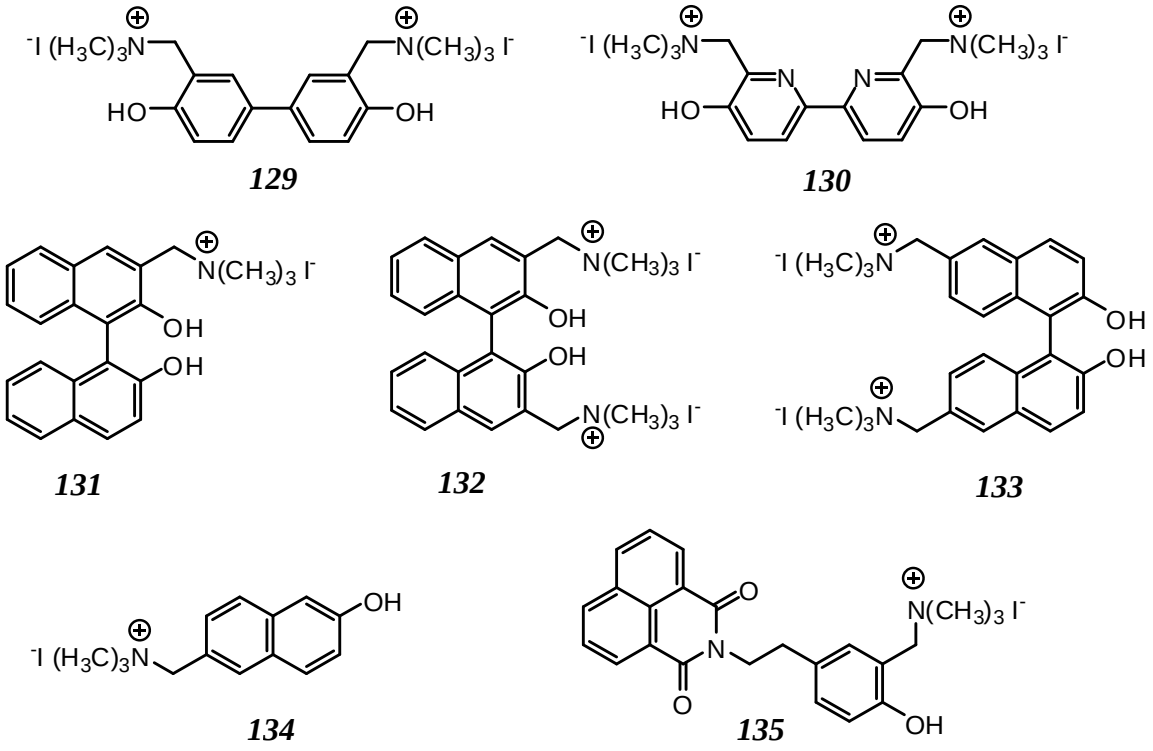
128 ***1*** ***35***

Shema 24. Fotogeneriranje QM iz kvaterne amonijeve soli dobivene metilacijom Mannichove baze.[8a]

Osim vrlo učinkovitog generiranja QM, prednost amonijeve soli (npr. spoj ***128***) je i u tome što je topljiva u vodi, za razliku od alkoholnih derivata, kakav je npr. spoj ***71***. Još jedna prednost je nepostojanje nukleofilnog centra – slobodnog aminskog dušika, kao što je to slučaj u Mannichovim bazama (npr. ***120-123***, ***126*** i ***127***). Slobodni amin reagira s QM i time mu skraćuje vrijeme života, što je ovdje izbjegnuto. Učinkovito generiranje dugoživućih QM omogućilo je autorima studij reaktivnosti QM u čistoj vodi s različitim nukleofilima – amino

kiselinama: glicinom, serinom, cisteinom, lizinom i tirozinom te s peptidom glutationom. Odredili su i konstante brzine reakcije s raznim nukleofilima.[8a] Međutim, sam mehanizam reakcije deaminacije u pobuđenom stanju do danas nije istražen.

Fotoeliminaciju amonijevih soli dobivenih iz Mannichovih baza kasnije su za generiranje QM koristili Zhou i suradnici na bifenilnom derivatu ***129***[85] i Freccero sa suradnicima na derivatu bipiridina ***130***,[86] BINOL-a ***131-133***[23a] i naftalena ***134***[23d] (slika 18). Reakcije fotoeliminacije iz derivata ***130-133*** odvijaju se s visokim kvantnim prinosima te su odgovarajući QM studirani LFP-om. S obzirom na visoke kvantne prinose generiranja QM iz amonijevih soli, kao i topljivosti soli u vodi te pozitivnog naboja molekule, ova metoda pokazala se vrlo korisnom za upotrebu u biološkim sustavima, npr. za križno povezivanje molekule DNA.[23]



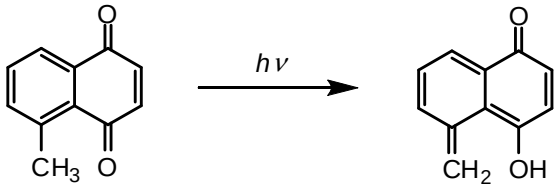
Slika 18. Kvaterne amonijeve soli Mannichovih baza korištene za fotogeneriranje QM.[23a,23d,85,86]

Freccero i suradnici studirali su i fotoeliminaciju u konjugatu fenola i naftalimida ***135***. Mehanizam fotokemijske reakcije nastajanja QM uključuje tripletno pobuđeno stanje naftalimidnog kromofora, gdje se u prvom koraku događa prijenos elektrona, nakon čega se deprotonira fenolni radikal-kation dajući fenoksil-radikal. Povratnim prijenosom elektrona

nastaje fenolat koji deaminacijom učinkovito generira odgovarajući QM.[87] Ovaj derivat ima vrlo veliki potencijal za primjenu u biološkim sustavima s obzirom da je pokazano kako konjugati QM i naftalimida mogu selektivno alkilirati gvanidinske kvadruplekse.[88,89]

2.3.7. Fototautomerizacije i ESPT na ugljikov atom

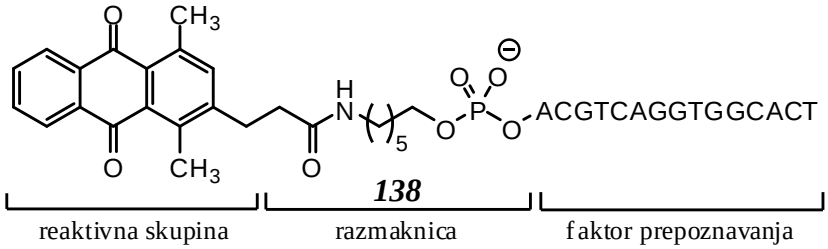
Prvi literaturni primjer fotokemijskog generiranja QM reakcijom fototautomerizacije u naftokinonu ***136*** objavio je 1977. Wirz sa suradnicima.[90] Reakcija se odvija preko tripletnog pobuđenog stanja gdje dolazi do enolizacije i nastanka QM ***137*** (shema 25).



136 ***137***

Shema 25. Generiranje QM u reakciji fototautomerizacije.[90]

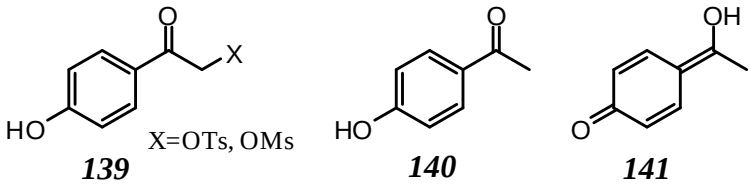
Kasnije je ovaj tip reakcije upotrijebio Rokita za generiranje QM iz antrakinon-oligonukleotidnog konjugata ***138*** (slika 19), kojeg je upotrijebio za križno povezivanje molekule DNA na vrlo specifičnom dijelu, komplementarnom s faktorom prepoznavanja u derivatu ***138***.[91]



138

Slika 19. Antrakinon-oligonukleotidni konjugat korišten za fotoinduciranu alkilaciju DNA.[91]

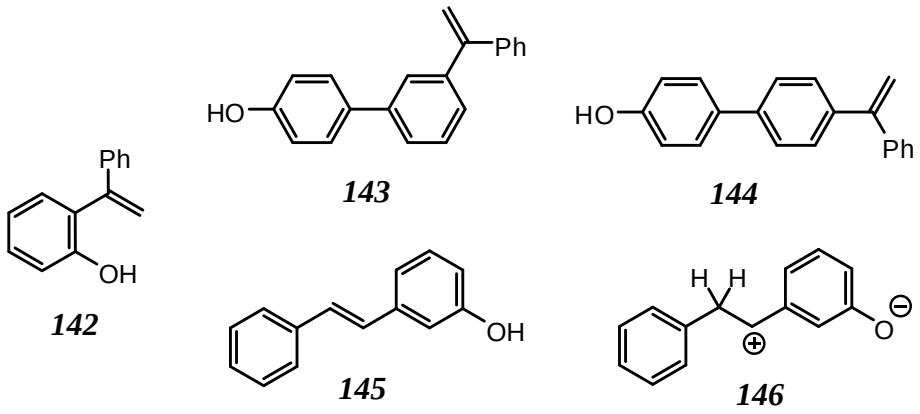
Roditeljski *p*-QM ***3*** može se generirati iz derivata 4-hidroksiacetofenona ***139*** u foto-Favorskiijevoj reakciji. Reakcija se odvija iz tripletnog pobuđenog stanja biradikalskog tipa, gdje nakon dekarbonilacije nastaje QM ***3***.[92] Također je studirana reakcija fotogeneriranja QM ***141*** iz 4-hidroksiacetofenona ***140*** (slika 20).[93]



139 ***140*** ***141***

Slika 20. Derivati 4-hidroksiacetofenona koji daju QM u fotokemijskoj reakciji.[92a]

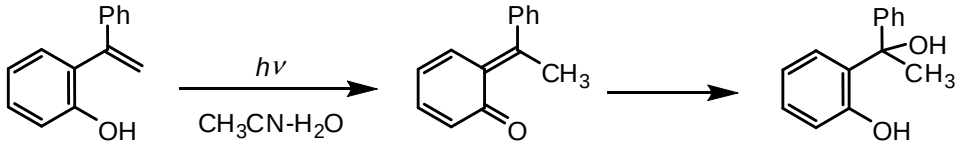
Yates,[94] Wan[95] i Arai/Lewis[68,96] su sa svojim suradnicima studirali ESPT u reakcijama fototautomerizacije hidroksistirenskih derivata ***142-145*** (slika 21).



142 ***143*** ***144*** ***145*** ***146***

Slika 21. Hidroksistirenski derivati koji podliježu reakcijama fototautomerizacije dajući QM.[74,95,96]

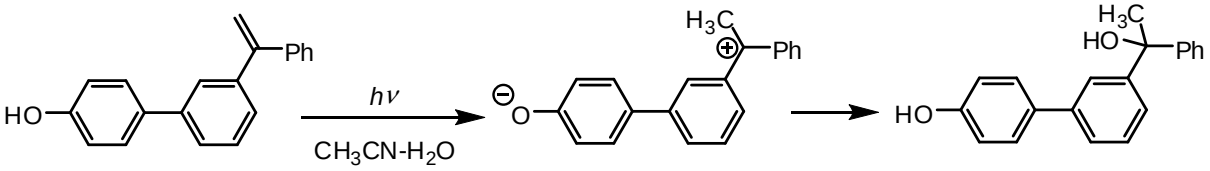
Kvantni prinos fotohidratacije spoja ***142*** u CH_3CN-H_2O (1:1) iznosi 0,13 ± 0,02 (shema 26).[94a]



142 ***147*** ***148***

Shema 26. Reakcija fototautomerizacije u *o*-hidroksistirenskom derivatu ***142***.[94a]

Fotohidratacija se također događa i u *meta*-derivatu ***143***, naravno preko zwitteriona (shema 27), i ta je reakcija učinkovitija (Φ = 0,10 ± 0,02)[95b,c] od analogne reakcije fotohidratacije spoja ***144*** (Φ = 0,013 ± 0,005)[95b,c] zbog dobro poznatog *meta*-efekta u fotokemiji.[53]

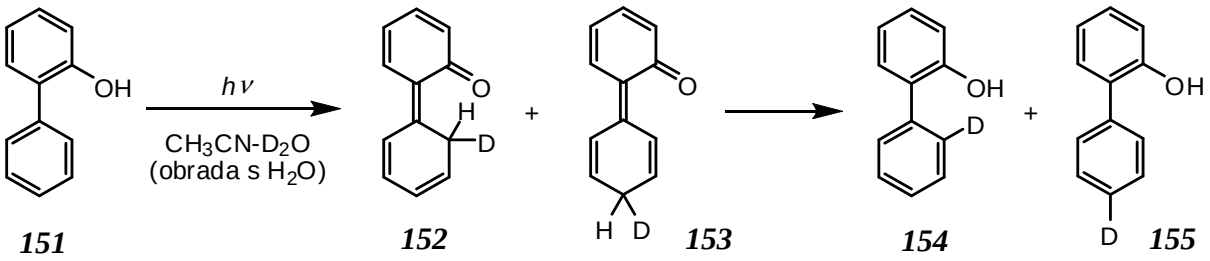


143 ***149*** ***150***

Shema 27. Fotohidratacija u spoju ***143***.[95b,c]

Arai i suradnici studirali su reakcije fotohidratacije u različito supstituiranim derivatima hidroksistilbena te su utvrdili da je reakcija specifična – reaktivan je samo *m*-izomer ***145***. On podliježe fototautomerizaciji dajući zwitterionski QM ***146*** (Φ = 0,15) koji adicijom vode daje produkt fotohidratacije.[96]

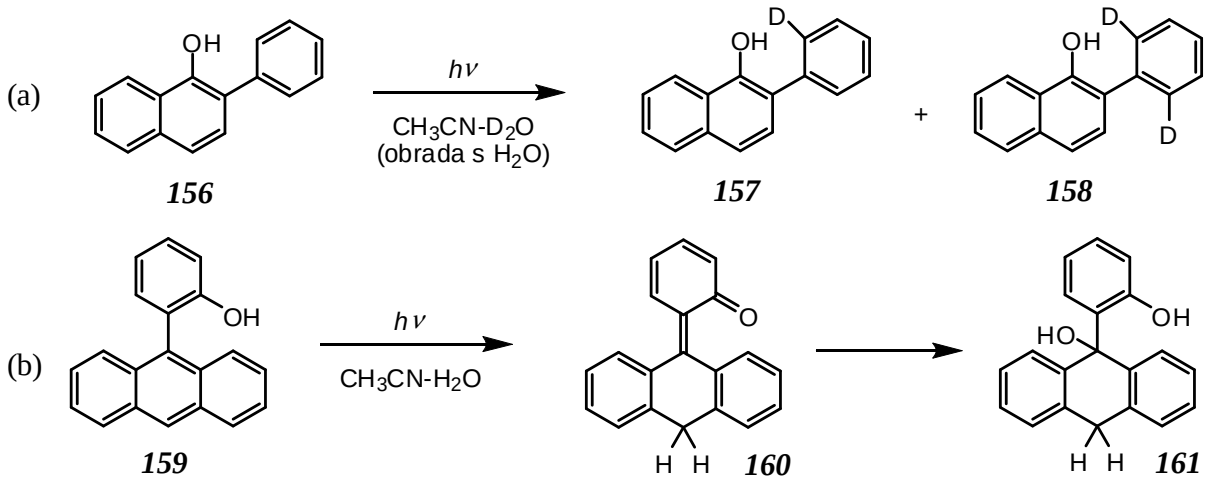
Wan i suradnici su u nastavku svojih istraživanja studirali reakcije u kojima je dvostruka veza na koju se prenosi proton dio aromatskog sustava.[97] Tako su na primjeru 2-fenilfenola ***151*** pokazali da pri ozračivanju u otopini CH_3CN-D_2O dolazi do ugradnje deuterija na *o*- i *p*-položaje fenilnog prstena (shema 28). QM ***152*** može nastati u čvrstom stanju, protičnom i aprotičnom otapalu, dok je za nastanak QM ***153*** nužno protično otapalo koje sudjeluje u prijenosu protona.



151 ***152*** ***153*** ***154*** ***155***

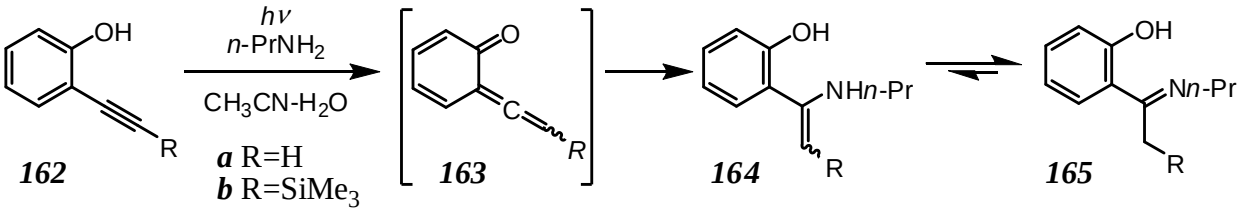
Shema 28. ESPT u spoju ***151***, selektivna ugradnja deuterija u aromatski prsten kad je reakcija provedena u deuteriranom otapalu.[97]

Slične reakcije studirane su kod 1-naftola,[98] naftil-fenolnih derivata (shema 29a),[99] BINOL-a,[100] terfenilnih derivata,[101] pirenskih derivata,[102] i antracena[103] (shema 29b). Zanimljivo je kako je upravo reakcija fototautomerizacije kod BINOL-a glavni uzrok njegove racemizacije ukoliko je izložen svjetlu.[100]



Shema 29. Reakcija (a) ESIPT u naftil-fenolnom derivatu ***156***,[99b] (b) fotohidratacije u antracenskom derivatu ***159***.[103]

Poznat je i primjer ESIPT-a s fenolne OH skupine na susjednu trostruku vezu alkina (shema 30) kojeg su studirali Yates[104a] i Freccero.[104b] Vinilidenski QM ***163*** LFP-om je okarakterizirao Freccero. Odredili su konstante brzine reakcije QM ***163*** s raznim nukleofilima (aminima) i izolirali odgovarajuće adukte.



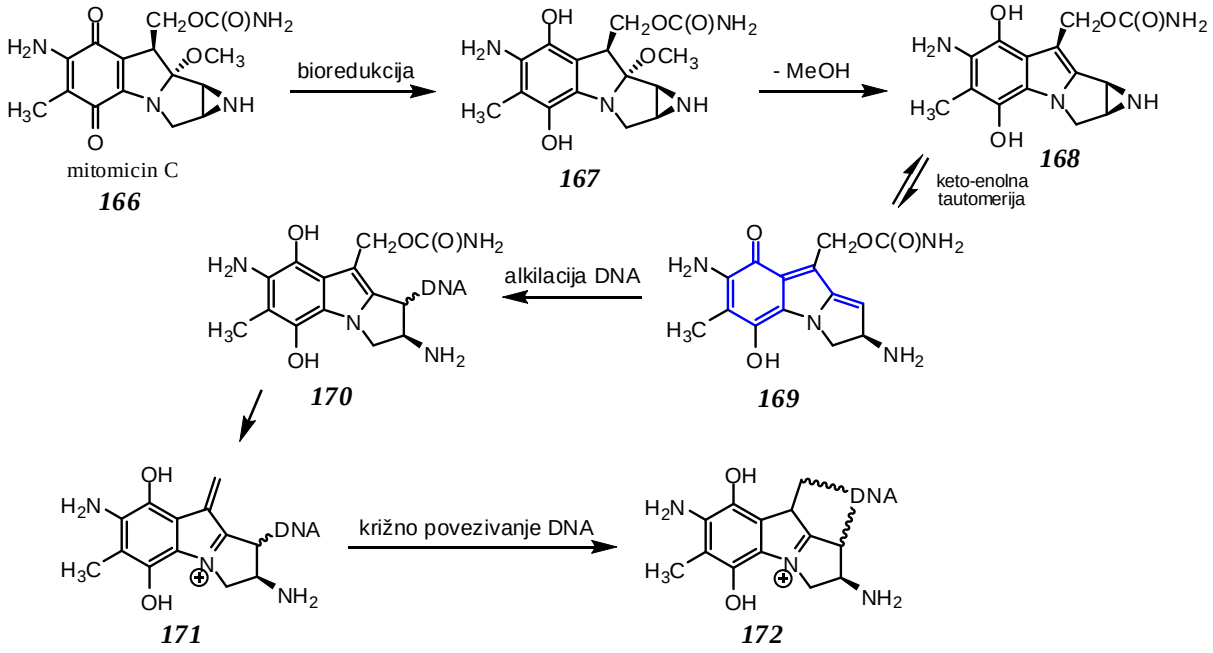
Shema 30. ESIPT na alkinsku trostruku vezu i reakcije nastalog vinilidenskog QM s nukleofilom (aminom).

Također, reakcija može biti zanimljiva iz sintetskog aspekta, jer je potencijalno primjenjiva u sintezi derivata tipa ***164***/***165*** u slučajevima kad to nije moguće provesti na neki jednostavniji način.

2.4. Biološka aktivnost QM

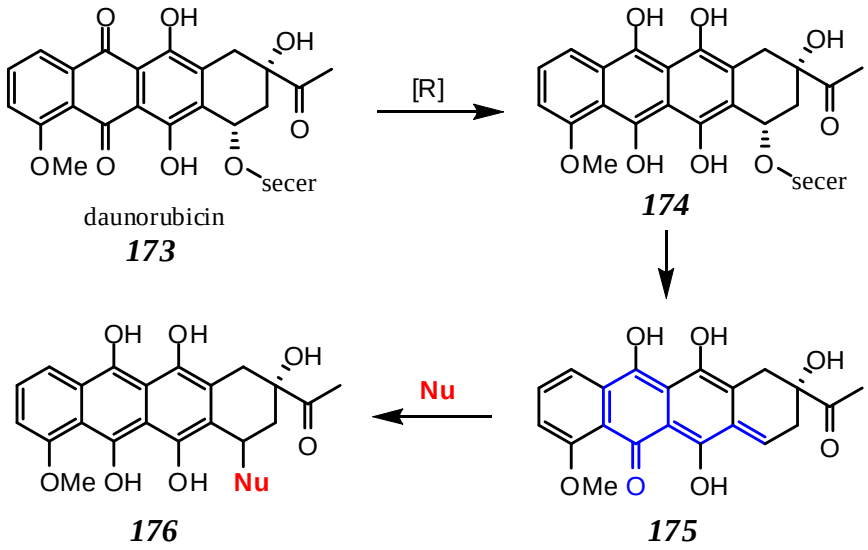
2.4.1. Mehanizmi biološke aktivnosti QM

Biološka aktivnost QM podrazumijeva njihovu sposobnost alkiliranja prirodnih makromolekulskih nukleofila prisutnih u stanici: aminokiselina,[8a,105] peptida i proteina,[8b,106] nukleotida,[39] inhibitornu aktivnost prema nekim enzimima[107] te alkilaciju i križno povezivanje DNA.[23b,39,108] Sposobnost QM da križno povezuju DNA svrstava ih u potencijalne antitumorske terapeutike.[2,109] Neki antineoplastični agensi, kao što je mitomicin C (***166***), temelje svoju antiproliferativnu aktivnost na QM intermedijerima (***169***) koji nastaju kao posljedica metabolizma lijeka (shema 31).[110]



Shema 31. Mehanizam biološke aktivnosti mitomicina C.[2,109]

Nadalje, do nedavno se smatralo da antraciklinski antibiotici, kao što je npr. daunorubicin (***173***), baziraju svoju biološku aktivnost na križnom povezivanju DNA s QM koji se generiraju u metabolizmu lijeka (shema 32).[2]



Shema 32. Metaboličko generiranje QM iz daunorubicina.[2a]

Daunorubicin ***173*** je prirodni spoj koji je prvi puta izoliran iz bakterije *Streptomyces peucetius* i koristi se pod registriranim imenom DaunoXome® kao lijek za liječenje nekih oblika leukemije.[111] On se može interkalirati između parova baza u DNA gdje nakon generiranja QM ***175*** može križno povezati DNA, čime inhibira njezinu replikaciju.[112] Križnim povezivanjem DNA inhibira se enzim topoizomeraza II, koji ima ulogu razdvajanja lanaca pri replikaciji.[113] To je ujedno i mehanizam djelovanja svih lijekova koji križno povezuju DNA. Međutim, neka novija istraživanja (Koch i sur.) govore u prilog tome da kod antraciklina nisu QM odgovorni za križno povezivanje DNA, već formaldehid koji nastaje metabolički.[114] Međutim, sami autori tvrde da je podrijetlo formaldehida nastalog u metabolizmu nepoznato; njegovo postojanje u živoj stanici potkrepljuju samo *in vitro* ispitivanjima, gdje postoji mogućnost generiranja formaldehida iz nekih prisutnih agenasa. Iz tih razloga se mehanizam biološke aktivnosti koja uključuje formaldehid može dovesti u pitanje. Osim spomenutih mitomicina C i antraciklina, u upotrebi su još i CC 1065, derivati duokarmicina i analozi ciklopropilpiroloindola,[115] koji također svoje djelovanje temelje na QM kao intermedijernim vrstama.

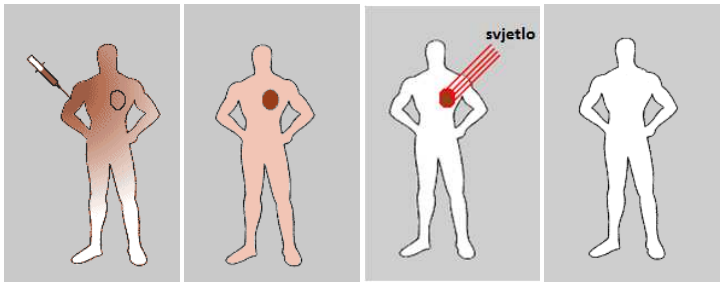
2.4.2. Prednosti fotokemijskih metoda generiranja QM

Fotokemijske metode generiranja QM imaju višestruke prednosti nad sintetskim/termičkim metodama, ponajprije iz razloga što ne zahtjevaju upotrebu nikakvog

dodatnog reagensa. U usporedbi s uobičajenim reagensima korištenim u kemiji fotoni ne generiraju neželjene sporedne produkte koji su rezultat kemijske transformacije reagensa. Stoga se fotoni s pravom mogu smatrati reagensima bez traga (engl. *traceless reagent*).[116] Upotrebom fotokemijskog generiranja QM može se postići prostorna i vremenska kontrola nad njihovim generiranjem, što je jako pogodno za primjenu QM u biološkim sustavima, primjerice kao fotokemoterapeutika.[13]

2.4.3. Fototerapija

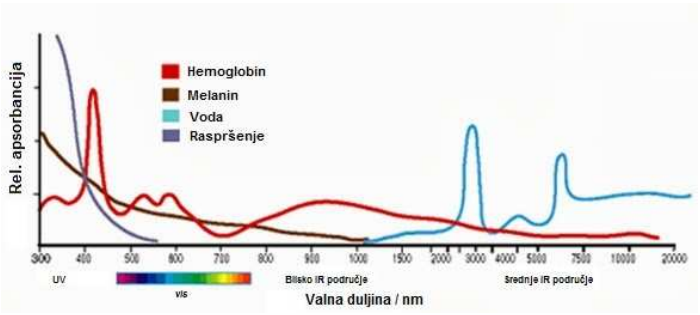
Fototerapija je u svojim jednostavnijim oblicima u upotrebi već preko 3000 godina. Stari Egipćani, Kinezi i Indijanci koristili su ju pri tretmanu bolesti kože. Tako su pomoću biljnih ekstrakata koji su sadržavali furokumarine (psoralene) uspijevali liječiti vitiligo i leukodermu te postići repigmetaciju kože nakon nanošenja preparata i izlaganja suncu. Razvojem moderne znanosti uspješno su okarakterizirani psoraleni kao aktivni fotosenzibilizatori u tim ekstraktima i utvrđen je mehanizam njihovog djelovanja.[117] Do danas se fototerapija razvila u ozbiljnu granu medicine, s mnogo poznatih lijekova za razne bolesti i stanja. Većina fototerapeutika koji su danas u primjeni oslanjaju se na singletni kisik, koji se u živom tkivu generira uz pomoć svjetla i nekog pogodnog agensa - fotosenzibilizatora. Takva terapija naziva se fotodinamička terapija i najčešće se primjenjuje kod liječenja makularne degeneracije uzrokovane starenjem, ali i za liječenje tumora.[118] Zbog potrebe za izvorom svjetlosti metode fototerapije možda djeluju invazivno, ali s obzirom na razvijenost opreme (lampe, laseri, diodni laseri, LED, optička vlakna, difuzori) fototerapija je minimalno invazivna te je oporavak znatno kraći nego kod klasičnih operativnih zahvata.[119,120] Djelovanje fotokemoterapeutika temelji se na jednostavnom principu koji je prikazan na slici 22. Metoda se sastoji u tome da se pacijentu oboljelom od karcinoma daje agens koji sam po sebi nema biološku aktivnost u primijenjenoj koncentraciji. Poželjno je da taj agens ima svojstvo da se akumulira u tumorskom tkivu. Potom se agens fotokemijski aktivira, i to samo na mjestu gdje se želi postići antiproliferativna aktivnost (u tumorskom tkivu), nakon čega dolazi do izazivanja nepopravljive štete na stanicama tumora, što ima za posljedicu njihovo odumiranje te u konačnici dolazi do nestanka tumora, a time i izlječenja.



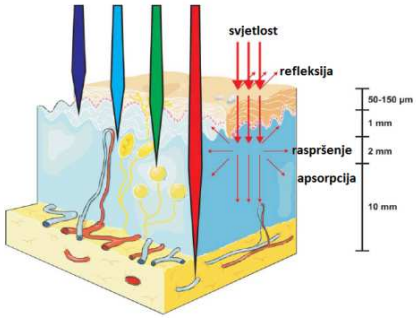
Slika 22. Osnovni princip djelovanja fototerapeutika.

Na temeljima tih principa mogao bi se kao fotokemoterapeutik upotrijebiti lijek koji je po strukturi prekursor QM. Ozračivanjem je moguće generirati QM na točno željenom mjestu i u točno željeno vrijeme. Zbog svoje reaktivnosti, fotogenerirani QM uzrokovali bi nepopravljivu štetu u stanici i doveli do smrti stanice, odnosno tkiva tumora. Jedan od iznimno važnih zahtjeva za primjenu fotogeneriranih QM u biološkim sustavima je valna duljina apsorpcije prekursora. S obzirom da i samo tkivo apsorbira svjetlost (apsorpcijski spektar tkiva, slika 23a), idealna valna duljina za pobuđivanje bi iznosila oko 650 nm (crveno svjetlo). Ujedno crveno svjetlo ima najveću moć prodiranja kroz tkivo (slika 23b).

(a)

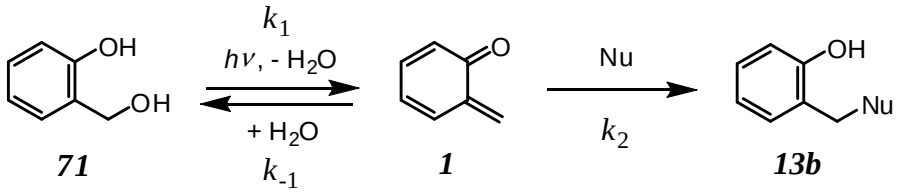


(b)



Slika 23. (a) Apsorpcijski spektar tkiva s prikazom apsorpcije uobičajeno prisutnih kromofora; (b) prodornost svjetla različitih valnih duljina (boja) kroz tkivo (desno).

Međutim, kako iznad 350 nm ne apsorbiraju uobičajene stanične molekule (DNA, RNA, kromoforne aminokiseline), primjena fotogeneriranih QM nije nužno ograničena apsorpcijom samog tkiva, pa je kroz literaturu o QM jedan od glavnih ciljeva dizajn prekursora s apsorpcijskim maksimumom iznad 350 nm. Drugi vrlo važan uvjet za primjenu fotogeneriranih QM je omjer konstanti brzine reakcije QM s ciljanim biološki važnim nukleofilima (DNA, proteini) i vodom (shema 33).



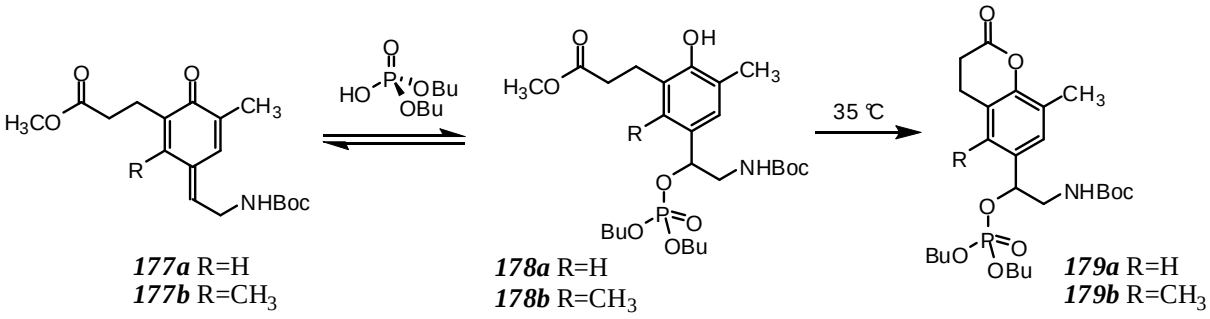
71 ***1*** ***13b***

Shema 33. Fotogeneriranje QM, nastajanje adukta u reakciji s nukleofilom i povratna reakcija uzrokovana reakcijom s vodom.

Cilj je postići da QM ima dulje vrijeme života, kako bi mogao reagirati s nukleofilima u što manjim koncentracijama i kako bi bio selektivniji u tim reakcijama. Poželjno je da reakcija fotogeneriranog QM s nukleofilima ima visok kvantni prinos, jer to smanjuje potrebno vrijeme ozračivanja.

2.4.4. Primjena QM u biološkim sustavima

Bolton,[105] Freccero[8a] i Popik[8b] su sa svojim suradnicima istražili reaktivnost QM s aminokiselinama, ponajprije s cisteinom. Pokazano je da se reakcija sa serinom može upotrijebiti za inhibiciju enzima.[108,121] Također je pokazano da se QM mogu upotrijebiti i za obilježavanje proteina u svrhu istraživanja protein-ligand ili protein-protein interakcija.[8b,122] Naprotiv, reaktivnost fotogeneriranih QM s nukleinskim kiselinama je jako dobro istražena. QM nukleinsku kiselinu može alkilirati na fosfatnoj okosnici i na samoj nukleobazi. U literaturi je opisan relativno mali broj reakcija QM s fosfatom, jer nisu toliko zanimljive i selektivne kao što mogu biti reakcije s bazama DNA. Skibo i suradnici pokazali su da se DNA može alkilirati na fosfatnoj okosnici derivatima aziridinil-kinona.[123] Turnbull je studirao reaktivnost *p*-QM s modelnim spojevima – dialkilfosfatima u reakciji nastajanja trialkilfosfata[11,124] te je dizajnirao derivat ***177*** koji zbog spontane reakcije laktonizacije nakon vezanja fosfata daje derivat ***179***, što povećava brzinu i učinkovitost nastajanja trialkilfosfata (shema 34).



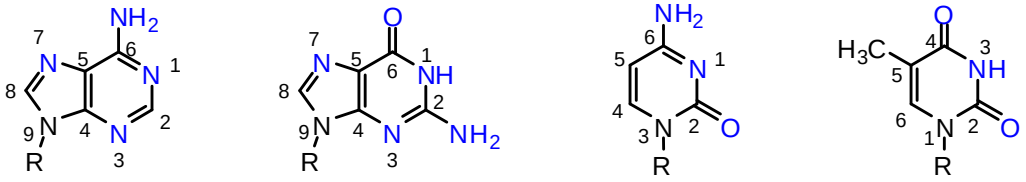
177a R=H
177b R=CH_3

178a R=H
178b R=CH_3

179a R=H
179b R=CH_3

Shema 34. Nastanak laktonskog produkta nakon reakcije QM s fosfatom.[124]

Rokita je sa suradnicima studirao reakcije QM s deoksinukleozidima i nukleinskim kiselinama.[39] Utvrdio je koja su reaktivna mjesta na pojedinoj bazi DNA (za označavanje i numeriranje vidi sliku 24).[9b]



dA
180

dG
181

dC
182

dT
183

Slika 24. Potencijalna alkilacijska mjesta na purinskim i pirimidinskim nukleobazama. Plavom bojom označena su nukleofilna mjesta koja mogu napadati na QM.[9b]

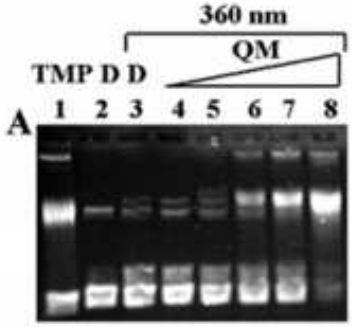
QM reagiraju s purinskim nukleobazama (dA, ***180*** i dG, ***181***) preko egzocikličkih amino-skupina na položajima C6, odnosno C2.[9a,39,125] dC, ***182*** reagira preko dušika N1 u prstenu, dok dT ne daje adukte s QM jer je vrlo slab nukleofil.[39b] U kompeticijskim eksperimentima s deoksinukleozidima utvrđeno je da je reakcija s citozinom više od 10 puta brža od reakcije s adenozinom ili gvaninom. Reaktivnost nukleobaza koje su dio DNA molekule puno je manja, a ponajviše je smanjena reaktivnost citozina (>3600 puta), dok reaktivnost gvanina ovdje dolazi do izražaja pa on u dvostrukoj zavojnici DNA postaje glavna meta za reakcije s QM, ponajprije na egzocikličkoj amino-skupini na položaju C2.[9b,39b]

Zhou i suradnici koristili su reakciju fotodeaminacije kod bifenilnog derivata ***129*** i pokazali da ima sposobnost križnog povezivanja lanaca u DNA.[85]

Freccero i suradnici su osim reakcije fotodehidratacije u derivatu BINOL-a ***106***,[23a] studirali i reakciju fotodeaminacije u bis-soli ***132***.[23b] Pokazali su da ozračivanje u prisutnosti plazmidne

DNA doovodi do križnog povezivanja njezinih lanaca (shema 35), što su potvrdili elektroforezom (križno povezana DNA ima različitu elektroforetsku pokretljivost u odnosu na normalnu DNA) (slika 25).

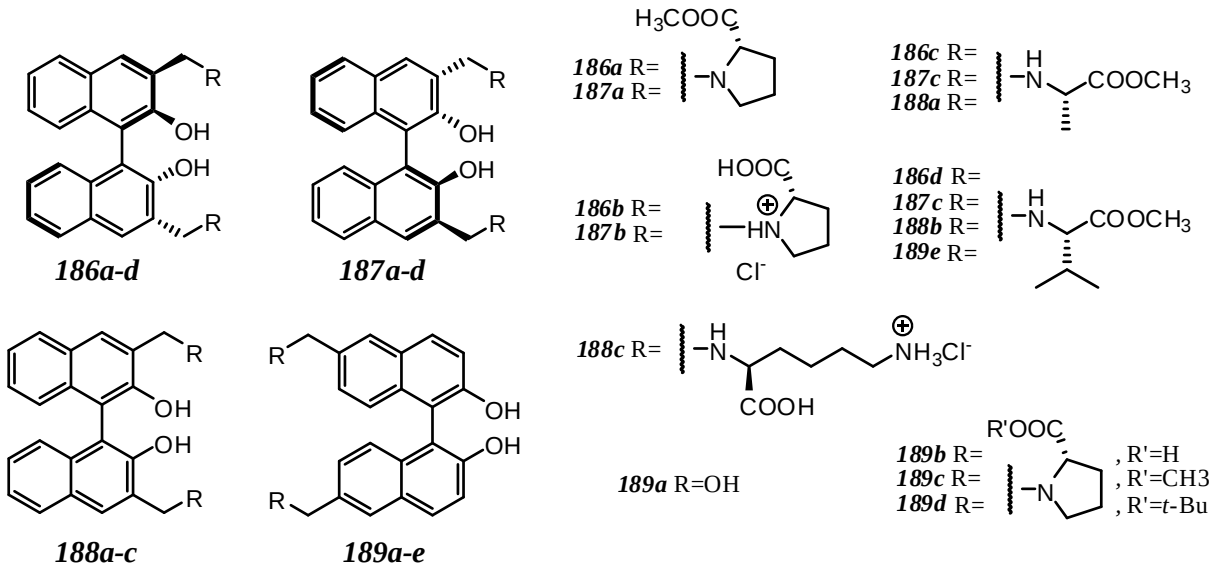
Shema 35. Križno povezivanje DNA derivatom BINOL-a ***132***.[23b]



Slika 25. Ovisnost učinkovitosti križnog povezivanja plazmidne DNA o različitim koncentracijama spoja ***132*** (0,5 (4), 1 (5), 5 (6), 10 (7) i 50 (8) μmol dm^{-3}) u fosfatnom puferu (50 mol dm^{-3}, pH = 7,5). Smjese DNA i spoja ***132*** ozračene na 360 nm kroz 30 min razdvojene su na 1 %-tnom alkalnom agaroznom gelu. Gel je bojan etidij-bromidom. U jažicama 2 i 3 (D) su naneseni uzorci DNA koji nisu tretirani spojem ***132***, 2 je neozračeni uzorak, 3-8 su ozračeni. Jažica 1 je pozitivna kontrola, križno povezivanje je provedeno s 4,5',8-trimetilpsoralenom (TMP) pri 360 nm.[23b]

Nadalje su Freccero i suradnici razvili cijeli niz derivata, koji su po svojoj strukturi konjugati BINOL-a i aminokiselina: prolina, alanina, valina i lizina te u reakciji fotodeaminacije daju QM (slika 26).[23a] Spojevi ***132*** i ***187b*** u koncentracijama 1-2 μmol dm^{-3} uzrokuju križno povezivanje DNA nakon ozračivanja. Zanimljivo, nema razlike u sposobnosti križnog povezivanja između različitih enantiomera (***132***) ili dijastereomera (npr. ***186b*** i ***187b***). Iz tog razloga, spojevi ***188a-c*** biološki su testirani u obliku racemičnih smjesa. Spoj ***188b*** križno

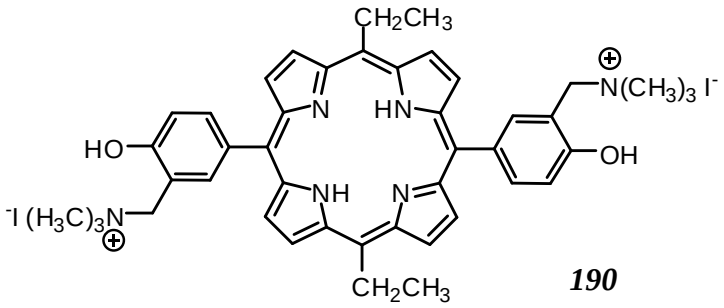
povezuje DNA u puno manjim koncentracijama (5 μmol dm^{-3}), nego spojevi ***188a*** i ***188c*** (40, odnosno 20 μmol dm^{-3}).



Slika 26. Prekursori BINOL-nih QM.[23a]

Spojevi ***188a-b*** su citotoksični u μmol dm^{-3} koncentracijama i to nije pojačano ozračivanjem, dok je citotoksičnost spojeva ***186a*** i ***187a*** povećana za oko 800-900 puta nakon ozračivanja. Nadalje je istražena fotoreaktivnost i biološka aktivnost derivata BINOL-a s 2,6-supstitucijom ***189a-e***.[23d] Spojevi ***133*** i ***189a*** križno povezuju DNA pri ozračivanju u koncentracijama 0,3 odnosno 1,25 μmol dm^{-3}. Od derivata ***189b-d*** metilni ester ***189c*** i hidrokloridna sol kiseline ***189b*** citotoksični su nakon ozračivanja u koncentracijama 1,25 μmol dm^{-3}. Najveća razlika između citotoksičnosti i fotocitotoksičnosti je kod najjednostavnijeg derivata ***133***.

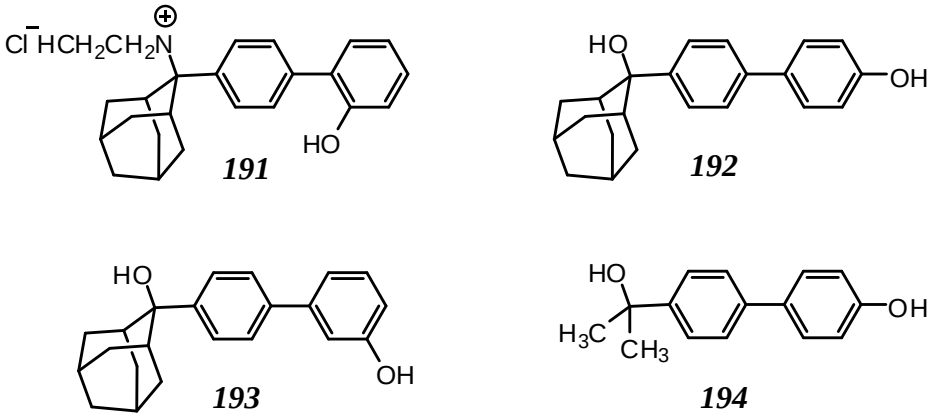
S obzirom na dobru selektivnost porfirina prema stanicama raka i antitumorskoj aktivnosti nakon pobude apsorpcijom zračenja, Zhou i suradnici pripravili su derivat porfirina ***190*** (slika 27), koji ozračivanjem nakon fotodeaminacije može dati QM.[126] Utvrdili su da prilikom ozračivanja u prisutnosti superzavijene pBR322 DNA dolazi do pucanja lanaca DNA, što može biti uzrokovano reakcijom s QM ili generiranjem singletnog kisika, no prisutnost QM nije dokazana niti kemijskim rekcijama s nukleofilima, niti LFP-om.



190

Slika 27. Porfirinski prekursor QM.

U Laboratoriju za sintetsku organsku kemiju Instituta Ruđer Bošković istražena je biološka aktivnost QM fotogeneriranih iz bifenilne serije spojeva ***191-194*** (slika 28).[21]



191 ***192*** ***193*** ***194***

Slika 28. Bifenilna serija spojeva, prekursora QM.[21]

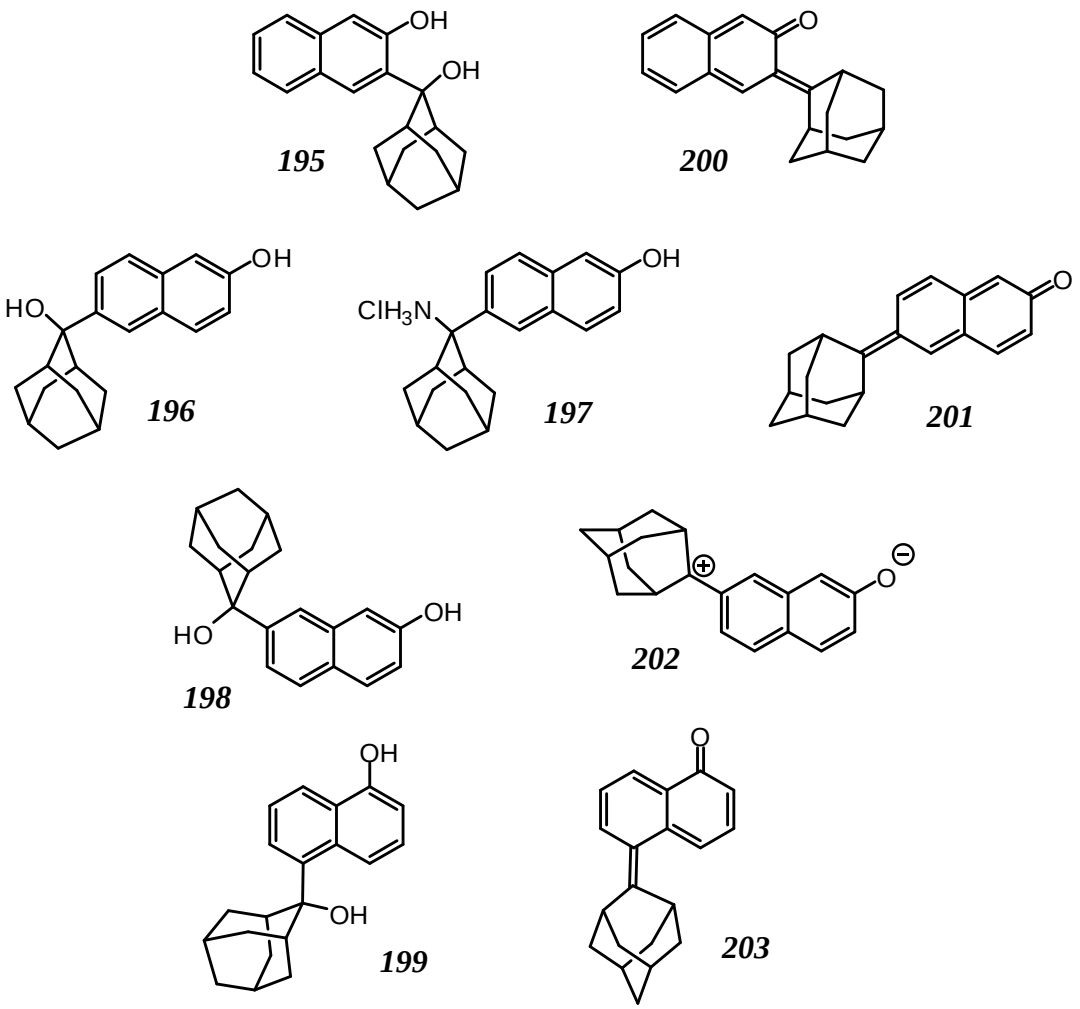
Antiproliferativna aktivnost spojeva ***191-194*** testirana je na tri humane stanične linije karcinoma: HCT 116 (karcinom debelog crijeva), MCF-7 (karcinom dojke) i H 460 (karcinom pluća) s i bez ozračivanja (300 nm, 3 dana, svaki dan po 1 min). Dobivene su IC_{50} vrijednosti (koncentracija koja uzrokuje 50 %-tnu inhibiciju rasta stanica) za svaki pojedini spoj (tablica 3). Najveće povećanje antiproliferativne aktivnosti pri ozračivanju bilo je kod derivata ***192***, koji se pokazao selektivno citotoksičan za stanice karcinoma debelog crijeva (HCT 116).[21]

Tablica 3. IC_{50} vrijednosti (μmol dm^{-3})[a] za spojeve ***191-194***.

Prekursor QM	Stanične linije					
	HCT 116		MCF-7		H 460	
	neozračeno	ozračeno[b]	neozračeno	ozračeno[b]	neozračeno	ozračeno[b]
191	11 ± 0,7	14 ± 3	11 ± 2	15 ± 4	4 ± 1	12 ± 0,4
192	>100	9 ± 1	>100	>100	>100	>100
193	36 ± 5	26 ± 5	29 ± 13	19 ± 5	29 ± 3	25 ± 3
194	68 ± 7	64 ± 3	50 ± 3	13 ± 4	20 ± 2	16 ± 3

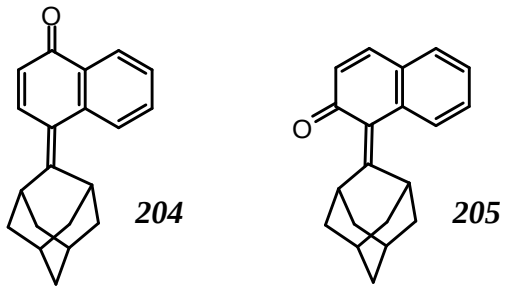
[a] IC_{50}; koncentracija koja uzrokuje 50 % inhibicije rasta. Vrijednosti su uzete iz ref. 21.
[b] Ozračeno 3×1 min na 300 nm sa 6 lampi.

U nastavku istraživanja, istražena je fotokemijska reaktivnost i biološka aktivnost derivata naftola ***195-199***, koji nakon fotopobude daju odgovarajuće QM ***200-203*** (slika 29).[22] Spojevi sadrže veliku, adamantansku jedinicu, za koju se već prije pokazalo da stabilizira QM i produžuje njihovo vrijeme života te time povećava njihovu selektivnost u reakcijama.[19] Prijelazom s fenila[19] i bifenila[21] na naftalenski kromofor postignuto je da prekursori QM apsorbiraju valne duljine zračenja ≥300 nm, što je pogodno za primjenu u biološkim sustavima, za razliku od štetnog UV-zračenja.



Slika 29. Naftalenski prekursori kinon-metida.[22]

Zanimljivo je napomenuti da su iz serije naftalenskih prekursora dobivena dva stabilna QM ***204*** i ***205*** (slika 30), koji ne reagiraju s nukleofilima.



Slika 30. Stabilni naftalenski QM.[22]

LFP-om (u CH_3CN-H_2O 1:1) su detektirani QM ***200*** i ***203*** te su im određena vremena života. Radi se o dugoživućim QM s vremenima života u milisekundama (0,2 ms za QM ***200***, odnosno 0,9 ms za QM ***203***). Određene su i konstante brzine reakcije s nukleofilima. Osim fotokemijske reaktivnosti i LFP studija, na ovoj seriji spojeva napravljeno je i antiproliferativno ispitivanje, čiji su rezultati prikazani u tablici 4.

Tablica 4. IC_{50} vrijednosti (μmol dm^{-3}).[a]

Prekursor QM	Stanične linije					
	HCT 116		MCF-7		H 460	
	neozračeno	ozračeno[b]	neozračeno	ozračeno[b]	neozračeno	ozračeno[b]
195	≥100	≥100	≥100	5 ± 1	≥100	≥100
196	17 ± 3	16 ± 2	19 ± 3	16 ± 3	19 ± 1	18 ± 2
197	11 ± 0,1	12 ± 1	12 ± 2	11 ± 1	10 ± 1	6 ± 5
198	39 ± 1	34 ± 1	23 ± 6	18 ± 2	45 ± 10	29 ± 12
199	36 ± 25	45 ± 35	39 ± 16	24 ± 4	25 ± 1	20 ± 8
204	2,0 ± 0,1	–	1,0 ± 0,4	–	2,0 ± 0,2	–
205	2,0 ± 0,1	–	3,0 ± 0,1	–	2,0 ± 0,1	–
Trioksalen[c]	19 ± 2	0,2 ± 0,02	34 ± 6	0,24 ± 0,1	≥100	0,1 ± 0,1

[a] IC_{50}; koncentracija koja uzrokuje 50 % inhibicije rasta. Vrijednosti su uzete iz ref. 22.
[b] Ozračeno 3×1 min na 300 nm sa 6 lampi. U izračunu IC_{50} vrijednosti uspoređen je uzorak tretiranih i ozračenih staničnih linija s netretiranim i ozračenim stanicama (kontrola), pa primijećenih 25 % inhibicije rasta uzrokovano zračenjem na 300 nm ne utječe na ovdje prikazane rezultate.
[c] Trioksalen, IUPAC naziv: 2,5,9-trimetil-*7H*-furo[3,2-g]kromen-7-on.

Pokazano je da svi spojevi osim derivata ***195*** pokazuju antiproliferativnu aktivnost čak i bez ozračivanja, dok su stabilni QM ***204*** i ***205*** aktivni već i u oko 10 puta manjim koncentracijama. Razlika citotoksičnosti za ozračeni (300 nm) i neozračeni uzorak najznačajnija je kod spoja ***195***, ali samo kod stanične linije MCF-7 (IC_{50} = 5 μmol dm^{-3}), gdje uz ozračivanje pokazuje više od 20 puta veću antiproliferativnu aktivnost. Povećana antiproliferativna aktivnost uslijed ozračivanja vjerojatno je uzrokovana fotokemijskim generiranjem QM ***200***, što je u skladu s vrlo visokim kvantnim prinosom fotodehidratacije spoja ***195*** (Φ = 0,70 za reakciju fotometanolize).

2.4.5. Perspektive budućih istraživanja

Fotokemijske metode generiranja QM pružaju mogućnost prostorne i vremenske kontrole nad njihovim stvaranjem, a ujedno su i vrlo blage jer ne zahtijevaju nikakav drugi reagens osim fotona. Metode vremenski razlučene spektroskopije omogućuju studij reaktivnosti QM (čak i na femtosekundnoj skali), što je vrlo važno jer omogućuje korelaciju strukture i reaktivnosti, a time i dizajn novih prekursora QM, s poboljšanim svojstvima koja su od interesa. Najčešća metoda generiranja QM je reakcija fotodeaminacije. Međutim, reakcija fotodehidratacije bi mogla biti primjenjivija u biološkim sustavima, ponajprije zbog njezine reverzibilnosti. Kod takvih derivata nukleofilni napad vode na QM regenerira prekursor QM, pa to ne dovodi do propadanja aktivnog agensa. Jedan od najvažnijih ciljeva kod priprave prekursora QM koji bi bili upotrebljivi kao lijekovi je pomicanje valne duljine apsorpcije prekursora pri 650 nm, jer takvo svjetlo najbolje prodire kroz tkivo. To će omogućiti generiranje QM ne samo *in vitro*, nego *in vivo* – u tkivima živih organizama, te se na taj način otvaraju nove mogućnosti za razvoj novih lijekova i konkretnu primjenu u liječenju malignih bolesti.

§ 3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. Opće napomene

Novi spojevi pripravljeni u okviru ove doktorske disertacije identificirani su spektroskopskim metodama (^{1}H i ^{13}C NMR, IR, MS). Čistoća pojedinih spojeva kontrolirana je tankoslojnom kromatografijom (TLC) ili tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (HPLC). ^{1}H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na instrumentima Bruker Avance 600 MHz i Bruker Avance 300 MHz u deuteriranim otapalima, uz TMS ili otapalo kao unutarnji standard. IR spektri pripravljenih spojeva snimljeni su na FT-IR ABB Bonem MB 102 spektrofotometru uz pripravu uzorka u obliku KBr pastila. Tališta su određena na Original Kofler Mikroheitztisch aparatu i nisu korigirana. HRMS spektri snimljeni su na Applied Biosystems Voyager DE STR MALDI-TOF/TOF instrumentu (uz tiamin monohidrat i azitromicin kao unutarnje standarde), a ESI-MS spektri snimljeni su na Agilent Technologies 6410 Triple Quadrupole Mass Spectrometer istrumentu. UV-vis spektri snimani su na spektrofotometrima PG Instruments Limited T80+ i Varian Cary 100 Bio, a fluorescencijski spektri na Cary Eclipse Varian i Photon Technology International (PTI) Quanta-Master QM-2 spektrometrima. UV-vis titracije provedene su na PG Instruments Limited T80+ spektrofotometru, a fluorescencijske titracije na Cary Eclipse Varian spektrometru. HPLC analize, kao i preparativni HPLC provedeni su na instrumentu Varian Pro Star uz UV detektor. Korištene su kolone Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4,6×50 mm, 1,8 μm) za analitičke, a Phenomenex Jupiter (250×10 mm, 5 μm) za preparativne svrhe. Kolone nisu termostatirane (sobna temperatura, oko 25 °C). U fotokemijskim eksperimentima korišteni su metanol i acetonitril HPLC čistoće i Mili-Q voda (ne starija od 1 dana). Suđe za fotokemiju je prije upotrebe prano destiliranom vodom i metanolom (10 ispiranja).

Logika numeriranja spojeva je takva da su konačni produkti (prikazani na slikama 34-37) numerirani najmanjim brojevima (**1**-**19**), dok za ostale spojeve numeriranje prati redoslijed njihovog pojavljivanja u poglavlju §4. Rezultati i rasprava. Iz tog razloga redoslijed pojavljivanja spojeva u ovom poglavlju nije uvijek u skladu s redoslijedom brojeva spojeva.

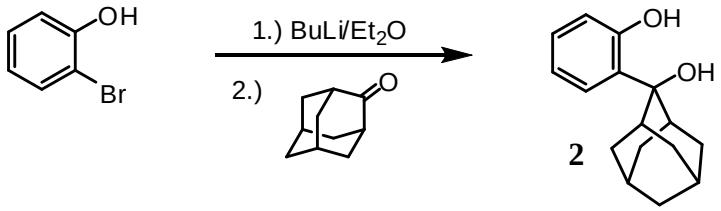
3.2. Eksperimentalne tehnike korištene u istraživanju mehanizma reakcije fotodehidratacije pri kriogenim uvjetima (14 K)

3.2.1. Priprava spojeva

3.2.1.1. 2-Hidroksimetilfenol (**1**)

2-Hidroksimetilfenol (**1**) je komercijalno dostupna kemikalija (Acros), čistoće 97 %. Spoj je dodatno pročišćen prekristalizacijom iz $CHCl_3$, pri čemu su dobivene kristalinične bijele, gotovo prozirne pločice spoja.

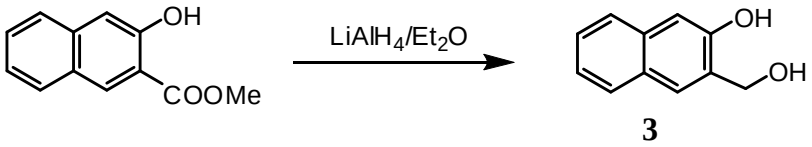
3.2.1.2. Priprava 2-(2-hidroksi-2-adamantil)fenola (**2**)



2

Spoj **2** je pripravljen i pročišćen na način kako je to opisano u literaturi, u iskorištenju od 80 % (lit. 82 %)[127] te je utvrđeno da njegov ^{1}H NMR spektar odgovara literaturno poznatom.[19]

3.2.1.3. Priprava 3-hidroksimetil-2-naftola (**3**)



3

Spoj **3** je pripravljen i pročišćen na način kako je to opisano u literaturi, u iskorištenju od 90% (lit. 92 %) te je utvrđeno da njegov ^{1}H NMR spektar odgovara literaturno poznatom.[128]

3.2.2. Kriostat i IR spektroskopija pri kriogenim temperaturama (14 K)

Svi eksperimenti pri kriogenim temperaturama opisani u ovoj disertaciji provedeni su na Zavodu za organsku kemiju Prirodoslovno-matematičkog fakulteta, u laboratoriju prof. H. Vančika. IR spektri snimani su na FT-IR spektrometru Perkin Elmer FT-IR C89391 u rasponu valnih brojeva od 4000-400 cm^{-1}, s po 64 scana uz spektralno razlučivanje od 2 cm^{-1}.

Kriogeni eksperimenti provedeni su na Leybold-Heraeus ROK 10-300 zatvorenom kružnom helijevom kriostatu, koji je spojen na vakuumsku liniju pod vakuumom od 10^{-5} mbar, kojeg osiguravaju difuzijska i mehanička pumpa. Na glavi okretljive vakuumske komore kriostata nalaze se prozori od KBr-a kako bi se promjene na uzorku mogle spektroskopski pratiti (IR) i jedan kvarcni prozor u smjeru okomitom na smjer u kojem su postavljeni KBr prozori, koji služi za ozračivanje uzorka UV-lampom (slika 31). Preko puta kvarcnog prozora nalazi se sustav za unošenje uzorka, koji se sastoji od metalne brtve koja odgovara staklenom ubrusku veličine 19/26 (prema europskom ISO standardu), na koju se nastavlja stakleni dio aparature u kojoj se nalazi uzorak. Taj dio moguće je izvana grijati kako bi se pospješilo hlapljenje spoja. U glavi kriostata nalazi se nosač s pločicom CsI na koju se vrši depozicija uzorka spoja koji će se fotolizirati. Taj nosač hlađen je do kriogenih temperatura (14 K). Ispod pločice CsI nalazi se spiralno savijena žica od metalnog indija, koji je izuzetno dobar vodič topline (toplinska vodljivost In iznosi 81,8 W m^{-1} K^{-1}),[129] a ujedno je i mekan pa osigurava dobar kontakt između pločice CsI i metalnog nosača bez bojazni da će pločica CsI puknuti pod pritiskom pri učvršćivanju. IR spektri uzorka snimaju se na način da se cijela glava kriostata dovede u spektrometar, tako da zraka iz izvora u spektrometru prolazi točno kroz pločicu CsI na nosaču u kriostatu. Prije svih mjerenja i nanošenja spoja snimljen je spektar praznog kriostata u kojem ne smije biti nikakvih signala. Na koji god način da je pripremljen uzorak (*vide infra*), za početak je snimljen spektar spoja prije fotolize kako bi se utvrdilo da nije došlo do kemijskih promjena prilikom nanošenja uzorka. Nakon toga se glava kriostata zakrene za 90° tako da kvarcni prozor postane paralelan s pločicom CsI na kojoj je uzorak (položaj za fotolizu). Ispred kvarcnog prozora postavi se UV-lampa te se uzorak fotolizira željeni vremenski period. Nakon ozračivanja uzorka, glava kriostata se opet zakrene za 90° (u prijašnji položaj – položaj za snimanje spektara) te se ponovno snimi IR spektar.

Slika 31. Kriostat: (a) prozori od KBr i kvarca; (b) aparatura za epitaksiju; (c) položaj kriostata prilikom snimanja IR spektara.

Za pripremu uzorka koji su fotolizirani korišteno je više tehnika pa je ovdje bitno dati opis tehnike nanošenja uzorka.

3.2.3. Priprema uzorka u obliku KBr pastile

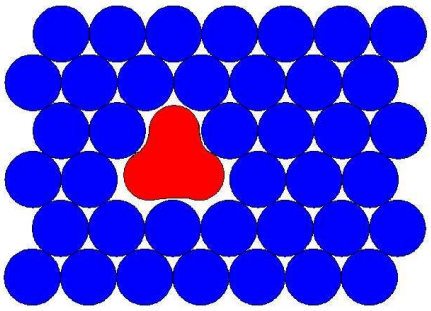
Ovo je najjednostavnija metoda priprave uzorka za snimanje. Uzorak je pripremljen mljevenjem spoja i KBr u ahatnom tarioniku (maseni omjer 1:100) i prešanjem u preši, pri čemu je dobivena prozirna pastila, koja je učvršćena na nosač u glavi kriostata između dviju pločica CsI (2×24 mm).

3.2.4. Priprema uzorka u obliku tankog filma

Pripremljena je otopina spoja, γ= 1 mg/mL u CH_2Cl_2 i 100 μL te otopine je preneseno na pločicu CsI (Ø = 24 mm, debljine 2 mm) i potom je otapalo otpareno pod strujom dušika. Na taj način dobiven je vrlo tanki film spoja na CsI pločici koja se potom učvrsti u glavu kriostata.

3.2.5. Priprema uzorka u obliku argonske matrice - tehnike matrične izolacije

Matrična izolacija je eksperimentalna tehnika koja se koristi u kemiji i fizici kad se želi postići zarobljavanje materijala u nereaktivnoj matrici. Matrica domaćin je kontinuirana čvrsta faza u kojoj su ugrađene čestice gosta (atoma, molekula, iona, itd.). Može se reći da su pojedinačne čestice gosta izolirane unutar matrice domaćina (slika 32).



Slika 32. Molekula gosta (crveno) izolirana u krutom matriksu domaćina (plavo).

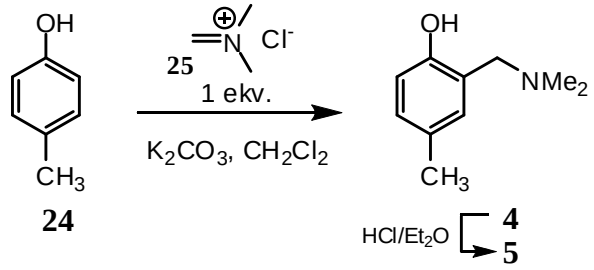
Tipičan eksperiment matrične izolacije provodi se tako da se gost razrijedi u plinskoj fazi s materijalom domaćina, obično su to plemeniti plinovi ili dušik. U ovom slučaju je to napravljeno razrjeđivanjem para sublimata spoja s plinovitim argonom (čistoće 99,999 %). Kako bi se izbjegle interakcije između molekula spoja ili međusobne reakcije, uzorak je jako razrijeđen, s približnim omjerom Ar/spoj od oko 1000:1. Ova smjesa je zatim deponirana, tj. kondenzirana na prozoru CsI na nosaču u glavi kriostata, koji je ohlađen na 14 K, što je ispod tališta plina domaćina – argona pa dolazi do kondenzacije i nastanka njegove staklaste faze. Tako pripremljen uzorak ozračivan je UV zračenjem, a promjene praćene pomoću IR spektroskopije.

3.2.6. Epitaksija

Pojam epitaksija dolazi od grč. *epi* (ἐπί), što znači iznad, i *taxis* (τάξις), što znači uređeni način. Kod nanošenja spoja tehnikom epitaksije zapravo se pare spoja (sublimat) nanose na pločicu CsI u vrlo tankim slojevima od nekoliko slojeva molekula, tek toliko koliko je dovoljno da se mogu dobro detektirati IR spektroskopijom. Kako se pare spoja naglo hlade i kondenziraju na hladnoj pločici CsI (14 K) na nosaču u glavi kriostata, postiže se donekle nasumična raspodjela molekula u prostoru, a time izbjegavaju neke od međumolekulskih interakcija koje su uobičajeno prisutne. Kako prava epitaksija podrazumijeva uređenost strukture i dobro definiranu orijentaciju molekula, a ovdje želimo postići upravo suprotno, bilo bi ispravnije govoriti o *quasi*-epitaksiji, međutim, zbog jednostavnosti ću kroz tekst koristiti samo izraz "epitaksija", imajući na umu da to zapravo nije prava epitaksija.

3.3. Priprava Mannichovih derivata *p*-krezola

3.3.1. Priprava 2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenola (**4**)



U bijelu suspenziju *p*-krezola (163 mg, 1,51 mmol) i K_2CO_3 (313 mg, 2,26 mmol) u CH_2Cl_2 (10 mL) dodan je *N*,*N*-dimetilmetileniminijev klorid (142 mg, 1,52 mmol) i reakcijska smjesa je miješana pri sobnoj temperaturi 16 h. Nakon toga je reakcijska smjesa profiltrirana, talog je opran etil-acetatom i filtrat uparen pri čemu je dobiveno bezbojno ulje. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 222 mg (93 %) produkta **4** u obliku viskoznog bezbojnog ulja, čija karakterizacija odgovara literaturno poznatoj. [130]

2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol (**4**): 222 mg (93 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 6,96 (dd, 1H, *J* = 8,1 i 1,2 Hz), 6,76 (d, 1H, *J* = 1.2 Hz), 6,72 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 3,59 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,23 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 155,5; 128,9; 128,7; 127,8; 121,5, 115,6; 62,8; 44,4; 20,3.

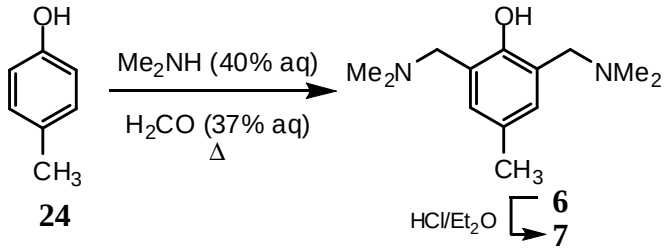
3.3.2. Priprava 2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol-hidroklorida (**5**)

U otopinu amina **4** (200 mg) u CH_2Cl_2/Et_2O (1:1, 5 mL) dodana je otopina HCl u Et_2O pri čemu taloži bijeli ljepljivi talog koji nije pogodan za odjeljivanje filtracijom. Talog ostaje zaljepljen po stijenkama tikvice te je otopina iznad njega oddekantirana, a talog opran s Et_2O (3×10 mL). Sušenjem u eksikatoru iznad KOH dobiveno je 222 mg (93 %) produkta **5** u obliku bijele krutine.

2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol-hidroklorid (**5**): 222 mg (93 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 10,1 (s, 1H), 10,0 (br, s, 1H), 7,23 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 7,07 (dd, 1H, *J* = 8,2 i 1,8 Hz), 6,90 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 4,15 (d, 2H, *J* = 4,9 Hz), 2,69 (d, 6H, *J* = 4,6 Hz), 2,22

(s, 3H); **^{13}C NMR** (DMSO-d_6, 150 MHz) δ/ppm: 154,2; 132,9; 131,4; 127,6; 116,1; 115,5; 54,6; 41,7; 19,9.

3.3.3. Priprava 2,6-bis[(dimetilamino)metil]-4-metilfenola (**6**)



p- Krezol (2,34 g, 21,6 mmol), dimetil-amin (40 % aq, 8,2 mL, 64,8 mmol) i formalin (37 % aq, 4,2 mL, 56 mmol) pomiješani su u reakcijskoj tikvici (dvofazni sustav) i uz jako miješanje smjesa je refluksirana 2 h. Kad se reakcijska smjesa ohladila na sobnu temperaturu dodan je kruti NaCl nakon čega su slojevi odijeljeni. Gornji, organski sloj je osušen na bezvodnom Na_2SO_4 i profiltriran. Pročišćavanjem na stupcu aloksa aktiviteta IV/V uz CH_2Cl_2 kao eluens dobiveno je 4,19 g (87 %, lit.[131] 39 %) bezbojnog ulja. NMR karakterizacija produkta odgovara podacima iz literature.[131]

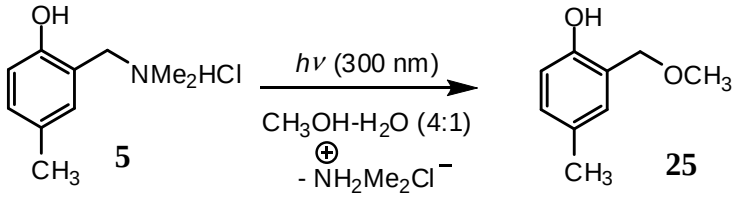
2,6-bis[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol (**6**): 4,194 g (87 %); **^{1}H NMR** (DMSO-d_6, 300 MHz) δ/ppm: 6,82 (s, 2H), 3,45 (s, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 12H).

3.3.4. Priprava 2,6-bis[(dimetilamino)metil)]-4-metilfenol-dihidroklorida (**7**)

U otopinu diamina **6** (50 mg) u CH_2Cl_2/Et_2O (1:1, 5 mL) dodana je otopina HCl u Et_2O pri čemu taloži bijeli talog. Produkt je otfiltriran na sinter lijevku. Sol se dobro čisti prekristalizacijom iz smjese CH_3OH/Et_2O otapanjem u minimalnom volumenu vrućeg metanola, kojem se nakon hlađenja kap po kap dodaje Et_2O do pojave bijelog zamućenja. Stajanjem otopine na hladnom preko noći (4 °C) dobiveni su prozirni do bijeli kristali čiste soli, koji su izdvojeni filtracijom. Dobiveno je 55 mg (82 %) produkta **7** u obliku bijele krutine.

2,6-bis[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol-dihidroklorid (**7**): 55 mg (82 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 7,41 (s, 2H), 4,34 (s, 4H), 2,72 (s, 12H), 2,25 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 153,3; 135,1; 129,1; 119,5; 54,5; 41,6; 19,9.

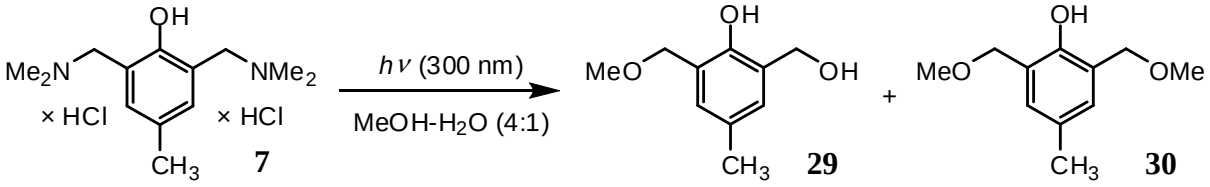
3.3.5. Priprava 4-metil-2-metoksimetilfenola (**25**)



U kvarcnu kivetu ulivena je otopina hidroklorida **5** (17 mg, 0,084 mmol) u smjesi CH_3OH/H_2O (4:1, 50 mL) i propuhana s N_2 (20 min). Otopina je ozračivana ukupno 30 min u Luzchem reaktoru na 300 nm s 8 lampi. Otapalo je otpareno na rotacijskom uparivaču i sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (10×1 cm) uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 10 mg (77 %) produkta **25** u obliku bezbojnog ulja.

4-metil-2-metoksimetilfenol (**25**):[132] 10 mg (77 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 7,21 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, *J* = *8*,1 Hz), 6,81 (br. s, 1H), 6,78 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,62 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 153,8 (s), 129,8 (d), 128,9 (s), 128,6 (d), 121,6 (s), 116,2 (d), 74,1 (t), 58,0 (q), 20,6 (q).

3.3.6. Preparativno ozračivanje spoja **7**



U kvarcnu cijev za fotolizu je ulivena otopina dihidroklorida **7** (100 mg, 0,34 mmol) u smjesi CH_3OH/H_2O (4:1, 100 mL). Otopina je ozračivana ukupno 20 min u Rayonet reaktoru s 11 lampi (300 nm). Tijekom ozračivanja otopina je hlađena vodenim hladilom (hladni prst) i propuhivana s argonom. Otapalo je otpareno na rotacijskom uparivaču te je sirovi produkt pročišćen preparativnim HPLC-om uz sljedeće uvjete:

Instrument:	Varian Pro Star
Preparativna kolona:	Phenomenex Jupiter (250×10 mm)
Temperatura kolone:	sobna temperatura (nije termostatirano)
Detektor:	UV (283 nm)
Protok:	3 mL/min
Injektirani volumen:	200 µL (ručno)
Trajanje kromatografije:	20 min
Mobilna faza:	MeOH/H_2O + 0,5 % HOAc (6:4), izokratno
Diluent:	MeOH/H_2O (4:1)
Koncentracija spoja:	$3{,}4\times10^{-4}$ mol dm^{-3}

Izolirana su dva čista spoja, oba u obliku bezbojnih ulja: 6-hidroksimetil-4-metil-2-metoksimetilfenol (**29**) i 4-metil-2,6-bis(metoksimetil)fenol (**30**).

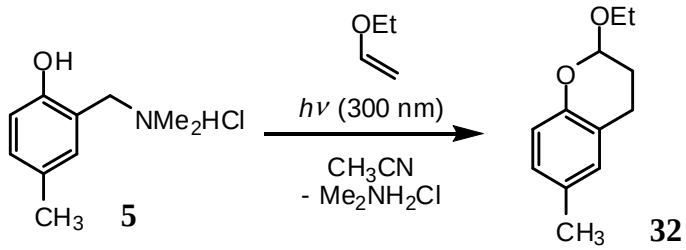
3.3.7. 6-Hidroksimetil-4-metil-2-metoksimetilfenol (**29**)

6-hidroksimetil-4-metil-2-metoksimetilfenol (**29**): 4 mg (7 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 6,95 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 152,0 (2C, s, d), 128,9 (d), 128,8 (s), 128,1 (d), 127,0 (s), 122,6 (s), 71,7 (t), 62,6 (t), 58,2 (q), 20,3 (q).

3.3.8. 4-Metil-2,6-bis(metoksimetil)fenol (**30**)

4-metil-2,6-bis(metoksimetil)fenol (**30**):[133] 20 mg (30 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 7,55 (br.s, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,56 (s, 4H), 3,43 (s, 6H), 2,25 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 151,8 (s), 128,9 (d), 128,6 (s), 123,2 (s), 71,8 (q), 58,1 (q).

3.3.9. Priprava 2-etoksi-6-metilkromana (**32**)

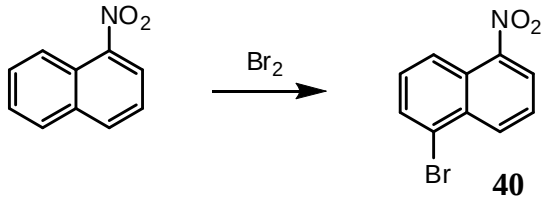


U fotokemijski reaktor ulivena je otopina hidroklorida **5** (20 mg, 0,1 mmol) u CH_3CN (20 mL). Prije dodatka EVE otopina je propuhana s argonom 20 min. U otopinu je dodan EVE (5 mL, 20,9 mmol) prethodno degaziran na ultrazvučnoj kupelji (15 min). Otopina je ozračivana ukupno 30 min u Rayonet reaktoru na 300 nm s 11 lampi. Tijekom ozračivanja otopina je hlađena vodenim hladilom (hladni prst) i propuhivana s argonom. Otapalo je otpareno na rotacijskom uparivaču te je sirovi produkt pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (10×1 cm) uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 8 mg (42 %) produkta **32** u obliku tankog bezbojnog filma po stijenkama tikvice.

2-etoksi-6-metilkroman (**32**):[134] 8 mg (42 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 6,90 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,86 (s, 1H), 6,72 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,22 (t, 1H, J = 2,9 Hz), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 2,97-2,90 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,18 (t, 3H, J = 7,1 Hz); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 149,9 (s), 129,6 (s), 129,5 (d), 127,7 (d), 122,2 (s), 116,5 (d), 96,8 (d), 63,4 (t), 26,6 (t), 20,4 (t), 20,3 (q), 15,0 (q).

3.4. Priprava naftalenskih derivata

3.4.1. Priprava 1-brom-5-nitronaftalena (**40**)[162]

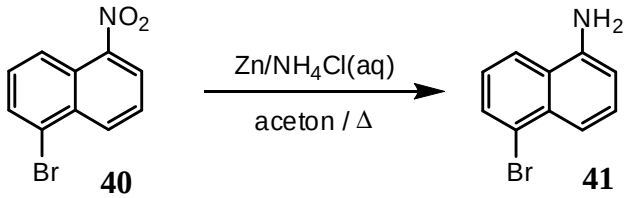


40

Na 1-nitronaftalen (6,92 g, 40 mmol) u okrugloj tikvici dokapan je brom (2,5 mL, 45 mmol). Reakcijska smjesa je miješana preko noći na sobnoj temperaturi. Sirovi produkt je otopljen u $CHCl_3$ (100 mL) i višak broma je ispran izmućkivanjem sa zasićenom otopinom Na_2SO_3 (30 mL), nakon čega je organska faza prana vodom (50 mL), sušena na bezvodnom $MgSO_4$, profiltrirana i uparena na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz Et_2O-heksan (1:9) kao eluens. Dobiveno je 5,42 g (54 %) čistog produkta **40** u obliku tamnocrvene krutine.

1-Brom-5-nitronaftalen (**40**): 5,42 g (54 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,61 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,67 (t, 1H),7,54 (t, 1H).

3.4.2. Priprava 1-amino-5-bromnaftalena (**41**)[162]



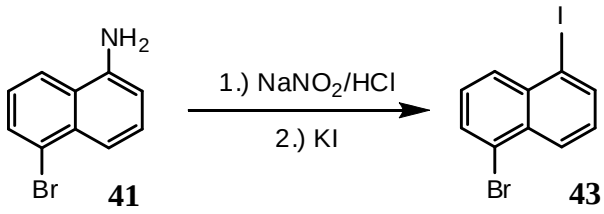
40 **41**

Sastavljena je aparatura za refluks s dvogrlom tikvicom. Nitronaftalen **40** (5,30 g, 37,6 mmol) je otopljen u acetonu (160 mL) i dodana je otopina NH_4Cl (4,02 g u 24 mL vode). Nastala suspenzija zagrijana je na refluks, nakon čega je grijanje isključeno. Zn prah (9,34 g, 143 mmol) je dodavan u nekoliko obroka. Kad je dodana cjelokupna količina Zn, dobivena suspenzija je refluksirana 1,5 h i potom profiltrirana još vruća. Talog na lijevku opran je vrućim acetonom (20 mL). Bistri filtrat je uparen na rotacijskom uparivaču, a zatim je kruti produkt otopljen u $CHCl_3$ (100 mL). Kloroformska otopina je prana s vodom (3×30 mL), odijeljena i sušena na bezvodnom $MgSO_4$, profiltrirana i uparena na rotacijskom uparivaču.

Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagena uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 2,33 g (50 %) čistog produkta **41** u obliku tamnocrvene kristalinične krutine.

1-amino-5-bromnaftalen (**41**): 2,33 g (50 %); ***t.t.*** 49-51 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 7,78-7,69 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,22 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,11 (br. s, 2H); IR (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3383 (N-H), 3074 (C-H), 3043 (C-H), 3017 (C-H).

3.4.3. Priprava 1-brom-5-jodnaftalena (**43**)[162]

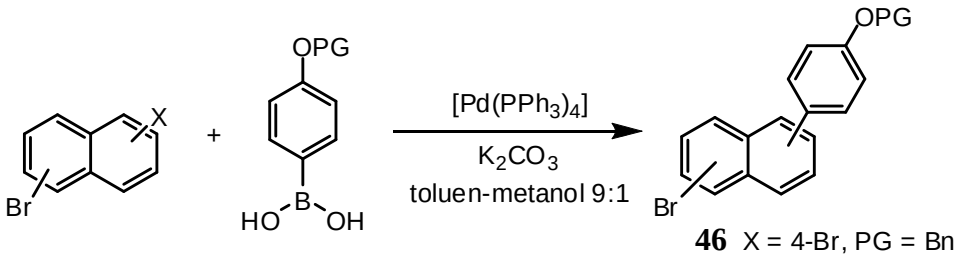


41 **43**

1-Amino-5-bromnaftalen **41** (504 mg, 2,27 mmol), konc. HCl (1 mL), voda (1 mL) i fino usitnjeni led (2,5 g) su stavljeni u okruglu tikvicu i dobro izmiješani u suspenziju. Uz dodatno hlađenje (ledena kupelj) dokapana je otopina $NaNO_2$ (161 mg, 2,32 mmol) u hladnoj vodi (1 mL). Smjesa je miješana 10 min pri čemu dolazi do formiranja reaktivne diazonijeve soli. Dokapana je hladna otopina KI (404 mg, 2,43 mmol, u 1 mL vode), što je praćeno jakim pjenjenjem reakcijske smjese. Reakcijska smjesa je miješana 1 h pri 0 °C i preko noći na sobnoj temperaturi. Sljedeći dan je refluksirana 30 min. Nakon hlađenja produkt je ekstrahiran s CH_2Cl_2 (3×15 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom $MgSO_4$, profiltrirani i upareni na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela upotrebom heksana kao eluensa. Dobiveno je 520 mg (69 %) čistog produkta **43** u obliku bijele kristalinične krutine.

1-brom-5-jodnaftalen (**43**): 520 mg (69 %); ***t.t.*** 105-106 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,13 (*quasi*-t, 2H), 7,84 (d, 1H, J = 7,3 Hz), 7,41 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,0 Hz); **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3039 (C-H), 3007 (C-H).

3.4.4. Opći postupak za Suzukijevu reakciju



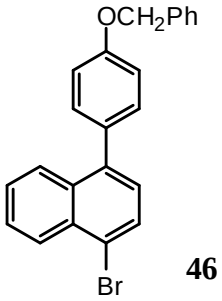
44 X = 4-Br
43 X = 5-I

45 PG = Bn
52 PG = Me

46 X = 4-Br, PG = Bn
47 X = 5-Br, PG = Bn
53 X = 6-Br, PG = Me

Sastavljena je aparatura za refluks pod inertnom atmosferom (balon N_2), opskrbljena lijevkom za dokapavanje. U dvogrlu tikvicu dodan je dihalogennaftalen (1 ekv.), K_2CO_3 (2,5 ekv.) i toluen (40 mL / 5 mmol dihalogennaftalena). Dodan je katalizator [tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0)] (0,05 ekv., tj. 5 mol%), nakon čega je smjesa u tikvici zagrijana do refluksa i potom kroz 2 h dokapavana metanolna otopina (1/9 volumena toluena) *p*-(fenol-zaštićene)borne kiseline (1 ekv.). Miješanje uz refluks je nastavljeno preko noći. Reakcijska smjesa je ohlađena, dodana je voda (50 mL) i provedena ekstrakcija s CH_2Cl_2 (3×50 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom $MgSO_4$, profiltrirani i otapalo je otpareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkti pročišćeni su kromatografijom na stupcu silikagela u sustavu CH_2Cl_2/heksan (1:4).

3.4.4.1. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-4-bromnaftalena (**46**)

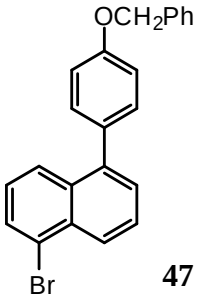


46

Prema općem postupku za Suzukijevu reakciju opisanom u §3.4.4. 1,4-dibromnaftalen (3,00 g, 10,5 mmol), K_2CO_3 (2,90 g, 21 mmol), $[Pd(PPh_3)_4]$ (182 mg, 0,16 mmol), toluen (20 mL), *p*-benziloksifenilborna kiselina (2,51 g, 11.0 mmol) u metanolu (5 mL). Dobiveno je 2,454 g (60 %) čistog produkta **46** u obliku bijele krutine.

1-(4-benziloksifenil)-4-bromnaftalen (**46**): 2,454 g (60 %); ***t.t.*** 120-123 °C; **^{1}H NMR** (600 MHz; $CDCl_3$) δ/ppm: 8,31 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,90 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,24 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,12-7,08 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 5,15 (s, 2H); **^{13}C NMR** (150 MHz; $CDCl_3$) δ/ppm: 158,3; 140,0; 133,0; 132,5; 132,0; 131,0; 131,0; 129,4; 128,5; 128,1; 127,9; 127,4; 127,3; 127,1; 127,0; 126,6; 126,5; 70,1. **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3066 (C-H), 3032 (C-H), 2941 (C-H), 2908 (C-H), 2866 (C-H).

3.4.4.2. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-5-bromnaftalena (**47**)

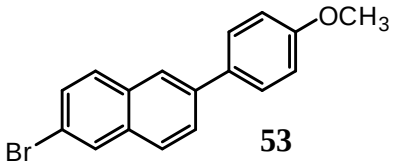


47

Prema općem postupku za Suzukijevu reakciju opisanom u §3.4.4. 5-brom-1-jodnaftalen (1,62 g, 4,86 mmol), K_2CO_3 (1,68 g,12,1 mmol), [$Pd(PPh_3)_4$] (281 mg, 0,243 mmol), toluen (40 mL), *p*-benziloksifenilborna kiselina (1,12 g, 4,86 mmol) u metanolu (5 mL). Dobiveno je 959 mg (50 %) čistog produkta **47** u obliku bijele krutine.

1-(4-benziloksifenil)-5-bromnaftalen (**47**): 959 mg (50 %); ***t.t.*** 110-112 °C; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,27 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,88 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,79 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz), 7,61 (dd, 1H, *J* = 8,5 i 9,0 Hz), 7,49 (d, 2H, *J* = 7,5 Hz), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,39-7,34 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,10 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 5,15 (s, 2H); **^{13}C NMR** (150 MHz; $CDCl_3$) δ/ppm: 158,3; 140,3; 136,9; 133,2; 132,9; 132,2; 131,1; 129,8; 128,5; 127,9; 127,7; 127,4; 126,6; 126,4; 126,1; 125,9; 123,1; 115,0; 70,1; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3064 (C-H), 3036 (C-H), 2904 (C-H), 2864 (C-H); **HRMS-MALDI** izračunato za $C_{23}H_{17}BrO$ ($-e^-$) 388,0457, nađeno 388,0468.

3.4.4.3. Priprava 2-brom-6-(4-metoksifenil)naftalena (**53**)

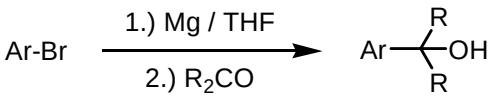


53

Prema općem postupku za Suzukijevu reakciju opisanom u §3.4.4. Iz 2,6-dibromonaftalena (1,16 g, 4,06 mmol), K_2CO_3 (1,12 g, 8,12 mmol), [$Pd(PPh_3)_4$] (234 mg, 0,20 mmol), toluen (20 mL), *p*-metoksifenilborna kiselina (617 mg, 4.06 mmol) u metanolu (8 mL). Dobiveno je 603 mg (52 %) čistog produkta **53** u obliku bijele krutine.

2-brom-6-(4-metoksifenil)naftalen (**53**); 603 mg (52 %); ***t.t.*** 126-127 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,02-7,97 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,91-7,69 (m, 3H), 7,69-7,61 (m, 2H), 7,58-7,43 (m, 1H), 7,02 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 3,87 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz; $CDCl_3$) δ/ppm: 159,4; 138,6; 133,2; 133,1; 132,1; 129,6; 129,5; 128,3; 127,3; 126,4; 124,8; 119,4; 114,3; 114,2; 55,3; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3059 (C-H), 3007 (C-H), 2957 (C-H), 2933 (C-H), 2837 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{17}H_{13}BrO$ ($-e^-$) 312,0144, nađeno 312,0139.

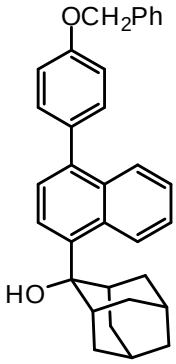
3.4.5. Opći postupak za Grignardovu reakciju



Sastavljena je aparatura za refluks pod inertnom i suhom atmosferom (balon N_2), opskrbljena lijevkom za dokapavanje. U tikvicu je dodan prethodno aktivirani Mg (2 ekv.) i 2-3 mL suhog THF-a (svježe destiliran s Na). Iz lijevka je dokapano par kapi otopine aril-halogenida (1 ekv., otopljen u što je manje moguće suhog THF-a). Ukoliko se ni uz zagrijavanje (20-30 min) ne pojavljuje žućkasta boja, dodana je kap jodmetana za iniciranje reakcije. Otopina aril-halogenida je polako dokapavana u reakcijsku tikvicu uz blago zagrijavanje, a kad je dodana cjelokupna količina smjesa je grijana na refluksu 1 h. Odgovarajući keton (adamantanon ili benzofenon; 1,5-2 ekv.) je otopljen u maloj količini suhog THF-a (do 5 mL) te je polako dokapavan u otopinu Grignardovog spoja. Nakon što je dodana cjelokupna količina ketona reakcijska smjesa je refluksirana preko noći. Potom je ohlađena do sobne temperature i reakcija je prekinuta dodatkom 50 mL NH_4Cl (aq, zasićena). Dobivena smjesa je ekstrahirana CH_2Cl_2 (3×50 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su nad bezvodnim $MgSO_4$, profiltrirani i

upareni na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens.

3.4.5.1. Priprava 4-(4-benziloksifenil)-1-(2-hidroksi-2-adamantil)naftalena (**48**)

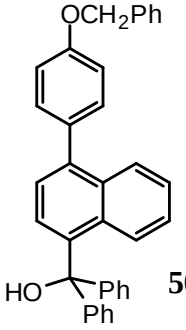


48

Prema općem postupku za Grignardovu reakciju opisanom u §3.4.5. Spoj **46** (1,01 g, 2,6 mmol), Mg (180 mg, 7,4 mmol), 2-adamantanon (489 mg, 3,26 mmol). Dobiveno je 1,01 g (84 %) čistog produkta **48** u obliku bijele krutine.

4-(4-benziloksifenil)-1-(2-hidroksi-2-adamantil)naftalen (**48**): 1,01 g (84 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,93 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,52-7,28 (m, 10H), 7,10 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 5,15 (s, 2H), 2,70 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,11-1,88 (m, 4H), 1,95 (s, 1H), 1,88-1,69 (m, 7H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 167,7; 132,4; 131,1; 130,7; 128,7; 128,5; 127,91; 127,90; 127,4; 127,0; 125,2; 124,9; 124,7; 124,3; 114,6; 70,1; 68,1; 36,7; 37,8; 30,3; 28,8; 27,7; 27,0; 23,7; 22,9; 13,9; 10,9; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3558 (O-H), 3074 (C-H) 3044 (C-H), 2960 (C-H), 2930 (C-H), 2873 (C-H), 2855 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{33}H_{32}O_2$ ($-e^-$) 460,2397, nađeno 460,2375.

3.4.5.2. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-4-(difenilhidroksimetil)naftalena (**50**)

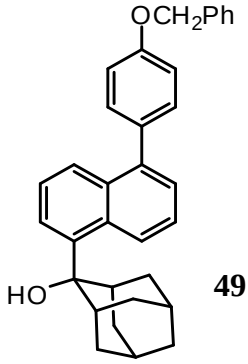


50

Prema općem postupku za Grignardovu reakciju opisanom u §3.4.5. Spoj **46** (900 mg, 2,31 mmol), Mg (150 mg, 6,17 mmol), benzofenon (421 mg, 2,31 mmol). Dobiveno je 480 mg (42 %) čistog produkta **50** u obliku bijele krutine.

1-(4-benziloksifenil)-4-(difenilhidroksimetil)naftalen (**50**): 480 mg (42 %); ***t.t.*** 158-160 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,12 (dd, 1H, *J* = 1,1 i 7,9 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,53-7,26 (m, 19H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 6,85 (d, 1H, *J* = 1,0 i 7,2 Hz), 5,14 (s, 2H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 158,2; 147,0; 141,1; 140,8; 136,9; 133,3; 133,2; 131,5; 131,0; 128,5; 128,2; 128,0; 127,95; 127,92; 127,7; 127,4; 127,1; 126,9; 125,2; 125,16; 125,15; 114,5; 83,2; 70,1; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3564 (O-H), 3056 (C-H), 3029 (C-H), 2935 (C-H), 2876 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{36}H_{28}O_2$ ($-e^-$) 492,2084, nađeno 492,2080.

3.4.5.3. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-5-(2-hidroksi-2-adamantil)naftalena (**49**)



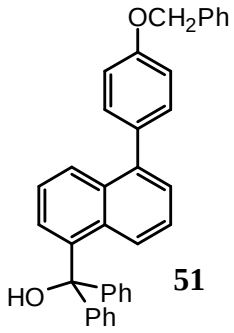
49

Prema općem postupku za Grignardovu reakciju opisanom u §3.4.5. Spoj **47** (565 mg, 1,45 mmol), Mg (70 mg, 2,90 mmol), 2-adamantanon (450 mg, 2,90 mmol). Dobiveno je 317 mg (48 %) čistog produkta **49** u obliku bijele krutine.

1-(4-benziloksifenil)-5-(2-hidroksi-2-adamantil)naftalen (**49**): 317 mg (48 %); ***t.t.*** 167-169 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,88 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,83 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,67 (d, 1H, *J* = 7,2), 7,53-7,28 (m, 10H), 7,12-7,05 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 2,67 (s, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,01-1,88 (m, 2H), 1,88-1,62 (m, 7H), 1,54 (s, 1H), 1,27 (br. s, 1H), 1,27 (br. s, 1H), 0,92-0,82 (m, 1H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 158,0; 140,6; 136,9; 134,0; 133,7; 131,8; 131,1; 131,0; 128,5; 127,9; 127,4; 127,1; 126,5; 126,1; 125,0; 123,0; 123,9; 78,1; 70,0; 37,8; 27,6; 26,9; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3562 (O-H), 3066 (C-H), 3036 (C-H), 2982 (C-H), 2910 (C-H),

2899 (C-H), 2854 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{33}H_{32}O_2$ ($-e^-$) 460,2397, nađeno 460,2393.

3.4.5.4. Priprava 1-(4-benziloksifenil)-5-(difenilhidroksimetil)naftalena (**51**)

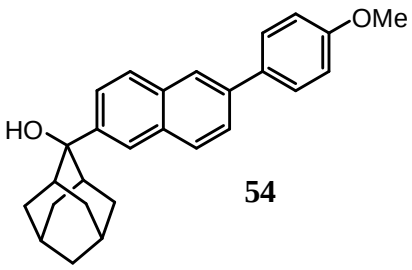


51

Prema općem postupku za Grignardovu reakciju opisanom u §3.4.5. Spoj **47** (900 mg, 2,31 mmol), Mg (150 mg, 6,17 mmol), benzofenon (421 mg, 2,31 mmol). Dobiveno je 480 mg (42 %) čistog produkta **51** u obliku bijele krutine.

1-(4-benziloksifenil)-5-(difenilhidroksimetil)naftalen (**51**): 480 mg (42 %); ***t.t.*** 84-86 °C **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,12 (dd, 1H, J = 7,9 i 1,1 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,53-7,26 (m, 19H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,08 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 7,2 i 1,0 Hz), 5,14 (s, 2H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 158,1; 147,0; 142,1; 140,5; 133,8; 133,4; 131,5; 131,1; 128,5; 128,1; 128,0; 127,9; 127,8; 127,4; 127,3; 127,26; 127,27; 127,1; 126,4; 124,8; 124,0; 114,5; 70,1; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3458 (O-H), 3080 (C-H), 3059 (C-H), 3031 (C-H), 2921 (C-H), 2864 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{36}H_{28}O_2$ ($-$OH) 475,2056, nađeno 475,2075.

3.4.5.5. Priprava 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-metoksifenil)naftalena (**54**)

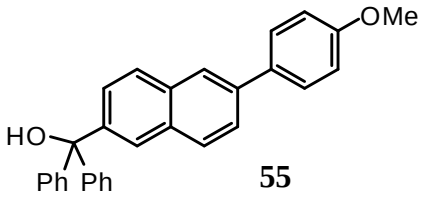


54

Prema općem postupku za Grignardovu reakciju opisanom u §3.4.5. Spoj **53** (665 mg, 2,09 mmol), Mg (150 mg, 6,17 mmol), 2-adamantanon (471 mg, 3,14 mmol). Reakcija je inicirana dodatkom jedne kapi MeI. Dobiveno je 250 mg (31 %) produkta **54** u obliku bijele krutine.

6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-metoksifenil)naftalena (**54**): 250 mg (31 %); ***t.t.*** 200-202 °C (smjesa); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 7,97 (s, 2H), 7,88 (t, 2H, J = 9,4 Hz), 7,71 (d, 2H, J = 8,7), 7,65 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,87 (s, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,50 (s, 1H), 2,46 (s,1H), 2,44 (d, 2H, J = 13 Hz), 2,11-1,90 (m, 24H), 1,77 (s, 9H), 1,59 (s, 1H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 159,2; 142,5; 138,3; 133,5; 132,9; 132,2; 128,6; 128,5; 125,5; 124,5; 124,4; 124,1; 124,0; 114,3; 75,8; 55,3; 46,9; 39,2; 37,7; 36,2; 35,8; 34,9; 33,0; 27,42; 27,40; 26,9. Uzorak je onečišćen malom količinom 2-adamantanona, koji je u ovom koraku teško uklonjiv, ali je lako uklonjen nakon slijedećeg stupnja sinteze. **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3433 (O-H), 3055 (C-H), 3031 (C-H), 2904 (C-H), 2852 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{27}H_{28}O_2$ ($-e^-$) 384,2084, nađeno 384,2084.

3.4.5.6. Priprava 6-(4-metoksifenil)-2-(difenilhidroksimetil)naftalena (**55**)

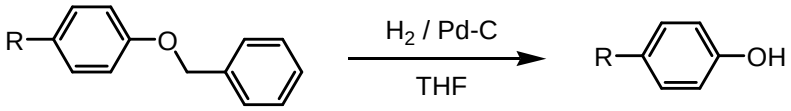


55

Prema općem postupku za Grignardovu reakciju opisanom u §3.4.5. Spoj **53** (603 mg, 1,92 mmol), Mg (150 mg, 6,17 mmol), benzofenon (402 mg, 2,21 mmol). Dobiveno je 272 mg (34 %) čistog produkta **55** u obliku bijele krutine.

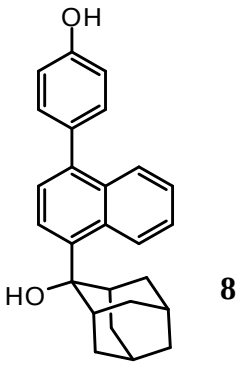
2-(difenilhidroksimetil)-6-(4-metoksifenil)naftalen (**55**): 272 mg (34 %); ***t.t.*** 68-70°C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 7,96 (s, 1H), 7,81 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,65 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 9H), 7,02 (d, 2H, J = 8,8 Hz); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 159,2; 146,6; 143,9; 138,5; 133,5; 132,7; 131,5; 128,6; 128,3; 128,0; 127,9; 127,7; 127,3; 126,8; 126,6; 126,2; 125,7; 125,6; 124,5; 114,2; 55,3; 30,7; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3404 (O-H), 3055 (C-H), 3029 (C-H), 2975 (C-H), 2933 (C-H), 2835 (C-H); **HRMS -MALDI** računato za $C_{30}H_{24}O_2$ ($-e^-$) 416,1771, nađeno 416,1789.

3.4.6. Uklanjanje benzilne zaštitne skupine katalitičkim hidrogeniranjem



Benzilirani spoj otopljen je u 30-50 mL suhog THF-a u boci za hidrogeniranje i dodan je katalizator – 10 % Pd na aktivnom ugljenu (20 % mase benziliranog spoja). Hidrogeniranje je vršeno uz mućkanje na Parrovom aparatu pri tlakovima 40-60 psi (2,8-4,1 bar) kroz 3 dana. Nakon toga je reakcijska smjesa profiltrirana kroz filter-papir (plava vrpca) i otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens.

3.4.6.1. Priprava 4-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**8**)

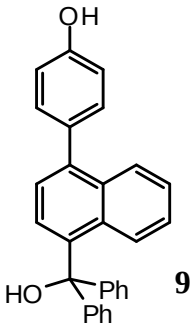


8

Prema općem postupku za katalitičko hidrogeniranje, opisanom u §3.4.6. Spoj **48** (483 mg, 1,05 mmol), 10 % Pd/C (100 mg), $p(H_2)$ = 52 psi, 24h. Dobiveno je 113 mg (59 %) čistog produkta **8** u obliku bijele krutine.

4-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalen (**8**): 113 mg (59 %); ***t.t.*** 191-192 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,93 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,91 (dd, 1H, J = 1,1 i 8,2 Hz), 7,69 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,49-7,27 (m, 5H), 6,96 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 5,14 (s, 1H), 2,67 (d, 2H, J = 11,6 Hz), 2,55 (s, 1H), 2,13-1,91 (m, 12H), 1,82-1,71 (m, 7H); **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 156,7; 140,2; 138,9; 131,8; 130,9; 130,8; 128,5; 126,2; 125,1; 124,7; 124,5; 123,7; 115,2; 75,7; 46,3; 37,6; 27,2; 26,8; 26,6; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3333 (O-H), 3075 (C-H), 3049 (C-H), 2901 (C-H), 2849 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{26}H_{26}O_2$ (H^+) 369,1849, nađeno 369,1854.

3.4.6.2. Priprava 4-(difenilhidroksimetil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**9**)

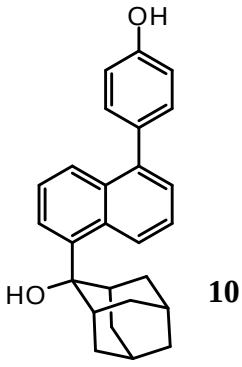


9

Prema općem postupku za katalitičko hidrogeniranje, opisanom u §3.4.6. Spoj **50** (551 mg, 1,12 mmol), 10 % Pd/C (100 mg), $p(H_2)$ = 55 psi, 3 dana. Dobiveno je 380 mg (84 %) čistog produkta **9** u obliku bijele krutine.

4-(difenilhidroksimetil)-1-(4-hidroksifenil)naftalen (**9**): 380 mg (84 %); ***t.t.*** 94-97 °C; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,04 (dd, 1H, J = 2,0 i 7,7 Hz), 7,92 (dd, 1H, J = 2,0 i 7,7 Hz), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 4H), 7,26-7,21 (m, 3H), 7,17-7,14 (m, 4H), 6,96 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,94-6,92 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 5,04 (s, 1H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 154,8; 143,6; 139,0; 138,9; 133,3; 132,2; 132,1; 131,3; 130,5; 129,61; 129,59; 128,3; 128,1; 127,1; 126,7; 126,3; 126,2; 126,1; 125,8; 125,3; 124,4; 115,0; 67,9; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3409 (O-H), 3059 (C-H), 3024 (C-H), 2921 (C-H), 2850 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{29}H_{22}O_2$ ($-e^-$) 402,1614, nađeno 402,1618.

3.4.6.3. Priprava 5-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**10**)

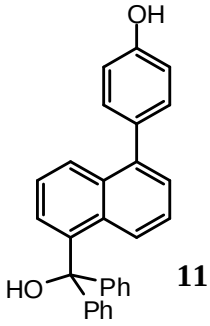


10

Prema općem postupku za katalitičko hidrogeniranje, opisanom u §3.4.6. Spoj **49** (258 mg, 0,56 mmol), 10 % Pd/C (75 mg), $p(H_2)$ = 45 psi, 3 dana. Dobiveno je 152 mg (73 %) čistog produkta **10** u obliku bijele krutine.

5-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**10**): 152 mg (73 %); ***t.t.*** 214-216 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,88 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,68 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,38-7,28 (m, 4H), 6,93 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,98 (s, 1H), 2,67 (d, 2H), 2,05 (s, 1H), 1,97 (br. s, 3H), 1,84-1,69 (m, 7H), 1,60 (s, 1H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 154,7; 140,5; 140,4; 133,9; 130,7; 131,8; 131,3; 131,2; 127,1; 126,5; 126,1; 125,1; 124,0; 123,9; 115,0; 78,1; 37,8; 27,6; 26,9; 14,1; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3308 (O-H), 3063 (C-H), 3041 (C-H), 2904 (C-H), 2850 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{26}H_{26}O_2$ ($-e^-$) 370,1927, nađeno 370,1921.

3.4.6.4. Priprava 1-(4-hidroksifenil)-5-(difenilhidroksimetil)naftalena (**11**)

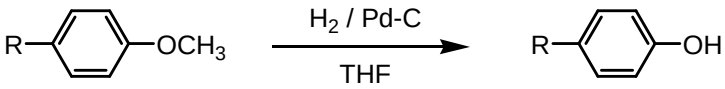


11

Prema općem postupku za katalitičko hidrogeniranje, opisanom u §3.4.6. Spoj **51** (400 mg, 0,812 mmol), 10 % Pd/C (103 mg), $p(H_2)$ = 65 psi, 3 dana. Dobiveno je 253 mg (77 %) čistog produkta **11** u obliku bijele krutine.

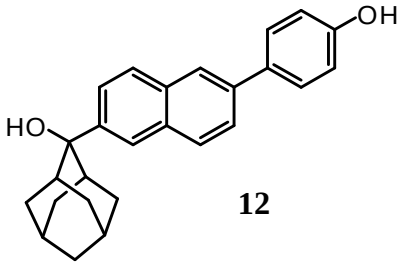
1-(4-hidroksifenil)-5-(difenilhidroksimetil)naftalena (**11**): 253 mg (77 %); ***t.t.*** 85-86 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,81 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,40 (t, 1H, J = 6,5 Hz), 7,36-7,32 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 4H), 7,25-7,20 (m, 3H), 7,14 (d, 4H, J = 7,3 Hz), 6,96-6,90 (m, 3H), 6,31 (s, 1H), 4,86 (s, 1H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 154,7; 143,7; 140,4; 139,9; 133,6; 132,1; 131,3; 129,6; 128,3; 127,4; 126,5; 126,3; 125,4; 125,3; 125,0; 123,5; 115,0; 53,3; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3422 (O-H), 3059 (C-H), 3024 (C-H), 2926 (C-H); HRMS-MALDI računato za $C_{29}H_{22}O_2$ ($-$OH) 386,1665, nađeno 386,1669.

3.4.7. Uklanjanje metilne zaštitne skupine s BBr_3



Metilirani spoj (1 ekv.) otopljen je u suhom CH_2Cl_2 (30 mL / 500 mg spoja) u dvogrloj tikvici pod atmosferom dušika. Uz hlađenje na ledenoj kupelji kroz septum je polako dokapana otopina BBr_3 u CH_2Cl_2 (c = 1 mol dm^{-3}, 5 ekv.). Reakcijska smjesa je miješana 1 h uz hlađenje na ledenoj kupelji (0 °C) te dalje preko noći na sobnoj temperaturi. Reakcija je prekinuta polaganim dodatkom vode (50 mL) uz hlađenje na ledenoj kupelji. Provedena je ekstrakcija s CH_2Cl_2 (3×50 mL), spojeni ekstrakti su sušeni na bezvodnom $MgSO_4$, profiltrirani i upareni na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2-EtOAc (7:3) kao eluens.

3.4.7.1. Priprava 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-hidroksifenil)naftalena (**12**)

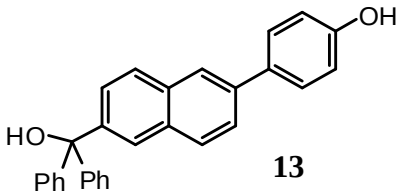


12

Prema općem postupku za uklanjanje metilne zaštitne skupine, opisanom u §3.4.7. Spoj **54** (200 mg, 0,52 mmol), CH_2Cl_2 (10 mL), BBr_3 (1 mol dm^{-3} u CH_2Cl_2, 2,6 mL, 2,6 mmol). Dobiveno je 104 mg (54 %) čistog produkta **12** u obliku bijele krutine.

6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-hidroksifenil)naftalen (**12**): 104 mg (54 %); ***t.t.*** 275-277 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 9,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H, J = 8,5 i 1,5 Hz), 7,69-7,59 (m, 3H), 6,89 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 2,62 (s, 2H), 2,44 (d, 3H, J = 12 Hz), 1,84 (s, 1H), 1,78-1,56 (m, 8H); **^{13}C NMR** (150 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 157,1; 143,3; 137,2; 132,2; 131,6; 130,7; 128,5; 127,7; 127,6; 124,7; 124,6; 123,8; 123,2; 115,8; 73,7; 46,3; 38,4; 37,4; 34,9; 34,4; 32,6; 27,0; 26,6; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3337 (O-H), 3053 (C-H), 3024 (C-H), 2910 (C-H), 2854 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{26}H_{26}O_2$ ($-e^-$) 370,1927, nađeno 370,1917.

3.4.7.2. Priprava 6-(4-hidroksifenil)-2-(difenilhidroksimetil)naftalena (**13**)

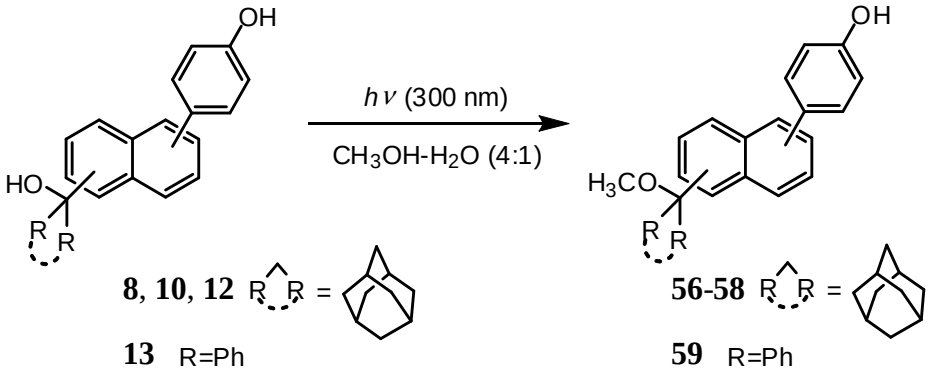


13

Prema općem postupku za uklanjanje metilne zaštitne skupine, opisanom u §3.4.7. Spoj **55** (222 mg, 0,53 mmol), CH_2Cl_2 (8 mL), BBr_3 (1 mol dm^{-3} u CH_2Cl_2, 3,5 mL, 3,5 mmol). Dobiveno je 183 mg (85 %) produkta **13** u obliku bijele krutine.

6-(4-hidroksifenil)-2-(difenilhidroksimetil)naftalena (**13**): 183 mg (85 %); ***t.t.*** 197-200 °C; **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 7,95 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,79 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,69 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,67 (dd, 1H, *J* = 8,5 i 1,8 Hz), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,46 (dd, 1H, *J* = 8,7 i 1,9 Hz), 7,36-7,33 (m, 7H), 7,32-7,28 (m, 3H), 6,93 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 4,80 (s, 1H), 2,89 (s, 1H). **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 128,9; 128,5; 127,9; 127,71; 127,70; 127,3; 126,6; 120,1; 125,6; 115,6; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3325 (O-H), 3083 (C-H), 3065 (C-H), 3026 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{29}H_{22}O_2$ (H^+) 401,1536, found 401,1526.

3.4.8. Opći postupak za preparativnu fotometanolizu



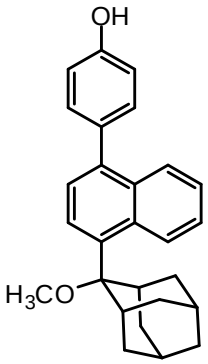
8, **10**, **12** R R = **56-58** R R =

13 R=Ph **59** R=Ph

Spoj **8**, **10**, **12** ili **13** (20 mg) otopljen je u smjesi CH_3OH-H_2O (4:1, 100 mL) i otopina je ozračivana u Rayonet reaktoru s 16 lampi na 300 nm. Otopina je propuhivana argonom 20 minuta prije osvijetljavanja, a također i tijekom osvijetljavanja. Sastav fotosmjese praćen je HPLC analizom. Fotoprodukti su dobiveni u obliku tankih bijelih filmova po stijenkama

tikvice. Iznenađujuće, spojevi **9** i **11** čak ni pri produljenom vremenu ozračivanja (2 h) ne daju tragove bilo kakvog fotoprodukta.

3.4.8.1. Priprava 1-(4-hidroksifenil)-4-(2-metoksi-2-adamantil)naftalena (**56**)

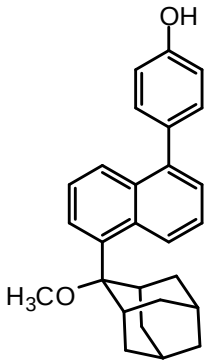


56

Prema općem postupku za preparativnu fotometanolizu opisanom u §3.4.8. Ozračivanje otopine je provedeno kroz 1 h.

1-(4-hidroksifenil)-4-(2-metoksi-2-adamantil)naftalen (**56**): 7 mg (32 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,94 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,92 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,62 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,46-7,32 (m, 4H), 7,30 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,95 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz), 4,88 (s, 1H), 3,15 (br. s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,83 (br. s, 1H), 2,75 (br. d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 2,42 (t, 2H, *J* = 9,7 Hz), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,84-1,66 (m, 4H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,18 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 154,8; 139,7; 136,0; 133,5; 133,3; 131,3; 127,51; 127,50; 126,7; 124,9; 124,8; 124,3; 115,0; 53,3; 48,4; 38,0; 37,4; 36,1; 34,1; 33,6; 32,9; 31,4; 30,8; 27,9; 27,1; 22,0; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3248 (O-H), 3070 (C-H), 3049 (C-H), 2959 (C-H), 2914 (C-H), 2854 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{24}H_{24}O_2$ (−OH) 327,1743, nađeno 327,1743.

3.4.8.2. Priprava 1-(4-hidroksifenil)-5-(2-metoksi-2-adamantil) naftalena (**57**)

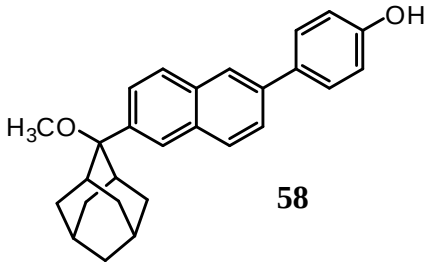


57

Prema općem postupku za preparativnu fotometanolizu opisanom u §3.4.8. Ozračivanje otopine je provedeno kroz 1,5 h.

1-(4-hidroksifenil)-5-(2-metoksi-2-adamantil) naftalen (**57**): 11 mg (54 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,90 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,81 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,60 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,36-729 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz), 6,93 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz), 3,16 (br, s, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,82 (br, s, 1H), 2,75 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 2,40 (d, 2H, *J* = 12 Hz), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 5H), 1,61 (dd, 1H, *J* = 12 i 2,1 Hz), 1,50 (dd, 1H, *J* = 12,9 i 3,0 Hz); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 154,0; 139,5; 136,2; 133,3; 132,7; 131,5; 130,65; 130,59; 127,1; 125,9; 125,6; 125,4; 123,1; 122,9; 114,2; 47,6; 37,2; 36,7; 35,3; 33,4; 32,9; 32,2; 30,7; 27,2; 26,3; 26,1; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3445 (O-H), 3013 (C-H), 3081 (C-H), 3056 (C-H), 2948 (C-H), 2901 (C-H), 2850 (C-H), 2822 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{27}H_{28}O$ ($-e^-$) 384,2084, nađeno 384,2083.

3.4.8.3. Priprava 6-(4-hidroksifenil)-2-(2-metoksi-2-adamantil)naftalena (**58**)

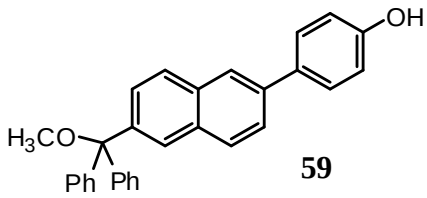


58

Prema općem postupku za preparativnu fotometanolizu opisanom u §3.4.8. Ozračivanje otopine je provedeno kroz 1 h.

6-(4-hidroksifenil)-2-(2-metoksi-2-adamantil)naftalen (**58**): 12 mg (59 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 7,95 (s, 1H), 7,91-7,84 (m, 3H), 7,69 (dd, 1H, *J* = 1,6 i 8,6 Hz), 7,63 (1H, dd, *J* = 1,6 i 8,6 Hz), 7,59 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 6,95 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 2,83 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,40 (s, 1H), 2,37 (s, 1H), 2,13-1,68 (m, 8H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 138,3; 131,6; 128,7; 128,5; 127,9; 126,6; 125,4; 125,2; 124,4; 115,7; 80,1; 48,0; 46,7; 39,2; 37,6; 36,2; 32,8; 27,7; 27,4; 26,8; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3403 (O-H), 3057 (C-H), 3022 (C-H), 2924 (C-H), 2854 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{27}H_{28}O$ (−OH) 384,2084, nađeno 384,2083.

3.4.8.4. Priprava 6-(difenilhidroksimetil)-2-(4-hidroksifenil)naftalena (**59**)

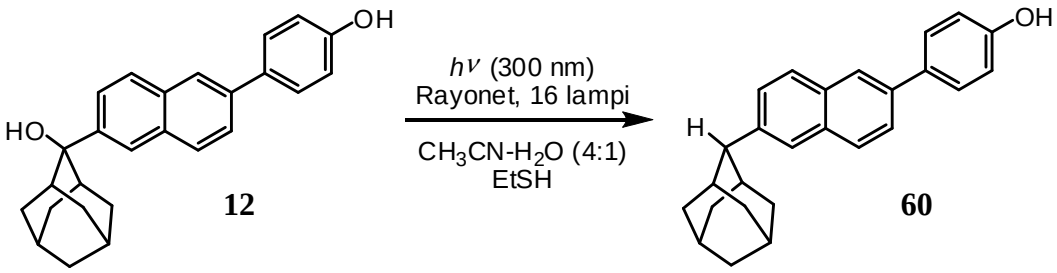


59

Prema općem postupku za preparativnu fotometanolizu opisanom u §3.4.8. Ozračivanje otopine je provedeno kroz 2 h.

6-(difenilhidroksimetil)-2-(4-hidroksifenil)naftalen (**59**): 6 mg (29 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,00 (d, 1H, *J* = 1,1 Hz), 7,93 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,76 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,67 (dd, 1H, *J* = 8,4 i 1,7 Hz), 7,58 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 7,53-7,48 (m, 4H), 7,36-7,26 (m, 7H), 7,17 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 6,93 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz), 3,13 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 155,2; 143,7; 141,4; 138,4; 133,9; 132,6; 131,7; 129,6; 128,9; 128,8; 128,64; 128,62; 128,4; 128,04; 128,03; 127,9; 127,6; 127,5; 127,0; 126,9; 126,4; 125,5; 115,8; 87,3; 52,3; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3379 (O-H), 3056 (C-H), 3028 (C-H), 2858 (C-H), 2926 (C-H); **HRMS (MALDI)** računato za $C_{30}H_{24}O_2$ (−OCH_3) 385,1587, nađeno 385,1582.

3.4.9. Priprava 2-adamantil-6-(4-hidroksifenil)naftalena (**60**)

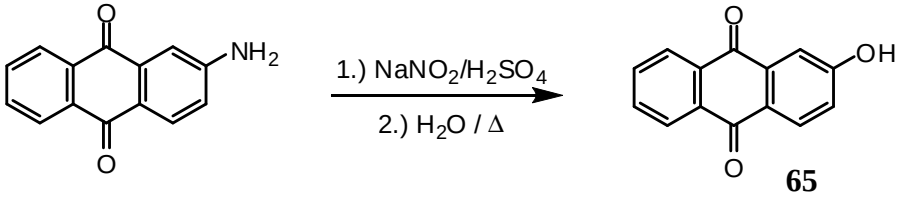


Spoj **12** (20 mg, 0,054 mmol) otopljen je u CH_3CN-H_2O (4:1,100 mL) te je dodan EtSH (3 mL, 39,3 mmol). Otopina je prije i za vrijeme ozračivanja propuhivana argonom, a ozračivana je 1 h u Rayonet reaktoru s 16 lampi od 300 nm. Otapalo je uklonjeno uparavanjem na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen preparativnom tankoslojnom kromatografijom (silikagel, 1000 μm) uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 17 mg (67 %) produkta **60** u obliku bijelog filma po stijenkama tikvice.

2-adamantil-6-(4-hidroksifenil)naftalena (**60**): 17 mg (67 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 7,93 (s, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,66 (dd, 1H, J = 1,5 i 8,5 Hz), 7,60 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 1,5 i 8,5 Hz), 6,93 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,82 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,61 (s, 2H), 2,08-1,99 (m, 5H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,61 (d, 2H, J = 13 Hz); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 128,4; 128,1; 127,6; 125,1; 124,7; 124,4; 115,6; 47,0; 39,1; 37,8; 32,0; 31,1; 28,0; 27,8; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3409 (O-H), 3057 (C-H), 3031 (C-H), 2904 (C-H), 2849 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{26}H_{26}O$ ($-e^-$) 354,1978, nađeno 354,1974.

3.5. Priprava antracenskih derivata

3.5.1. Priprava 2-hidroksiantrakinona (**65**)[135]

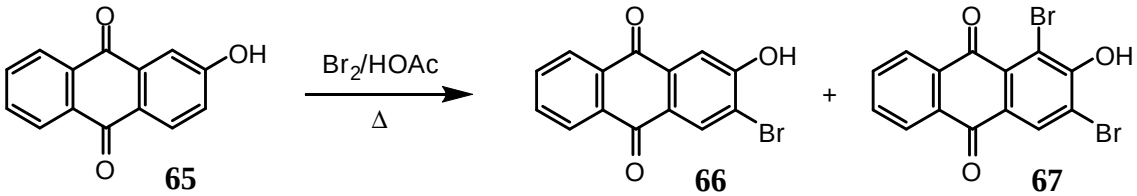


65

Otopini komercijalno dostupnog 2-aminoantrakinona (Sigma-Aldrich, 90 %; 11,1 g, 45 mmol) u konc. H_2SO_4 (130 mL) pri 0 °C dodavan je kruti $NaNO_2$ (3,8 g, 55 mmol) u ukupno 5 obroka kroz 15 min. Reakcijska smjesa je miješana 3,5 h pri sobnoj temperaturi i potom izlivena na led (500 g). Dobivena svijetlosmeđa suspenzija refluksirana je 30 min pri čemu se izdvaja žutosmeđi talog. Krutina je odfiltrirana, isprana vodom i osušena na zraku. Prekristalizacijom iz ledene octene kiseline (150 mL) dobiveno je 9,08 g (90 %) čistog produkta **65** u obliku žutih igličastih kristala. ^{1}H NMR spektri su identični literaturno poznatim.[135]

2-hidroksiantrakinon (**65**): 9,08 g (90 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $(CD_3)_2SO$) δ/ppm: 11,02 (s, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 8,09 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,51 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 8,5 i 2,5 Hz).

3.5.2. Priprava 3-brom-2-hidroksiantrakinona (**66**) i 1,3-dibrom-2-hidroksiantrakinona (**67**)



65 **66** **67**

Sastavljena je aparatura za refluks koja se sastoji od dvogrle tikvice (250 mL), hladila i lijevka za dokapavanje. 2-Hidroksiantrakinon (**65**) (4,54 g, 20,2 mmol) je otopljen u ledenoj octenoj kiselini (50 mL) uz zagrijavanje na uljnoj kupelji. U refluksirajuću otopinu kroz 4 h je dokapavan brom (5 mL, 97,2 mmol) otopljen u ledenoj octenoj kiselini (50 mL). Refluks je nastavljen kroz 16 h. Napredak reakcije praćen je HPLC-om (*vide infra*). Reakcija je prekinuta kad je ustanovljeno da je nastala smjesa spojeva **66** i **67** u omjeru 1:1 (n/n). Reakcijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu i izlivena u vodu (300 mL). Dokapana je

zasićena otopina Na_2SO_3 kako bi se uništio suvišak broma. Žuti talog je odfiltriran, ispran s vodom do neutralne reakcije (test univerzalnim indikatorskim papirom) i potom sušen u evakuiranom eksikatoru iznad KOH. Sirovi produkt sadrži spojeve **66** i **67** u omjeru 1:1 (n/n), koji se mogu odijeliti* kromatografijom na stupcu silikagela CH_2Cl_2/EtOAc/HOAc (760:40:1→720:80:1). Dobiveno je 2,93 g (38 %) čistog bromida **66** i 2,45 g (8,08 mmol, 40 %) čistog dibromida **67**, oba spoja u obliku žutih krutina.

* Pokazalo se da nije potrebno odjeljivati spojeve **66** i **67**, jer u sljedećem koraku (redukciji) u obliku smjese daju isti produkt **70**.

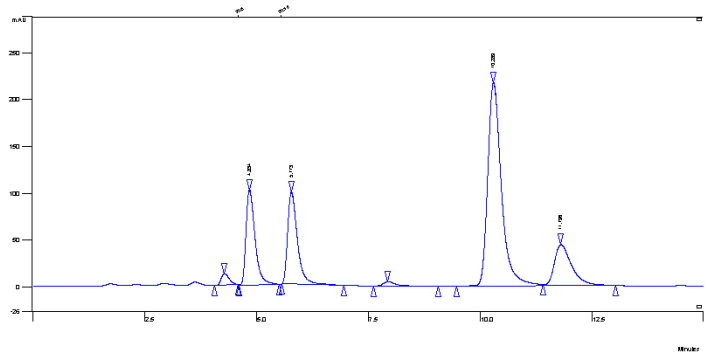
3-Brom-2-hidroksiantrakinon (**66**): 2,93 g (38 %); ***t.t.*** mp 235-245 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 11,97 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17-8,11 (m, 2H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,64 (s, 1H); **^{13}C NMR** (150 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 182,0 (s), 180,3 (s), 159,6 (s), 134,5 (d), 134,2 (d), 134,0 (s), 132,9 (s), 132,8 (s), 132,1 (d), 126,6 (d, 2C), 125,8 (s), 116,6 (s), 112,8 (d); **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3350 (O-H), 1668 (C=O), 1570 (C=O), 1274 (C-H), 719 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{14}H_7BrKO_3^+$ ($-e^-$) 340,9210, nađeno 340,9204.

1,3-Dibrom-2-hidroksiantrakinon (**67**): 2,45 g (40 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 8,34 (s, 1H), 8,18-8,10 (m, 2H), 7,93-7,87 (m,2H); **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1} 3412 (O-H), 3105 (C-H), 3070 (C-H),1672 (C=O).

HPLC metoda analize reakcijske smjese:

Instrument:	Varian Pro Star
Analitička kolona:	Agilent XDB 4,6×50 mm (1,8 μm)
Temperatura kolone:	sobna temperatura (nije termostatirano)
Detektor:	UV (254 nm)
Protok:	0,3 mL/min
Injektirani volumen:	2,5 μL (ručno)
Trajanje analize:	20 min
Mobilna faza:	CH_3OH/(H_2O + 0,5 % HOAc) (7:3, izokratno)
Diluent:	CH_3OH/EtOAc (omjer ~ 10:1)
Koncentracija analita u uzorku:	~1 mg/mL

HPLC kromatogram smjese prikazan je slikom 33, a retencijska vremena pojedinih spojeva tablicom 5.

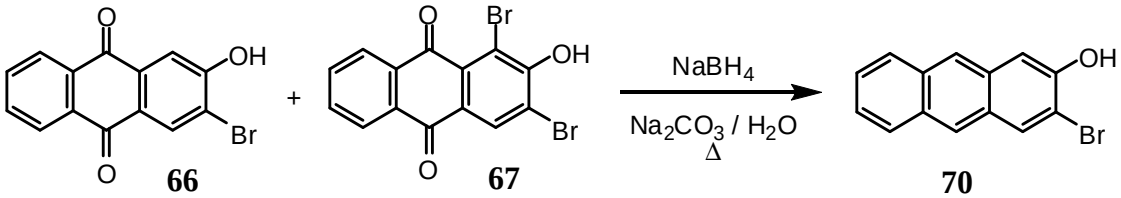


Slika 33. Kromatogram smjese 2-hidroksiantrakinona i njegovih bromiranih derivata.

Tablica 5. Retencijska vremena 2-hidroksiantrakinona (**65**) i njegovih bromiranih derivata.

Spoj	t_R / min
65	5,2
1-brom-2-hidroksiantrakinon	6,2
66	11,4
67	13,3

3.5.3. Priprava 3-brom-2-antrola (**70**)



U Erlenmeyerovoj tikvici (1 L) otopljen je $NaBH_4$ (3,5 g, 52,5 mmol) u vodenoj otopini Na_2CO_3 (1 mol dm^{-3}, 120 mL) i otopina je zagrijana do vrenja. Dodan je izopropanol (15 mL) kako bi se umanjilo inače vrlo intenzivno pjenjenje tijekom reakcije. Smjesa 2-hidroksi-3-bromantrakinona (**66**) i 1,3-dibrom-2-hidroksiantrakinona (**67**) (10 g, *n*/*n* = 1:1, 4,4 g (15 mmol) spoja **66** + 5,6 g (15 mmol) spoja **67**, ukupna množina antrakinona za redukciju je 30 mmol) otopljena je u vodenoj otopini Na_2CO_3 (1 mol dm^{-3}, 120 mL) te je polako ulivena u vrijuću otopinu $NaBH_4$. Reakcijska smjesa je zagrijavana na temperaturi vrenja 15 minuta uz jako miješanje. Ukoliko se zagrijavanje nastavi dulje vrijeme primijećeno je stvaranje veće

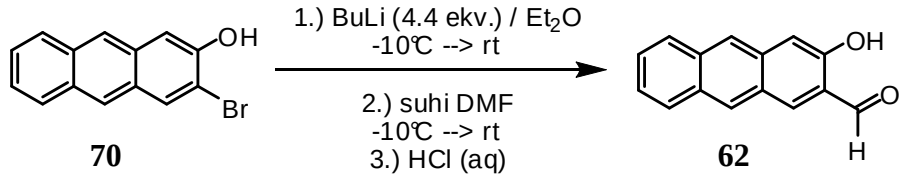
količine 2-antrola, koji je rezultat debrominacije u reduktivnim uvjetima. Reakcija je prekinuta zakiseljavanjem s HCl (3 mol dm^{-3}). Sirovi produkt je otfiltriran, pran vodom do neutralne reakcije i sušen u evakuiranom eksikatoru iznad KOH. Čisti produkt dobiven je pročišćavanjem sirovog produkta kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 7,73 g (95 %) produkta **70** u obliku žute krutine.

3-brom-2-antrol (**70**): 8 g (95 %); ***t.t.*** 225-232 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,48-7,37 (m, 2H), 5,64 (br. s, 1H); **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 150,9 (s), 132,0 (d), 131,7 (s), 131,5 (s), 129,7 (s), 128,0 (d), 127,7 (s), 127,4 (d), 125,7 (d), 125,1 (d), 124,6 (d), 123,1 (d), 114,7 (s), 107,8 (d); **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3512 (O-H); 3049 (C-H); **HRMS-MALDI** izračunato za $C_{14}H_9BrO^+$ ($-e^-$) 271,9831, nađeno 271,9829.

3.5.4. Opći postupak za pripravu različito supstituiranih derivata 3-hidroksimetil-2-antrola i 3-formil-2-antrola

Suspenzija 3-brom-2-antrola (**75**) (1 ekv.) u suhom Et_2O prenesena je u reakcijsku tikvicu i ohlađena na −15 °C (kupelj od leda/CH_3OH/NaCl) u inertnoj i suhoj atmosferi (balon N_2). Narančastoj suspenziji je kroz 15 min dokapavana otopina BuLi (2,5 mol dm^{-3} u heksanima, 4,4 ekv.) pri čemu se boja reakcijske smjese mijenja u smeđu i dolazi do razbistravanja. Reakcijska smjesa zagrijana je na sobnu temperaturu 30 min, pri čemu nastaje smeđa bistra otopina, koja je ponovno ohlađena na −15 °C. U reakcijsku smjesu dokapana je otopina karbonilnog spoja u suhom eteru (4,4 ekv.), pri čemu se boja reakcijske smjese mijenja u svijetliju i pojavljuje se talog. Miješanje na −15 °C je nastavljeno kroz 1 h, a potom preko noći na sobnoj temperaturi. U reakcijsku smjesu polako je dokapana zasićena otopina NH_4Cl (10 mL) i dobivena smjesa ekstrahirana je s etil-acetatom (3×25 mL). Sirovi produkti najbolje se čiste kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens.

3.5.4.1. Priprava 3-hidroksiantracen-2-karbaldehida (**62**)

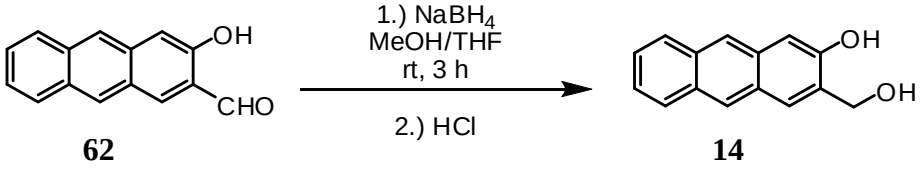


70 **62**

Priprava prema općem postupku opisanom u §3.5.4. Spoj **70** (680 mg, 2,51 mmol) u suhom Et_2O (15 mL), BuLi (2,5 mol dm^{-3} u heksanima, 4,4 mL, 11 mmol), suhi DMF (na molekulskim sitima 4Å, 1,5 mL, 19,4 mmol). Umjesto dodatka zasićene otopine NH_4Cl, kako je navedeno u općem postupku, dodana je HCl (aq, 3 mol dm^{-3}) i miješanje je nastavljeno kroz 16 h pri sobnoj temperaturi. Pri tome se boja mijenja iz crnoljubičaste u intenzivno naračastu. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 468 mg (84 %) aldehida **62** u obliku listićastih kristala intenzivne narančaste boje.

3-hidroksiantracen-2-karbaldehid (**62**): 468 mg (84 %); ***t.t.*** 222-227 °C (lit. 222-232 °C);[172] **^{1}H NMR** ($CDCl_3$, 300 MHz) δ/ppm: 10,13 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,39 (s, 1H); **^{13}C NMR** ($CDCl_3$, 75 MHz) δ/ppm: 196,4; 153,7; 140,6; 134,5; 134,4; 130,5; 129,4; 128,6; 127,6; 127,4; 126,4; 125,1; 124,1; 113,5; 109,9; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3285 (O-H fenol), 3051 (Ar C-H), 2871(C-H ald.), 1682 (C=O), 1452 (Ar C=C), 1167 (C-O).

3.5.4.2. Priprava 3-hidroksimetil-2-antrola (**14**)



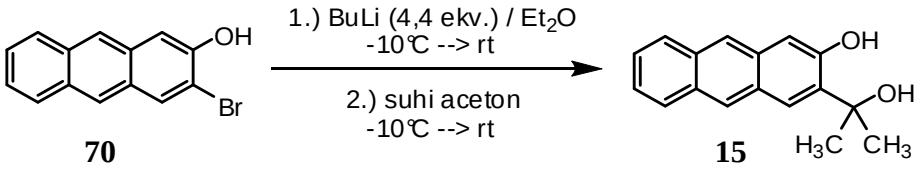
62 **14**

Aldehid **62** (175 mg, 0,71 mmol) je suspendiran u CH_3OH-THF (1:1, 20 mL). Dodan je $NaBH_4$ pod atmosferom dušika i miješanje je nastavljeno pri sobnoj temperaturi kroz 3 h. Kako reakcija napreduje, boja se mijenja u svijetlo-žutu (ostaje suspenzija). Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču, a kruti ostatak suspendiran u HCl (1 mol dm^{-3}, 15 mL) i potom odijeljen filtracijom. Nakon sušenja, talog je opran malom količinom hladnog CH_2Cl_2.

Nakon sušenja dobiveno je 155 mg (98 %) čistog produkta **14** u obliku žućkaste praškaste krutine.

3-hidroksimetil-2-antrol (**14**): 155 mg (98 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 10,0 (br. s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00-7,93 (m+s, 2H+1H), 7,46-7,32 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,70 (br. s, 1H), 4,68 (s, 2H); **^{13}C NMR** (150 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 153,2; 133,7; 132,0; 131,3; 129,4; 128,0; 127,4; 127,3; 125,4; 125,1; 125,0; 123,9; 122,3; 105,9; 58,8; **HRMS-MALDI** računato za $C_{15}H_{12}O_2$ ($-e^-$) 224,0832, nađeno 224,0830.

3.5.4.3. Priprava 3-(1-hidroksi-1-metiletil)-2-antrola (**15**)

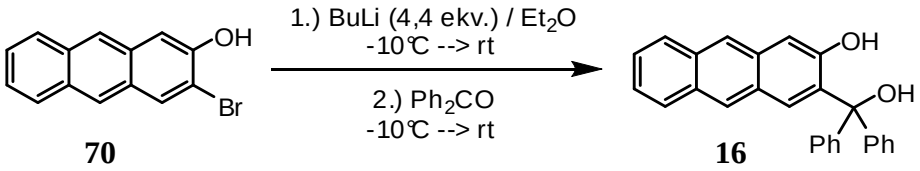


70 **15**

Priprava prema općem postupku opisanom u §3.5.4. Spoj **70** (286 mg, 1 mmol) u suhom Et_2O (10 mL), BuLi (2,5 M u heksanima, 1,2 mL, 3 mmol), svježe predestiliran suhi Me_2CO (0,5 mL, 6,8 mmol). Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 141 mg (56 %) produkta **15** u obliku svijetle žutonarančaste krutine.

3-(1-hidroksi-1-metiletil)-2-antrol (**15**): 141 mg (56 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 10,2 (br, s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (dd, 2H, J = 20 i 8,3 Hz), 7,43-7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 5,79 (br.s, 1H), 1,66 (s, 6H); **^{13}C NMR** (150 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 153,7; 138,6; 132,0; 131,4; 129,5; 128,0; 127,3; 127,2; 125,9; 125,1; 124,6; 123,9; 121,9; 107,8; 72,2; 29,7; **HRMS-MALDI** računato za $C_{17}H_{16}O_2$ ($-e^-$) 252,1141, nađeno 252,1144.

3.5.4.4. Priprava 3-(difenilhidroksimetil)-2-antrola (**16**)

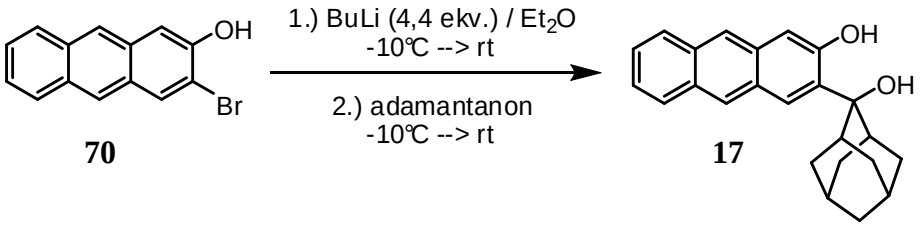


70 **16**

Priprava prema općem postupku opisanom u §3.5.4. Spoj **70** (286 mg, 1 mmol) u suhom Et_2O (10 mL), BuLi (2,5 mol dm^{-3} u heksanima, 1,2 mL, 3 mmol), Ph_2CO (547 mg, 3 mmol) u Et_2O (suh, 4 mL). Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 763 mg (40 %) produkta **16** u obliku svijetle žutonarančaste krutine.

3-(difenilhidroksimetil)-2-antrol (**16**): 763 mg (40 %); ***t.t.*** 199-200 °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 10,22 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,95 (t, 2H, J = 7 Hz), 7,44-7,24 (m, 14 H), 6,70 (s, 1H); **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 153,5; 145,9; 145,7; 136,5; 132,1; 131,8; 129,8; 128,6; 128,1; 128,0; 127,7; 127,6; 127,3; 127,1; 126,7; 126,6; 126,4; 126,2; 125,6; 124,2; 122,3; 108,5; 81,6; 74,2; 54,9; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3367 (O-H), 3051 (C-H), 3024 (C-H), 1447 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{27}H_{19}O^+$ ($-OH^-$) 359,1430, nađeno 359,1433.

3.5.4.5. Priprava 3-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-antrola (**17**)



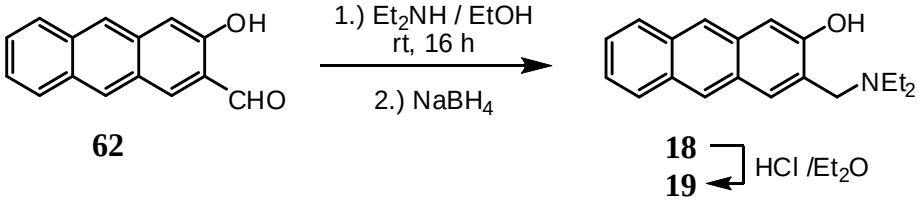
70 **17**

Priprava prema općem postupku opisanom u §3.5.4. Spoj **70** (250 mg, 0,92 mmol) u suhom Et_2O (8 mL), BuLi (2,5 mol dm^{-3} u heksanima, 1,1 mL, 2,77 mmol), adamantanon (416 mg, 2,77 mmol) u Et_2O (suh, 4 mL). Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2/heksan (2:1 → 1:0) kao eluens. Dobiveno je 219 mg (69 %) produkta **17** u obliku žutonarančaste krutine.

3-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-antrol (**17**): 219 mg (69 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 9,89 (br. s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 7,46-7,33 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,15 (br. S, 1H), 2,80 (br. s, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,39 (s, 1H), 2,08-1,73 (m, 6H), 1,71 (s, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,00 (s, 1H); **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 154,7 (d), 135,2 (d), 131,61 (d), 131,58 (d), 129,5 (d), 128,0 (s), 127,3 (s), 127,1 (d), 127,0 (d), 126,3 (s), 125,3 (s), 123,9 (s), 121,8 (s), 108,5 (s), 75,9 (s), 46,3 (s), 38,4 (d), 37,6 (d),

35,5 (d), 34,9 (d), 34,8 (s), 32,7 (d), 26,8 (s), 26,4 (s); **HRMS-MALDI** računato za $C_{24}H_{24}O_2$ ($-OH^-$) 327,1743, nađeno 327,1743.

3.5.5. Priprava 3-[(dietilamino)metil]-2-antrola (**18**)



62 **18** **19**

Aldehid **62** (120 mg, 0,54 mmol) je suspendiran u otopini Et_2NH (φ = 35 %) u suhom etanolu ($V_{otopine}$ = 10 mL). Suspenzija je miješana 16 h pri sobnoj temperaturi u atmosferi N_2. Dodan je $NaBH_4$ (100 mg, 2,64 mmol) pri čemu dolazi do intenzivnog pjenjenja i razbistravanja suspenzije. Nakon 4 h miješanja pri sobnoj temperaturi, bistra narančasta otopina uparena je na rotacijskom uparivaču (zaštićeno od svjetla). Dodana je voda (50 mL) i produkt ekstrahiran s CH_2Cl_2 (4×25 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom $MgSO_4$, profiltrirani i upareni pri čemu je dobiveno 139 mg (93 %) amina **18** u obliku narančaste krutine.

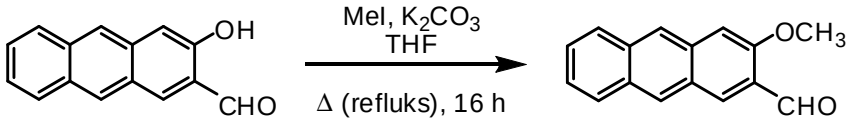
3-[(dietilamino)metil]-2-antrol (**18**): 139 mg (93 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (d, 2H, *J* = 9,3 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,22 (s, 2H), 2,80 (q, 4H, *J* = 7,0 Hz), 1,27 (t, 6H, *J* = 7,0 Hz); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 132,7 (s), 132,0 (s), 130,0 (s), 128,0 (d), 127,52 (d), 127,49 (s), 127,3 (d), 125,6 (d), 125,1 (d), 124,0 (d), 123,3 (d), 108,5 (d), 53,8 (t), 46,3 (t), 14,7 (q); **HRMS-MALDI** računato za $C_{19}H_{21}NO$ ($-e^-$) 279,1618, nađeno 279,1612.

3.5.6. Priprava 3-[(dietilamino)metil]-2-antrol-hidroklorida (**19**)

Zbog loše topljivosti amina **18** u Et_2O, taloženje je provedeno u CH_2Cl_2. Amin **18** (15 mg, 0,05 mmol) otopljen je u CH_2Cl_2 (2 mL) te je uz miješanje dokapana otopina HCl u Et_2O pri čemu je došlo do taloženja produkta. Dodano je još Et_2O (5 mL) da bi taloženje bilo potpunije. Otopina iznad taloga je oddekantirana, a talog ispran s Et_2O (3×2 mL). Dobiveno je 12 mg (71 %) produkta **19** u obliku praha svijetle sivosmeđe boje.

3-[(dietilamino)metil]-2-antrol-hidroklorid (**19**): 12 mg (71 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08-7,95 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 4,28 (s, 2H), 2,95-2,86 (q, 4H, J = 7,2 Hz), 1,18 (t, 6H, J = 7,2 Hz); **^{1}H NMR** (75 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 153,5 (s), 133,11 (s), 133,08 (s), 131,8 (d), 130,1 (s), 128,7 (d), 127,9 (d), 127,1 (s), 126,8 (d), 126,3 (d), 124,9 (d), 123,8 (s), 123,3 (d), 107,3 (d), 55,5 (t), 45,7 (t), 11,3 (q); **HRMS-MALDI** računato za $C_{19}H_{21}NO$ ($-e^-$) 279,1618, nađeno 279,1619.

3.5.7. Priprava 3-metoksiantracen-2-karbaldehida (**62Me**)

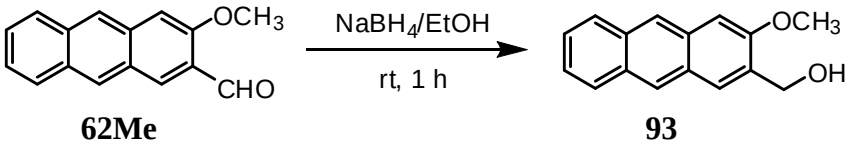


62 **62Me**

Aldehid **62** (100 mg, 0,45 mmol), K_2CO_3 (200 mg, 1,45 mmol) i MeI (100 μL, 1,61 mmol) pomiješani su u suhom THF-u (10 mL) i reakcijska smjesa refluksirana je 16 h. Otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču, a kruti ostatak (narančasta krutina) ekstrahiran s CH_2Cl_2 (3×15 mL). Nakon filtracije, spojeni organski ekstrakti su upareni i sirovi produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 64 mg (60 %) produkta **62Me** u obliku žute kristalinične krutine.

3-metoksiantracen-2-karbaldehid (**62Me**): 64 mg (60 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 10,6 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99-7,88 (m, 2H), 7,53-7,38 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 4,04 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 190,0; 156,1; 134,0; 133,7; 132,6; 130,7; 129,6; 128,4; 127,4; 126,9; 126,6; 124,9; 124,0; 104,3; 55,4.

3.5.8. Priprava 3-hidroksimetil-2-metoksiantracena (**93**)



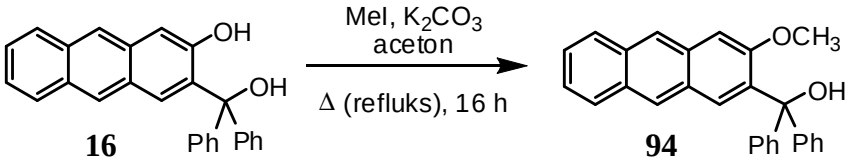
62Me **93**

Aldehid **62Me** (50 mg, 0,21 mmol) je suspendiran u EtOH (10 mL). U atmosferi N_2 dodan je $NaBH_4$ (20 mg, 0,53 mmol) pri čemu se žuta suspenzija razbistrila, a boja je prešla u svijetložućkastu. Reakcijska smjesa je miješana 1 h pri sobnoj temperaturi. Otapalo je

upareno na rotacijskom uparivaču i dobiveni kruti ostatak suspendiran u vodi (15 mL). Produkt je ekstrahiran s CH_2Cl_2 (5×15 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom $MgSO_4$, profiltrirani i upareni. Dobiveno je 42 mg (84 %) produkta **93** u obliku žućkastobijele krutine.

3-hidroksimetil-2-metoksiantracen (**93**): 42 mg (84 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,94 (t, 2H, J = 9,4 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,99 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 155,7; 132,2; 132,0; 131,6; 130,5; 128,1; 127,9; 127,5; 126,1; 125,4; 124,4; 123,8; 103,5; 62,5; 55,3; **HRMS-MALDI** računato za $C_{16}H_{14}O$ ($-e^-$) 238,0988, nađeno 238,0981.

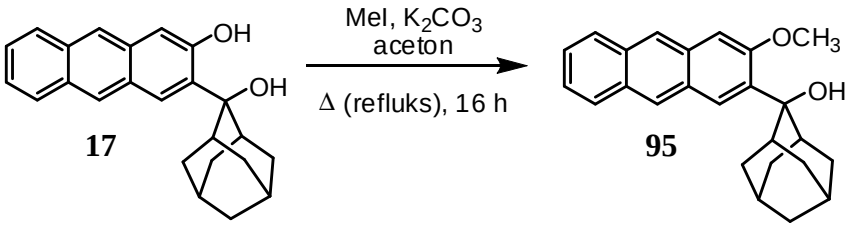
3.5.9. Priprava 3-(difenilmetil)-2-metoksiantracena (**94**)



Spoj **16** (18 mg, 48 mmol) je otopljen u acetonu (8 mL) i dodan je K_2CO_3 (50 mg, 362 μmol). Dobivena suspenzija zagrijana je do vrenja što rezultira promjenom boje iz blijedožute u žutu. Rekacijska smjesa je ohlađena na sobnu temperaturu te je dodan MeI (50 μL, 803 μmol) i miješanje je nastavljeno pri sobnoj temperaturi kroz 5 h, pri čemu se boja ponovno mijenja u blijedožutu, što indicira da je reakcija gotova (potvrđeno TLC analizom). Reakcijska smjesa profiltrirana je i otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 11 mg (64 %) produkta **94** u obliku žućkaste krutine.

3-(difenilmetil)-2-metoksiantracen (**94**): (11 mg, 64 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 11H), 7,11 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,79 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm 155,9 (s), 146,3 (s), 136,8 (s), 132,3 (s), 131,8 (s), 130,7 (s), 130,1 (d), 128,1 (d), 128,0 (d), 127,8 (d), 127,7 (d), 127,5 (d), 127,3 (s), 127,0 (d), 125,6 (d), 124,6 (d), 123,5 (d), 105,7 (d), 82,1 (s), 55,6 (q); **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3448 (O-H), 2920 (C-H), 2851 (C-H), 1458 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{28}H_{22}O_2$ ($-e^-$) 390,1614, nađeno 390,1624.

3.5.10. Priprava 3-(2-hidroksiadamantantan-2-il)-2-metoksiantracena (**95**)



17 **95**

Spoj **17** (20 mg, 0,058 mmol) je otopljen u acetonu (10 mL) i dodan je K_2CO_3 (138 mg, 1 mmol). Dobivena suspenzija zagrijana je do vrenja što rezultira promjenom boje iz blijedožute u žutu. Rekacijska smjesa ohlađena je na sobnu temperaturu te je dodan MeI (50 μL, 0,8 mmol) i miješanje je nastavljeno pri sobnoj temperaturi kroz 5 h, pri čemu se boja ponovno mijenja u blijedožutu, što indicira da je reakcija gotova (potvrđeno TLC analizom). Reakcijska smjesa profiltrirana je i otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2-heksan (1:1→1:0) kao eluens. Dobiveno je 18 mg (86 %) produkta **95** u obliku žućkaste krutine.

3-(2-hidroksiadamantantan-2-il)-2-metoksiantracena (**95**): 18 mg (86 %); ***t.t.*** °C; **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99-7,89 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,03-1,64 (m, 10H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{25}H_{26}O_2$ ($-e^-$) 358,1927, nađeno 358,1916.

3.5.11. Opći postupak za preparativnu fotometanolizu

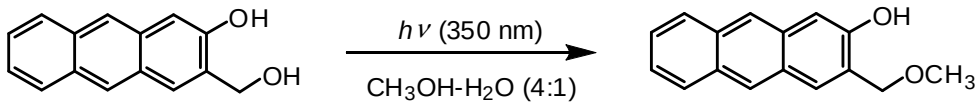
Spoj (15 mg) je otopljen u metanolu (80 mL), dodana je voda (20 mL) te je tako dobivena otopina propuhana argonom (20 min) u posudi (cijevi) za fotolizu. Posuda je opskrbljena vodenim hladilom kako bi se izbjegle neželjene termičke reakcije. Fotoliza je rađena u Rayonet reaktoru uz 12 lampi (350 nm). Reakcija je praćena HPLC-om i kad je konverzija dostigla zadovoljavajuću razinu (>80 %) ozračivanje je prekinuto te je otapalo upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkti pročišćeni su preparativnom kromatografijom na kratkom stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens. Fotoprodukti su dobiveni u obliku tankih žućkastih filmova na stijenkama tikvice i okarakterizirani su ^{1}H i ^{13}C NMR spektroskopijom.

HPLC metoda praćenja reakcije:

Instrument:	Varian Pro Star
Analitička kolona:	Agilent XDB 4,6×50 mm, 1,8 µm
Temperatura kolone:	sobna (~ 25 °C)
Detektor:	UV (254 nm)
Protok:	0,7 mL / min
Injektirani volumen:	2,5-10 µL (ručno)
Trajanje analize:	2,2 - 5 min
Mobilna faza:	**A** - H_2O + 0,5 % HOAc
	B - MeOH/H_2O (1:1)
	C - MeOH
Diluent:	MeOH-H_2O (od 1:0 do 4:1, ovisno o topljivosti)
Koncentracija analita u uzorku:	~ 0,05 mg/mL

U kromatogramu se prvi pojavljuje polarniji nemetilirani spoj (početni spoj), a zatim pri nešto većem retencijskom vremenu metilirani spoj (fotoprodukt). Za sve spojeve odvojenost signala reaktanta i produkta u kromatogramu je dobra, do bazne linije ili bolje od toga.

3.5.11.1. Priprava 3-metoksimetil-2-antrola (**71**)



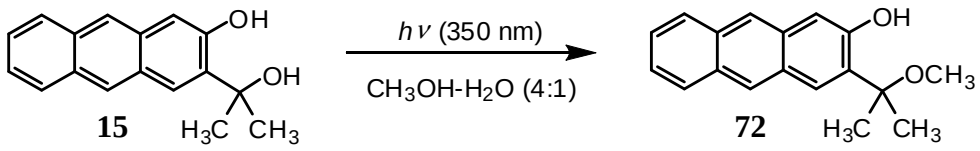
14 **71**

Prema općem postupku za preparativnu fotometanolizu, opisanom u §3.5.11. Produkt je izoliran u kvantitativnom iskorištenju nakon 15 min ozračivanja kao blijedožućkasti film po stijenkama tikvice. Pročišćavanje fotoprodukta nije bilo potrebno.

3-metoksimetil-2-antrol (**71**): 13 mg (80 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,50 (s, 3H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 153,5 (s), 132,8 (s), 132,2 (s), 130,3

(s), 128,2 (d), 128,0 (d), 127,7 (d), 126,2 (s), 126,1 (d), 125,5 (d), 124,4 (d), 123,8 (d), 109,3 (d), 74,2 (t), 58,2 (q).

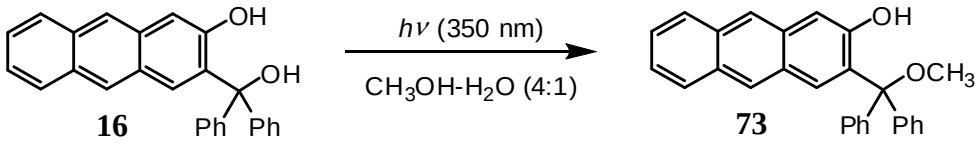
3.5.11.2. Priprava 3-(1-metil-1-metoksietil)-2-antrola (**72**)



Prema općem postupku za preparativnu fotometanolizu, opisanom u §3.5.11. Nakon 60 min ozračivanje je prekinuto. Fotoprodukt je pročišćen kromatografijom na kratkom stupcu silikagela (4×1 cm) uz CH_2Cl_2 kao eluens. Izolirano je 13 mg (82 %) spoja **72** u obliku blijedožućkastog filma po stijenkama tikvice.

3-(1-metil-1-metoksietil)-2-antrol (**72**): 13 mg (82 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,91 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,92 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,77 (s, 6H); **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 153,6 (s), 132,63 (s), 132,57 (s), 132,3 (s), 130,2 (s), 128,1 (d), 127,6 (d), 127,5 (s), 126,5 (d), 126,2 (d), 125,4 (d), 124,2 (d), 123,2 (d), 109,5 (d), 80,2 (s), 51,1 (q), 26,5 (q).

3.5.11.3. Priprava 3-(difenilmetoksimetil)-2-antrola (**73**)

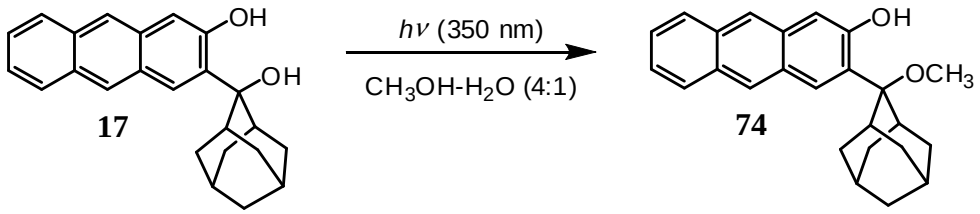


Prema općem postupku za preparativnu fotometanolizu, opisanom u §3.5.11. Nakon 90 min ozračivanje je prekinuto. Fotoprodukt je pročišćen kromatografijom na kratkom stupcu silikagela (4×1 cm). Izolirano je 13 mg (84 %) spoja **73** u obliku blijedožućkastog filma po stijenkama tikvice.

3-(difenilmetoksimetil)-2-antrol (**73**): 13 mg (84 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,68 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,68 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 4H), 7,41-7,31 (m, 8H), 3,35 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 153,9 (s), 140,6 (s), 132,6 (s), 132,4 (s), 132,1 (s), 130,5 (d), 129,0 (d), 128,1 (d),

128,0 (d), 127,9 (d), 127,5 (d), 126,9 (s), 126,7 (d), 125,5 (d), 124,2 (d), 123,0 (d), 110,1 (d), 53,1 (q); **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3421 (O-H), 3055 (C-H), 2970 (C-H), 2924 (C-H), 2953 (C-H), 1448 (C-H); **HRMS-MALDI** računato za $C_{27}H_{20}O$ ($-e^-$) 360,1509, nađeno 360,1506.

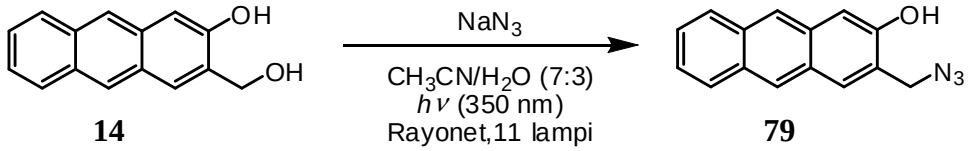
3.5.11.4. Priprava 3-(2-metoksi-2-adamantantil)-2-antrola (**74**)



Prema općem postupku za preparativnu fotometanolizu, opisanom u §3.5.11. Nakon 25 min ozračivanje je prekinuto. Fotoprodukt je pročišćen kromatografijom na kratkom stupcu silikagela (4×1 cm). Izolirano je 10 mg (64 %) spoja **74** u obliku blijedožućkastog filma po stijenkama tikvice.

3-(2-metoksi-2-adamantantil)-2-antrol (**74**): 10 mg (64 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,37 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,91 (t, 2H, J = 7,9 Hz), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,58 (t, 2H, J = 13 Hz), 2,26 (d, 1H, J = 13 Hz), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,85 (s, 1H), 1,79-1,70 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,39 (d, 1H, J = 13 Hz); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 153,6 (s), 132,3 (s), 130,2 (s), 130,1 (s), 129,9 (d), 128,1 (d), 127,5 (d), 127,2 (s), 126,3 (d), 125,4 (d), 124,2 (d), 123,1 (d), 110,2 (d), 84,0 (s), 48,8 (q), 37,7 (t), 36,4 (t), 35,5 (d), 34,2 (t), 33,2 (t), 32,5 (t), 30,8 (d), 27,2 (d), 26,8 (d).

3.5.12. Priprava 3-azidometil-2-antrola (**79**)

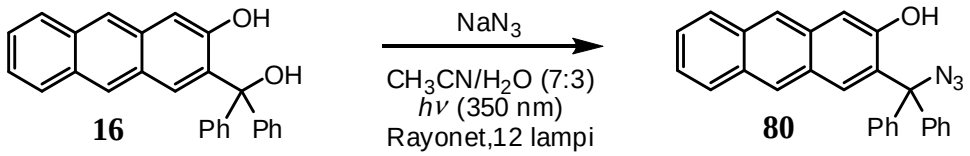


U cijev za fotolizu ulivena je otopina antracena **14** (24 mg, 0,110 mmol) u acetonitrilu (70 mL) i dodana je otopina NaN_3 (1 g, 15 mmol) u vodi (30 mL). Kod dodatka otopine NaN_3 boja se mijenja u žutu, vjerojatno zbog deprotoniranja antrolne OH skupine (zbog hidrolize azida otopina je lužnata). Otopina je ozračivana u Rayonet reaktoru s 11 lampi na 350 nm

ukupno 30 min. Prije i tijekom ozračivanja otopina je propuhivana argonom. Tijekom ozračivanja otopina je hlađena vodenim hladilom (hladni prst). Nakon ozračivanja reakcijska smjesa izlivena je u vodu (150 mL) i ekstrahirana s Et_2O (3×20 mL). Spojeni organski ekstrakti prani su vodom (2×100 mL). Organska faza sušena je nad bezvodnim $MgSO_4$, profiltrirana i otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela (10×1 cm) uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 8 mg (30 %) produkta **79** u obliku žućkastog filma po stijenkama tikvice. Izolirano je i 5 mg početnog spoja (21 %).

3-azidometil-2-antrol (**79**): 8 mg (30 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, aceton-d_6) δ/ppm: 9,30 (br. s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 3H), 4,64 (s, 2H); **^{13}C NMR** (150 MHz, aceton-d_6) δ/ppm: 155,0; 141,27; 141,25; 135,52; 135,46; 131,6; 130,7; 129,7; 128,6; 128,4; 127,6; 126,0; 125,2; 124,8; 110,1; **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}:3440, 2958, 2925, 2854, 1639, 1462, 1379, 892.

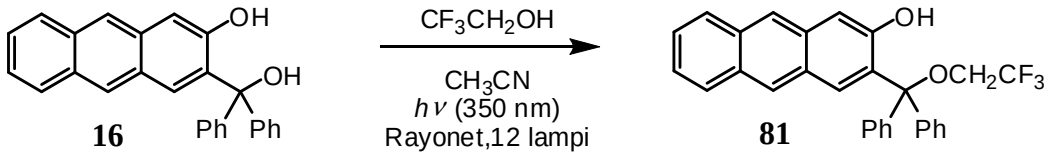
3.5.13. Priprava 3-(azidodifenilmetil)-2-antrola (**80**)



U cijev za fotolizu ulivena je otopina spoja **16** (15 mg, 40 μmol) u acetonitrilu (70 mL) i dodana je otopina NaN_3 (1 g, 15 mmol) u vodi (30 mL). Kod dodatka otopine NaN_3 boja se mijenja u žutu, vjerojatno zbog deprotoniranja antrolne OH skupine (zbog hidrolize azida otopina je lužnata). Otopina je ozračivana u Rayonet reaktoru s 12 lampi na 350 nm ukupno 2 h. Prije i tijekom ozračivanja otopina je propuhivana argonom. Tijekom ozračivanja otopina je hlađena vodenim hladilom (hladni prst). Nakon ozračivanja reakcijska smjesa izlivena je u vodu (150 mL) i ekstrahirana s Et_2O (3×20 mL). Spojeni organski ekstrakti su prani s vodom (2×100 mL), odijeljeni i sušeni nad bezvodnim $MgSO_4$, profiltrirani i otapalo je uklonjeno na rotacijskom uparivaču. Sirovi produkt pročišćen je kromatografijom na stupcu silikagela (10×1 cm) uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 6 mg (38 %) čistog produkta **80** u obliku žućkastog filma po stijenkama tikvice.

3-(azidodifenilmetil)-2-antrola (**80**): 6 mg (38 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8.23 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,86 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44-7,41 (m, 8H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (m, 4H), 6,92 (s, 1H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 152,4 (s), 140,9 (s), 132,54 (s), 132,46 (s), 131,4 (s), 130,9 (d), 130,4 (s), 128,6 (d), 128,4 (d), 128,3 (d), 128,2 (d), 128,1 (d), 127,6 (d), 127,1 (d), 126,8 (s), 125,6 (d), 124,5 (d) 123,2 (d), 111,3 (d), 29,6 (s); **IR** (KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3421 (O-H), 3057 (C-H), 2924 (C-H), 2853 (C-H), 2104 (N≡N); **HRMS-MALDI** računato za $C_{27}H_{19}N_3O$ ($-HN_3-e^-$) 360,1508, nađeno 360,1523.

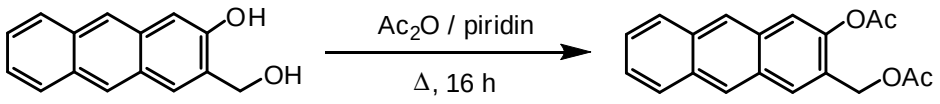
3.5.14. Priprava 3-(difenil(2,2,2-trifluoretoksi)metil)-2-antrola (**81**)



U fotokemijski reaktor ulivena je otopina spoja **16** (13 mg, 35 μmol) u acetonitrilu (90 mL) i dodan je 2,2,2-trifluoretanol (TFE) (10 mL). Otopina je ozračivana u Rayonet reaktoru s 12 lampi (350 nm) ukupno 30 min. Prije i tijekom ozračivanja otopina je propuhivana argonom. Tijekom ozračivanja otopina je hlađena vodenim hladilom (hladni prst). Nakon ozračivanja otapalo je uklonjeno na rotacijskom uparivaču te je dobiveni sirovi produkt pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela (10×1 cm) uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 6 mg (37 %) produkta **81** u obliku tankog žućkastog filma na stijenkama tikvice.

3-(difenil(2,2,2-trifluoretoksi)metil)-2-antrola (**81**): 6 mg (37 %); **^{1}H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,22 (2s, 2H), 7,92 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,87 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 4H), 7,43-7,35 (m, 9H), 3,77 (q, 2H, $^3J_{H,F}$ = 8,1 Hz); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 152,9 (s), 139,7 (s), 132,64 (s), 132,58 (s), 132,4 (s), 130,9 (d), 130,4 (s), 128,6 (d), 128,5 (d), 128,3 (d), 128,1 (d), 127,6 (d),127,0 (d), 126,9 (s), 125,8 (d), 125,5 (q, $^1J_{C,F}$ = 251 Hz), 124,5 (d), 123,2 (d), 111,0 (d), 62,7 (q, $^3J_{C,H}$ = 34 Hz), 29,6 (s); **IR (**KBr) $\tilde{\nu}$/cm^{-1}: 3435 (O-H), 3059 (C-H), 2924 (C-H), 2953 (C-H), 1281 (C-F), 1165 (C-F); **HRMS-MALDI** računato za $C_{29}H_{24}F_3O_2$ ($-CF_3CH_2OH-e^-$) 360,1508, nađeno 360,1504.

3.5.15. Priprava 3-(acetoksimetil)-2-acetoksiantracena (**85**)

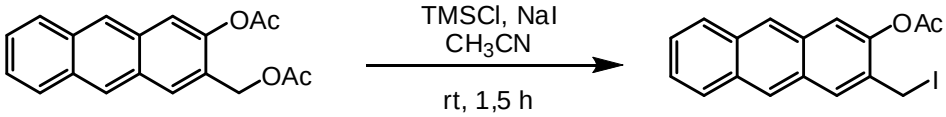


14 **85**

Spoj **14** (30 mg, 0,13 mmol) otopljen je u acetanhidridu (5 mL) i dodan je piridin (1 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je 4 h, nakon čega je otapalo upareno uz vakuum. Sirovi produkt pročišćen je filtracijom kroz kratki stupac silikagela (5×0,5 cm) uz CH_2Cl_2 kao eluens. Dobiveno je 38 mg (95 %) produkta **85** u obliku žute krutine.

3-(acetoksimetil)-2-acetoksiantracen (**85**): 38 mg (95 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,44 (s,1H), 8,37 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (q, 2H, J = 8,0 Hz), 7,73 (s, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

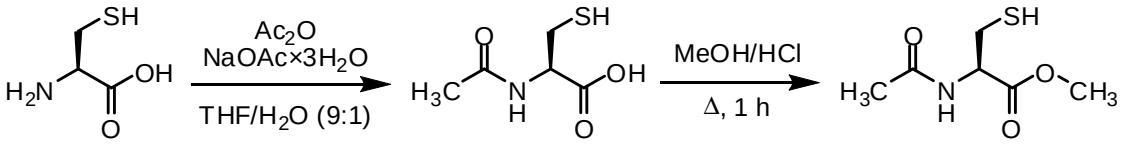
3.5.16. Priprava 3-jodmetil-2-acetoksiantracena (**86**)



85 **86**

Diacetat **85** (31 mg, 0,1 mmol) je otopljen u suhom CH_3CN (4 mL) i dodan je NaI (30 mg, 0,2 mmol). U inertnoj atmosferi dodan je TMSCl (30 μL, 0,24 mmol) i otopina je zagrijana do refluksa. Nakon 1,5 h TLC analizom je utvrđeno da nema više početnog spoja **85** i da je nastao produkt **86**. Reakcijska smjesa izlivena je na HCl (aq, 0,3 mol dm^{-3}, 30 mL) u lijevku za odjeljivanje i ekstrahirana s CH_2Cl_2 (3×15 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom Na_2SO_4, profiltrirani i upareni. Sirovi produkt je pročišćen je filtracijom kroz kratki stupac silikagela uz heksan/Et_2O (1:1) kao eluens. Dobiveno je 31 mg (82 %) produkta **86** u obliku žute krutine. Utvrđeno je da se **86** brzo raspada stajanjem, a pogotovo ukoliko je izložen svjetlu pa nije potpuno pročišćen i okarakteriziran, već je odmah upotrijebljen u sljedećem reakcijskom stupnju (opisano u §3.5.18).

3.5.17. Priprava (*R*)-metil-*N*-acetamidocisteinata (**82**)

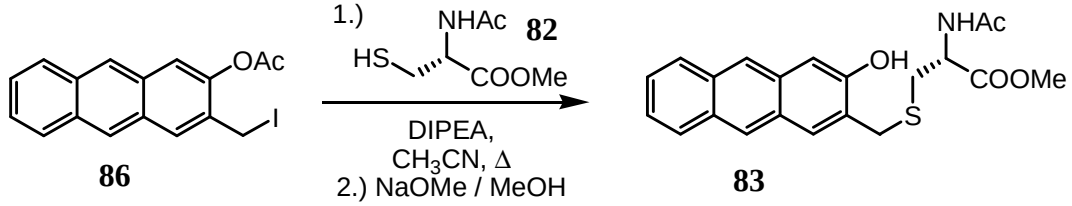


84 **82**

L-Cistein-hidroklorid-hidrat (5,07 g, 20 mmol) suspendiran je u smjesi THF/H_2O (9:1, 10 mL) i dodan mu je NaOAc×3H_2O (5,44 g, 40 mmol) te mu je uz snažno miješanje kroz 1 h dodavana otopina Ac_2O u THF/H_2O (9:1, 3 mL). Reakcijska smjesa miješana je 16 h pri sobnoj temperaturi i u inertnoj atmosferi (N_2), nakon toga još 4 h na refluksu. Ohlađenoj reakcijskoj smjesi dodana je konc. HCl (2 mL) i nakon toga 50 mL THF, pri čemu istaloži NaCl. Suspenzija je profiltrirana, filtrat je uparen pri čemu je dobiveno žućkasto ulje. Dodan je metanol (40 mL) i zasićena otopina HCl u MeOH (5 mL) te je smjesa refluksirana 1 h. Nakon otparavanja otapala dobiven je žućkasti produkt koji je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2/EtOAc kao eluens. Dobiveno je 2,13 g (60 %) produkta **82** u obliku bezbojnog ulja koje stajanjem prelazi u bijelu kristaliničnu krutinu. NMR karakterizacija odgovara literaturno poznatoj.[136]

(*R*)-metil-*N*-acetamidocisteinat (**82**): 2,13 g (60 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 6,38 (br, s, 1H), 4,88-4,71 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,02 (ddd, 2H, J = 8,9, 4,0 i 1,0 Hz), 2,07 (s, 3H), 1,34 (t, 1H, J = 8,9 Hz).

3.5.18. Priprava (*R*)-metil-*N*-acetamido-*S*-((2-hidroksiantracen-3-il)metil)cisteinata (**83**)



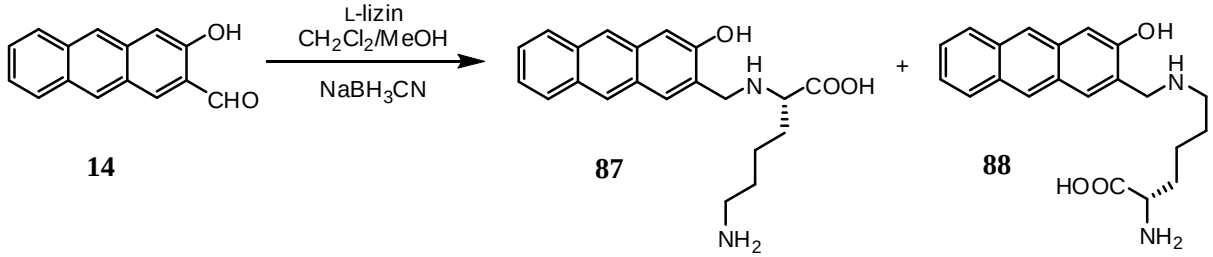
86 **83**

Zaštićeni cistein **82** (20 mg, 0,11 mmol) je otopljen u CH_3CN (3 mL) u inertnoj atmosferi (N_2) i dodana mu je DIPEA (30 μL, 0,17 mmol). Uz miješanje je dokapana otopina spoja **86** u CH_3CN (2 mL). Otopina je grijana na temperaturi refluksa 2 h, nakon čega je izlivena na HOAc (aq, 2 %, 30 mL) u lijevku za odjeljivanje. Provedena je ekstrakcija s Et_2O (3×20 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom Na_2SO_4, profiltrirani i otapalo je

uklonjeno na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens i odmah je upotrijebljen u sljedećoj reakciji, uklanjanju acetilne skupine s antrolne OH skupine. Otopina izoliranog spoja dokapana je pri sobnoj temperaturi uz miješanje u otopinu NaOMe u suhom MeOH (0,4 mol dm^{-3}), pri čemu nastaje intenzivna žuta boja koja indicira da je reakcija trenutno gotova. Miješanje je nastavljeno 15 min pri sobnoj temperaturi pod atmosferom N_2. Reakcijska smjesa izlivena je na HOAc (aq, 10 %, 25 mL) u lijevku za odjeljivanje. Provedena je ekstrakcija s Et_2O (3×20 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na bezvodnom Na_2SO_4, profiltrirani i otapalo je uklonjeno na rotacijskom uparivaču. Produkt je pročišćen kromatografijom na stupcu silikagela uz Et_2O kao eluens. Dobiveno je 8 mg (21 % za 3 stupnja) čistog produkta **83** u obliku žućkaste krutine.

(*R*)-metil-*N*-acetamido-*S*-((2-hidroksiantracen-3-il)metil)cisteinat (**83**): 8 mg (21 % za 3 stupnja); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,73 (br. s, 1H), 6,29 (br. d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,93-4,88 (m, 1H), 4,07-3,96 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,05 (dd, 1H, *J* = 14 i 4,9 Hz), 2,90 (dd, 1H, *J* = 14 i 6 Hz), 2,00 (s, 3H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 171,2 (s), 170,3 (s),152,0 (s), 132,3 (s), 132,1 (s),130,4 (s), 130,0 (d), 129,1 (d), 127,9 (s), 127,5 (d), 126,6 (s), 125,9 (d), 125,5 (d), 124,5 (d), 123,5 (d), 109,8 (d), 52,7 (d), 51,6 (q), 33,7 (t), 32,8 (t), 23,0 (q); **ESI-MS** (−) način**:** *m/z* 382,1 [M−H^+], 239,0 [M−$C_6H_{10}NO_3$]$^-$; (+) način: *m/z* 406,1 [M+Na^+], 384,1 [M+H^+].

3.5.19. Priprava smjese (*S*)-N_α-((2-hidroksi-3-antracenil)metil)lizina (**87**) i (*S*)-N_ε-((2-hidroksi-3-antracenil)metil)lizina (**88**)



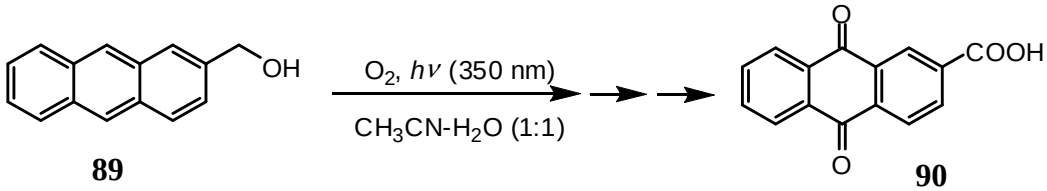
14 **87** **88**

Aldehid **14** (50 mg, 0,225 mmol) i L-lizin (33 mg, 0,225 mmol) su suspendirani u smjesi MeOH-CH_2Cl_2 (1:1, 30 mL) i reakcijska smjesa je miješana 4 h. Dodan je $NaBH_3CN$ (29 mg, 0,45 mmol) i miješanje je nastavljeno preko noći. Otapalo je upareno na rotacijskom

uparivaču. Ostaci anorganskih soli prani su vodom. Utvrđeno je da su produkti **87** i **88** netopljivi u cijelom nizu otapala pa nije bilo moguće njihovo odvajanje, niti snimanje NMR spektara. Okarakterizirani su ESI-MS-om.

ESI-MS (+) način: *m/z* računato za $[M+H^+]$ 353,2, nađeno 353,3, računato za $[M-C_6H_{13}N_2O_2]$ 207,1, nađeno 207,2.

3.5.20. Priprava antrakinon-2-karboksilne kiseline (**90**)

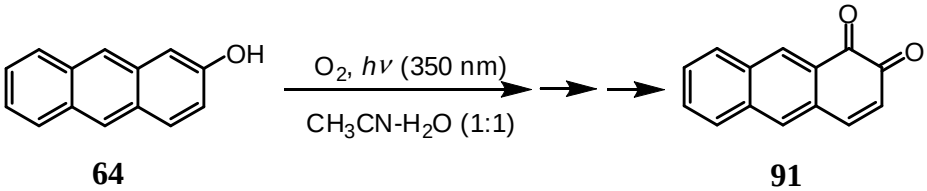


89 **90**

2-Hidroksimetilantracen (**89**) (20 mg, 0,096 mmol) je otopljen u CH_3CN (70 mL) i dodana je voda (70 mL). Dobivena otopina propuhana je kisikom 20 min prije i kontinuirano tijekom ozračivanja u Rayonet reaktoru s 11 lampi na 350 nm. Nakon 45 min ozračivanja otapalo je otpareno na rotacijskom uparivaču. Nakon filtracije kroz kratki stupac silikagela uz CH_2Cl_2/EtOAc (1:1) kao eluens izolirano je 17 mg (70 %) produkta **90** u obliku narančaste krutine. NMR spektri odgovaraju poznatim spektrima iz baze spektara.[137]

Antrakinon-2-karboksilna kiselina (**90**): 17 mg (70 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 13,7 (br. s, 1H), 8,65 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 8,38 (dd, 1H, *J* = 8,1 i 1,7 Hz), 8,28 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 8,24-8,19 (m, 2H), 7,96-7,92 (m, 2H); **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 182,1; 182,0; 166,0; 135,7; 134,8; 134,4; 133,3; 133,1; 127,4; 126,9.

3.5.21. Priprava 1,2-antrakinona (**91**)



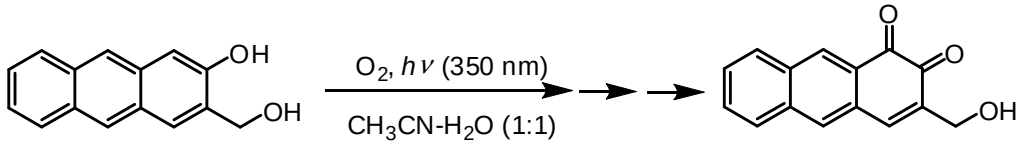
64 **91**

2-antrol (**64**) (15 mg, 0,077 mmol) je otopljen u CH_3CN (50 mL) i dodana je voda (50 mL). Dobivena otopina propuhana je kisikom 20 min prije i kontinuirano tijekom ozračivanja u

Rayonet reaktoru s 11 lampi na 350 nm. Nakon 60 min ozračivanja otapalo je upareno na rotacijskom uparivaču do suha. Nakon filtracije kroz kratki stupac silikagela uz CH_2Cl_2 kao eluens izolirano je 10 mg (62 %) produkta **91** u obliku narančaste krutine. NMR karakterizacija odgovara literaturno poznatom spektru 1,2-antrakinona.[138]

1,2-antrakinon (**91**): 10 mg (62 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,68 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,95 (s, 1H), 7,72-7,58 (m, 3H), 6,53 (d, 1H, J = 10 Hz); **^{13}C NMR** (150 MHz, DMSO-d_6) δ/ppm: 181,3 (s), 179,3 (s), 145,9 (d), 136,0 (s), 133,8 (d), 133,0 (s), 130,73 (d), 130,68 (d), 130,5 (d), 130,4 (s), 128,94 (d, 2C), 128,86 (s), 128,1 (d); **ESI-MS:** računato za $[M+H]^+$ 209,1, nađeno 209,2.

3.5.22. Priprava 3-hidroksimetil-1,2-antrakinona (**92**)



14 **92**

Spoj **14** (10 mg, 0,045 mmol) je otopljen u CH_3CN (50 mL) i dodana je voda (50 mL). Dobivena otopina propuhana je kisikom 20 min prije i kontinuirano tijekom ozračivanja u Rayonet reaktoru s 11 lampi na 350 nm). Nakon 20 min ozračivanja otapalo je otpareno na rotacijskom uparivaču do suha. Nakon filtracije kroz kratki stupac silikagela uz CH_2Cl_2/EtOAc (1:1) kao eluens izolirano je 8 mg (75 %) produkta **92** u obliku narančaste krutine.

3-hidroksimetil-1,2-antrakinon (**92**): 8 mg (75 %); **^{1}H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$) δ/ppm: 8,64 (s), 7,97 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,88 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,70-7,57 (m, 3H), 4,6 (d, 2H, J = 4,9 Hz).

3.6. Ovisnost učinkovitosti reakcija fotometanolize o udjelu vode u metanolnoj otopini

U svim eksperimentima u kojima je određivana učinkovitost reakcije fotometanolize o udjelu vode pripremljena je otopina spoja u metanolu, te je tako dobivena otopina razdijeljena u četiri (kvarcne) epruvete (20 mL) i razrijeđena vodom tako da volumni udjeli vode iznose redom 0, 5, 10 i 20 %, a ukupni volumen otopine iznosi 15 mL. Otopine su prije ozračivanja propuhane dušikom (20 min) i kivete su potom začepljene septumom. Fotolize su provedene u Luzchem reaktoru uz ozračivanje s 8 lampi. Kroz septum su iglom uzimani uzorci za HPLC analizu, prije ozračivanja i nakon određenog vremena ozračivanja. Uzorci su nakon uzimanja držani u mraku. Nakon provedenih analiza na mjesto zaštićeno od svjetla spremljena su 4 uzorka s različitim udjelima vode kako bi se drugi dan provjerilo da li do reakcije metanolize dolazi i termički, a ne samo uslijed ozračivanja. U svim slučajevima pokazalo se kako do metanolize ne dolazi termičkim reakcijama.

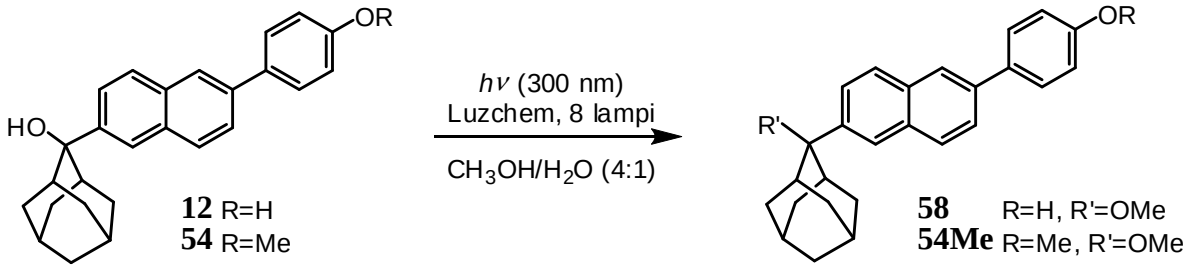
Konverzije u reakciji fotometanolize računate su iz omjera površine signala fotoprodukta (A_p) i sume površina svih signala (A_{sum}). U većini provedenih analiza postoje samo dva signala – početni spoj i metilirani fotoprodukt, pa je relativna površina signala fotoprodukta zapravo jednaka konverziji. Kod derivata koji su amini u kromatogramima je obično prisutno više od dva signala, s obzirom na mogućnost reakcije fotohidrolize.

$$konverzija = \frac{A_p}{A_{sum}}$$

Tablica 6. Koncentracije spojeva i valne duljine ozračivanja za studirane spojeve.

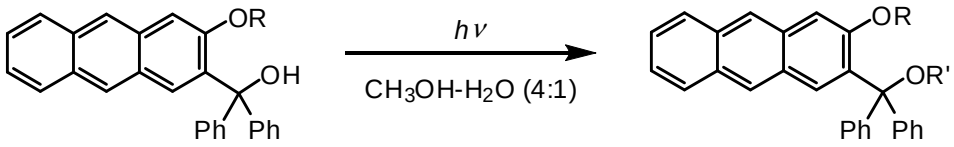
Skupina spojeva	c (spoja) / mol dm^{-3}	λ ozračivanja / nm
Mannichovi derivati	$1{,}5\times10^{-3}$	300
Naftalenski derivati	2×10^{-4}	300
Antracenski derivati	3×10^{-4}	350

3.6.1. Fotokemija 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-6-(4-hidroksifenil)naftalena (**12**) i 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-6-(4-metoksifenil)naftalena (**54**) u CH_3OH-H_2O (4:1)



Pripremljene su otopine spojeva **12** i **54** jednakih koncentracija u CH_3OH-H_2O (4:1), propuhane dušikom 20 min i istovremeno ozračivane u Luzchem reaktoru s 8 lampi na 300 nm. Utvrđeno je kako je nakon 30 min ozračivanja spoj **12** dao fotoprodukt **58** u konverziji od 93 %, dok je kod spoja **54** konverzija u **54Me** u istom vremenu bila svega oko 2 %.

3.6.2. Fotokemija 3-(difenilhidroksimetil)-2-antrola (**16**) i 2-metoksi-3-(difenilhidroksimetil)antracena (**94**) u MeOH-H_2O (4:1)



16 R=H
94 R=Me

71 R=H, R'=Me
97 R=Me, R'=Me

Pripremljene su otopine spojeva **16** i **94** jednakih koncentracija u CH_3OH-H_2O (4:1), propuhane dušikom 20 min i istovremeno ozračivane u Luzchem reaktoru s 8 lampi na 350 nm. HPLC analizom je utvrđeno da u vremenu u kojem spoj **16** daje 72 % konverzije u fotoprodukt **71**, spoj **94** ostaje nepromijenjen te ne daje fotoprodukt **97**.

3.7. Određivanje kvantnih prinosa reakcije fotometanolize

Kvantni prinosi reakcije fotometanolize u svim mjerenjima određivani su u N_2-propuhanim otopinama CH_3OH-H_2O (4:1), kojima je izmjerena apsorbancija pri 254 nm i koja je u rasponu 0,4-0,8. Uz otopine spojeva, istovremeno su ozračivane i otopine jednog do tri aktinometra u posudama potpuno jednake geometrije (u kivetama za snimanje UV-vis spektara s optičkim putem l = 1 cm) i uz jednak volumen svih ozračivanih otopina.

Ozračivanje je provedeno u Luzchem reaktoru s 1 ili 2 niskotlačne Hg-lampe na 254 nm. Sve kivete su tijekom ozračivanja postavljene na jednakoj udaljenosti od izvora zračenja, kako bi se osiguralo da jednak fotonski tok dolazi iz izvora do svakog uzorka/aktinometra. Na taj način će ozračenost svih otopina biti jednaka (ozračenost je množina fotona koja pada na jedinicu površine). Kao aktinometri su korišteni ferioksalat (Φ_{254} = 1,25),[139,140] KI/KIO_3 (Φ_{254} = 0,74)[140,141] i valerofenon (0,65 ± 0,03).[142].

Kvantni prinos fotokemijske reakcije je po definiciji:

$$\Phi = \frac{n(\text{fotoprodukta})}{n(\text{apsorbiranih fotona})} \qquad (1)$$

S obzirom da u otopinama uzoraka i aktinometra valerofenona ne dolazi do totalne apsorpcije (jer je A u rasponu 0,4-0,8), treba uzeti u obzir da je:

$$n(\text{apsorbiranih fotona}) = n(\text{ukupno fotona}) \times (1-T) \qquad (2)$$

gdje je T transmitancija. Kod ferioksalatnog i KI/KIO_3 aktinometra je pri 254 nm apsorbancija jako velika (A>3), pa je dobra aproksimacija da je množina apsorbiranih fotona jednaka ukupnoj množini fotona koja pada na površinu kivete. Konverzije spojeva u fotoprodukte vođene su do maksimalno 20 %, s obzirom da svi fotoprodukti također apsorbiraju zračenje valne duljine od 254 nm pa bi pri većim konverzijama došlo do pogreške u određivanju kvantnih prinosa. Konverzije su za spojeve i aktinometar valerofenon određene HPLC-om, a za ostala dva aktinometra UV-vis spektroskopijom.

Bit mjerenja je odrediti brojnik i nazivnik u izrazu (1). Brojnik (množina nastalog fotoprodukta) se dobiva iz mjerenja konverzije početnog spoja u fotoprodukt (HPLC analizom), a nazivnik (množina apsorbiranih fotona) iz konverzije aktinometra i transmitancije otopine spoja.

Broj apsorbiranih (tj. ukupni broj) fotona za ferioksalatni aktinometar određen je iz:

$$n(\text{apsorbiranih fotona}) \approx n(\text{ukupno fotona}) = \frac{\Delta A_{510} \times V_{\text{irr}}}{\varepsilon_{510} \times \ell \times \Phi_{\text{lit}}} \times \frac{V_{\text{phen}}}{V_{\text{irr}}} \qquad (3)$$

gdje su:

ΔA_{510} razlika u apsorbanciji pri 510 nm za ozračeni i neozračeni uzorak aktinometra

V_{irr} volumen otopine koji je ozračen

V_{phen} volumen dodane otopine fenantrolina

ε_{510} molarni apsorpcijski koeficijent za $[Fe(phen)_3]^{2+}$, koji iznosi 11100 $mol^{-1}\ dm^3\ cm^{-1}$

l duljina optičkog puta (1 cm u svim eksperimentima)

Φ_{lit} kvantni prinos aktinometra, poznat iz literature,[139,140] $\Phi_{254} = 1{,}25$

Broj apsorbiranih (tj. ukupni broj) fotona za KI/KIO_3 aktinometar određen je iz:

$$n(\text{apsorbiranih fotona}) \approx n(\text{ukupno fotona}) = \frac{\Delta A_{352} \times V_{irr}}{\varepsilon_{352} \times \ell \times \Phi_{\text{lit.}}} \qquad (4)$$

gdje su:

ΔA_{352} razlika u apsorbanciji pri 352 nm za ozračeni i neozračeni uzorak aktinometra

V_{irr} volumen otopine koji je ozračen

ε_{352} molarni apsorpcijski koeficijent za trijodid, I_3^-, u otopini koja sadrži smjesu jodida (I^-) i jodata (IO_3^-). Iznosi 27600 $mol^{-1}\ dm^3\ cm^{-1}$

l duljina optičkog puta (1 cm u svim eksperimentima)

Φ_{lit} kvantni prinos aktinometra, poznat iz literature,[140,141] $\Phi_{254} = 0{,}74$. Kako ovisi o koncentraciji jodidnih iona i temperaturi (ϑ / °C), korekcije se vrše upotrebom izraza:

$$c(I^-) = A_{300} / 1{,}061 \qquad [\text{mol dm}^{-3}]$$

$$\Phi = 0{,}75 \times [1 + 0{,}02(\vartheta - 20{,}7)] \times [1 + 0{,}23(c(I^-) - 0{,}577)]$$

Broj apsorbiranih fotona kod aktinometra valerofenona određen je ponešto drukčijim izrazom, s obzirom da je otopina valerofenona razrijeđena pa ne dolazi do totalne apsorpcije:

$$n(\text{apsorbiranih fotona}) = n(\text{ukupno fotona}) \times (1 - T) = \frac{A_{254} \times V_{\text{irr}} \times x(\text{acetofenon})}{\varepsilon_{254} \times \ell \times \Phi_{\text{lit}} \times (1 - T)} \qquad (5)$$

gdje su:

A_{254} apsorbancija otopine valerofenona pri 254 nm, izmjerena prije ozračivanja

V_{irr} volumen otopine koji je ozračen

ε_{254} molarni apsorpcijski koeficijent za valerofenon, koji u CH_3CN-H_2O (4:1) pri 254 nm iznosi 4861 $mol^{-1}\ dm^3\ cm^{-1}$

l duljina optičkog puta (1 cm u svim eksperimentima)

Φ_{lit} kvantni prinos aktinometra, poznat iz literature,[142] $\Phi_{254} = 0{,}65 \pm 0{,}03$.

Kad je mjerenje provedeno istovremeno s više aktinometara (i jednakim volumenom otopine aktinometara, tj. jednakom površinom otopine na koju pada zračenje), vrijednosti množine fotona dobivene iz izraza (3)-(5) moraju se podudarati ako je mjerenje dobro provedeno. To je ujedno i interna kontrola ovog mjerenja, čime ono dobiva na vjerodostojnosti.

Ukoliko se povežu konverzija spoja u fotoprodukt s koncentracijom spoja, izraz (1) poprima oblik:

$$\Phi = \frac{A_{254} \times V_{irr} \times x(\text{fotoprodukta})}{\varepsilon_{254} \times \ell \times n(\text{fotona})(1-T)} \qquad (6)$$

gdje su:

A_{254} apsorbancija otopine spoja pri 254 nm, izmjerena prije ozračivanja

V_{irr} volumen otopine koji je ozračen

x(fotoprodukta) množinski udio nastalog fotoprodukta

ε_{254} molarni apsorpcijski koeficijent za početni spoj

l duljina optičkog puta (1 cm u svim eksperimentima)

n(fotona) množina fotona izračunata iz konverzije aktinometr(a)ra

Kvantni prinosi prikazani u rezultatima i raspravi ove disertacije su srednja vrijednost triju mjerenja. U tablici 7 prikazano je s kojim su aktinometrima određivani kvantni prinosi za pojedine skupine derivata.

Tablica 7. Aktinometri korišteni u određivanju kvantnih prinosa fotometanolize u CH_3OH-H_2O (4:1) za spojeve **4-19**.

Spojevi	Aktinometar		
	Ferioksalat	KI/KIO_3	Valerofenon
Mannichovi derivati **4-7**	+	+	+
Naftalenski derivati **8-13**	–	–	+
Antracenski derivati **14-19**	+	+	+

3.8. UV-vis apsorpcijska i fluorescencijska mjerenja

3.8.1. pH titracije

Snimanje spektara je provedeno u kvarcnoj kiveti duljine optičkog puta 1 cm, koja je termostatirana na 25 °C. Titracija je provedena u staklenoj čaši čiji je sadržaj miješan magnetskom mješalicom (sobna temperatura). pH je mjeren kombiniranom staklenom elektrodom (Mettler Toledo InLab® Easy BNC) priključenom na potenciometar Mettler Toledo SevenMulti, koji je prije mjerenja kalibriran s dva pufera (pH = 4,00 ± 0,02 i 7,00 ± 0,02). Početni volumen otopine koja se titrira bio je 120 mL. Pripremljene su otopine spoja koji se titrira točno poznate koncentracije, uz dvostruku provjeru – vaganjem i kasnije izračunom koncentracije iz apsorbancije preko poznatog molarnog apsorpcijskog koeficijenta. Vrijednost pH otopine podešena je dodatkom poznatog volumena otopine kiseline (H_2SO_4, 0,01, 0,1 ili 1 mol dm^{-3}) ili lužine (NaOH, 0,01, 0,1 ili 1 mol dm^{-3}). Titracije su provedene iz kiselog prema lužnatom području. Snimani su UV-vis, odnosno fluorescencijski spektri otopine spoja pri različitim vrijednostima pH, čime su dobivene titracijske krivulje. Podaci su obrađeni programom Specfit, koji se koristi za multivarijatnu obradu podataka,[143] te su dobivene pK_a vrijednosti s pripadajućim standardnim odstupanjima.

3.8.2. Određivanje kvantnih prinosa fluorescencije

Kvantni prinosi fluorescencije određeni su kod Mannichovih derivata **4-7** upotrebom anisola u cikloheksanu kao standarda,[144] a kod naftalenskih **8-13** i antracenskih derivata **14-19** upotrebom kinin-sulfata kao standarda.[145] Mjerenje je provedeno tako da su pripremljene otopine spojeva i standarda apsorbancija <0,1 pri valnoj duljini pobude te su propuhane 20 min s N_2. Nakon što su izmjerene apsorbancije, snimljeni su emisijski fluorescencijski spektri za sve otopine pri potpuno jednakim uvjetima (širine ulazne i izlazne pukotine nisu mijenjane tijekom provedbe eksperimenta). Dobivene fluorescencijske vrpce su integrirane, te su uvrštavanjem u izraz (7) izračunati kvantni prinosi fluorescencije.

$$\Phi = \Phi_R \times \frac{I}{I_R} \times \frac{(1-T)_R}{(1-T)} \times \left(\frac{n}{n_R}\right)^2 \qquad (7)$$

Φ_R	kvantni prinos fluorescencije standarda
I	integral emisije otopine spoja
I_R	integral emisije otopine standarda
T	transmitancija otopine spoja
T_R	transmitancija otopine standarda
n	indeks loma otopine spoja
n_R	indeks loma otopine standarda

3.8.3. Vremenski razlučena fluorescencijska mjerenja

Vremenski razlučena fluorescencijska mjerenja provedena su na instrumentu Edinburgh OB920, opremljenim svjetlećim diodama (LED) različitih valnih duljina. Valna duljina pobude je bila: 265 nm (kod Mannichovih derivata *p*-krezola), 310 nm (kod naftalenskih derivata), odnosno 375 nm (kod antracenskih derivata). Krivulje opadanja fluorescencije dobivene su upotrebom tehnike vremenski koreliranog brojenja pojedinačnih fotona u 1023 kanala. Funkcija odziva instrumenta (upotrebom suspenzije silikagela u vodi) i opadanja fluorescencije nakon pobude snimana je dok nije postignuto 3×10^3 signala po kanalu

u kojem je maksimum. Poluširina funkcije odziva instrumenta je bila tipično u rasponu 0,2-1,5 ns. Vremenski inkrement po kanalu bio je 0,020 ns (kod Mannichovih derivata *p*-krezola), 0,02; 0,049 ili 0,098 ns (kod naftalenskih derivata), odnosno 0,024 ns (kod antracenskih derivata). Dobiveni histogrami obrađeni su upotrebom nelinearne metode najmanjih kvadrata korištenjem Marquardt-Levenbergove minimizacije, što je uključeno u softver instrumenta. Vremena života i predeksponencijalni faktori su određeni minimizacijom χ^2. Dodatna grafička metoda korištena je za provjeru slaganja kvalitete dobivenog fita, koja uključuje ovisnost razlike eksperimentalne i izračunate vrijednosti fluorescencije o vremenu.

3.9. Laserska pulsna fotoliza (LFP)

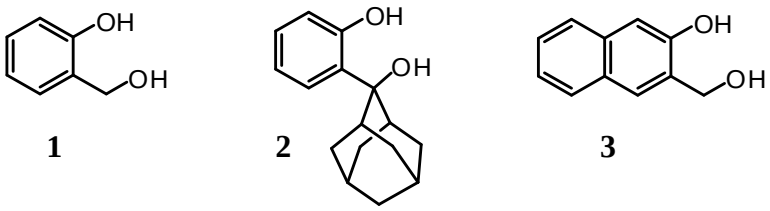
Sva mjerenja koja uključuju lasersku pulsnu fotolizu (engl. laser flash photolysis, LFP) proveo je dr. Basarić na University of Victoria. LFP uređaj je opisan u radu C. Bohne.[146] Sastoji se od Quanta-Ray Lab 130-4 pulsnog Nd:YAG lasera s emisijom pri 266 ili 355 nm, proizvođača Spectra Physics. Energija pulsa je <50 mJ s trajanjem pulsa od 10 ns. U mjerenjima su korištene kivete dimenzija 7×7 mm. Otopine su prije mjerenja propuhane s N_2 ili O_2 kroz 20 min. Apsorbancije pri 266 ili 355 nm su bile oko 0,3-0,4.

§ 4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. Pregled vlastitih istraživanja

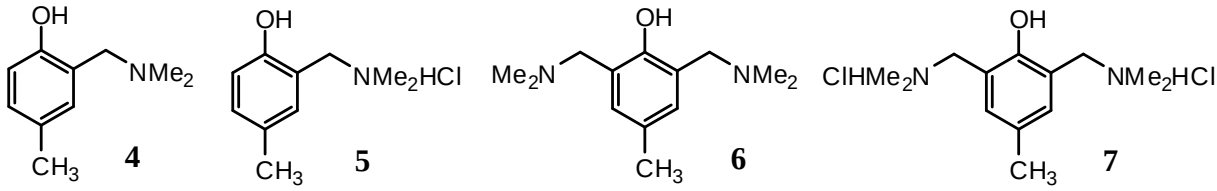
U okviru ove disertacije pripravljene su tri serije spojeva – prekursora kinon-metida, koji su derivati benzena, naftalena i antracena. Sve pripravljene spojeve karakteriziraju vrpce u apsorpcijskim spektrima oko 300 nm ili u području većih valnih duljina, što je važno jer otvara mogućnosti primjene u biološkim sustavima. Kratkovalno UV zračenje je štetno za stanice; tako je primjerice za UVB zračenje (280-315 nm) poznato da inducira mutacije DNA koje rezultiraju nastankom raka.[147] Stoga je za stvarnu biološku primjenu fotokemijski generiranih QM vrlo poželjno da prekursori apsorbiraju pri valnim duljinama >350 nm (detaljnije opisano u §2.4.4). Za primjenu QM u biološkim sustavima važno je razumijevanje kemije fotogeneriranih QM, pa je zato važno studirati mehanizme fotokemijskih reakcija nastajanja tih reaktivnih intermedijera, kao i reakcija u kojima oni sudjeluju. Mehanizmi fotokemijskih reakcija studirani su provedbom preparativnih ozračivanja i izolacijom produkata, kao i upotrebom spektroskopskih tehnika. Provedena su i biološka ispitivanja antiproliferativne aktivnosti fotokemijski generiranih QM na humanim staničnim linijama karcinoma.

Prvi dio disertacije obuhvaća istraživanje reakcije fotodehidratacije u jednostavnim modelnim spojevima **1**-**3** (slika 34), kako bi se detektirali reakcijski intermedijeri i dobio bolji uvid u mehanizam reakcije. Postoji velik broj objavljenih radova u kojima je opisano kako fotodehidratacijom iz hidroksimetilfenola u otopinama nastaju QM. Međutim, u radu Popika i suradnika predložen je mehanizam u kojem su primarni intermedijeri fotokemijske reakcije dehidratacije benzokseti (BO), koji se otvaraju u odgovarajuće QM.[76] Meier u svom preglednom članku[79] navodi kako su BO nestabilniji od odgovarajućih QM te stoga ne mogu egzistirati u otopinama pri sobnoj temperaturi zbog mogućnosti brze izomerizacije u stabilnije QM. Kako bismo utvrdili mogu li zaista nastati i BO, odlučili smo se istražiti reakciju fotodehidratacije u jednostavnim modelnim spojevima **1**-**3**. Provedene su fotokemijske reakcije pri kriogenim uvjetima (14 K) te je fotosmjesa okarakterizirana IR spektroskopijom.



Slika 34. Spojevi korišteni u fotokemiji pri kriogenim uvjetima.

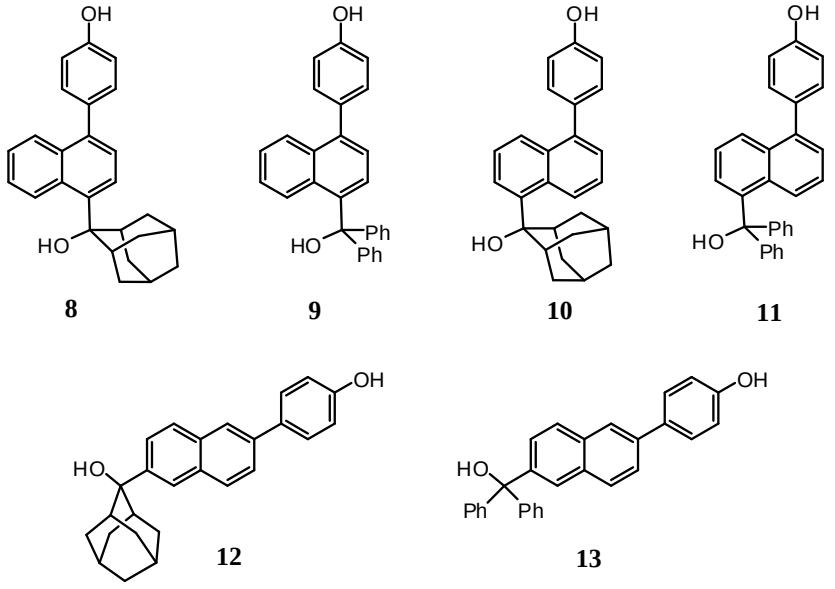
Drugi dio istraživanja obuhvaća studij mehanizama nastajanja QM u reakcijama fotodeaminacije iz Mannichovih derivata *p*-krezola **4** i **6** i njihovih odgovarajućih soli **5** i **7** (slika 35). U literaturi je poznato da aminometilni derivati fenola imaju znatno veće kvantne prinose nastajanja QM u usporedbi s odgovarajućim hidroksimetilfenolima.[8a] Nadalje, prednost derivata koji su soli je bolja topljivost u vodi i to što nemaju nukleofilni centar – slobodan aminski dušik (kao kod Mannichovih baza) koji može reagirati s QM i na taj način skratiti njegovo vrijeme života. Međutim, mehanizam reakcije deminacije u pobuđenom stanju do danas nije istražen.



Slika 35. Mannichovi derivati *p*-krezola.

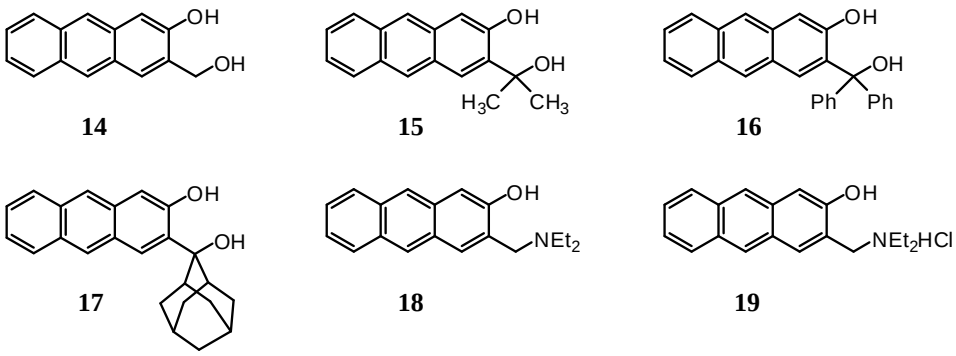
U nastavku istraživanja povećan je kromofor ugradnjom još jednog fenilnog prstena, kao logičan nastavak istraživanja provedenih na bifenilnim derivatima. Kako je već opisano u literaturnom pregledu (§2.4.4), iz bifenilnih derivata su reakcijom fotodehidratacije generirani QM s visokim kvantnim prinosima, a na humanim staničnim linijama karcinoma opaženo je povećanje antiproliferativnog učinka uz ozračivanje. To se može objasniti fotokemijskim generiranjem QM.[21] Na primjeru bifenilnih derivata, dizajnirana je nova serija spojeva u kojima je jedan fenilni prsten zamijenjen naftalenskim, čime se valna duljina maksimuma apsorpcije pomiče prema većim valnim duljinama. Pripravljena je serija naftilfenola **8**-**13** u kojima je naftalenski prsten razmaknica između *p*-fenola i OH skupine na benzilnom položaju (slika 36). Ispitana je fotokemijska reaktivnost molekula u reakcijama fotosolvolize i učinkovitost fotokemijskog nastajanja QM. Cilj ovog ispitivanja bio je pronaći optimalan

položaj supstitucije na naftalenskom kromoforu za najveću učinkovitost reakcije dehidratacije.



Slika 36. Naftalenski derivati – prekursori kinon-metida.

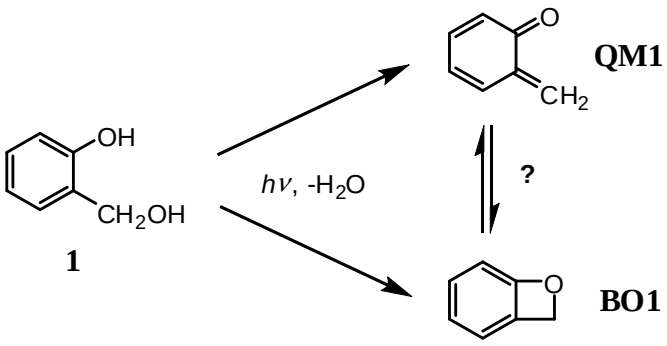
Daljnje povećanje kromofora postignuto je uvođenjem antracenske jedinice. Tako su pripravljeni prekursori QM **14**-**19** (slika 37) čija je valna duljina apsorpcijskog maksimuma na više od 350 nm, što je bio konačni cilj zbog potencijalne primjene u biološkim sustavima, uz izbjegavanje za stanice štetnog UV-zračenja. Derivati antracena zanimljivi su i stoga što je za antracen poznato da se može interkalirati između parova baza u DNA,[148] za što je pretpostavljeno da bi moglo biti korisno svojstvo s obzirom da dovodi reagens na mjesto gdje se treba odviti fotokemijska reakcija. Sličan pristup uspješno su koristili Rokita i suradnici.[39d] Fotokemijska reaktivnost i mehanizmi reakcija studirani su preparativnim ozračivanjima, fluorescencijskom spektroskopijom i LFP-om. Na serijama naftilfenolnih i antracenskih spojeva provedena su ispitivanja antiproliferativne aktivnosti uz i bez ozračivanja.



Slika 37. Antracenski derivati – prekursori kinon-metida.

4.2. Istraživanje mehanizma reakcije fotodehidratacije pri kriogenim uvjetima (14 K)

Poznato je da QM mogu reverzibilno izomerizirati u odgovarajuće BO (shema 21), za koje se u literaturi navodi kako su stabilni samo pri kriogenim temperaturama.[149] Zbog svoje nestabilnosti BO nisu pogodni za upotrebu u sintezi, čak niti *in situ* generirani, već je pogodno raditi s *in situ* generiranim QM.[79] Reakcije izomerizacije analogne izomerizaciji QM u BO poznate su i kod benzotieta, sumpornih analoga BO, koji umjesto kisikovog atoma u četveročlanom prstenu imaju sumpor.[150] Međutim, za razliku od BO i QM, benzotieti su puno stabilniji od odgovarajućih tiokinon-metida.[79] Iz tog razloga se svojstva BO i benzotieta ne mogu dovoditi u korelaciju.[77] Osim nekoliko primjera supstituiranih benzokseta koji su u otopini stabilni kratko vrijeme pri niskim temperaturama,[151] opisano je da benzokseti mogu biti intermedijeri nekih reakcija, npr. u reakciji *N*,*N*-dialkilformamida s benzinom.[152] Potvrđeno je da je velik broj objavljenih struktura stabilnih spojeva koje u sebi sadrže BO zapravo pogrešan.[79] Osim rada kojeg je objavio Popik (shema 20),[76] u literaturi nema primjera gdje je BO generiran reakcijom fotodehidratacije iz odgovarajućih hidroksibenzilnih alkohola, ali je poznato da fotodehidratacijom u otopini sigurno nastaju QM.[70] Stoga se činilo zanimljivim istražiti da li fotodehidratacija kod takvog tipa spojeva pri određenim uvjetima može rezultirati nastankom BO, te da li je QM ili BO primarni intermedijer koji nastaje (shema 36). Osim nesupstituiranih QM, odnosno BO, zanimljivo bi bilo istražiti može li se i iz adamantanskog derivata **3**, za kojeg je poznato da u otopini fotodehidratacijom generira dugoživući QM, dobiti BO. Kako literatura govori u prilog tome da su BO stabilni samo na niskim temperaturama, odlučili smo eksperimente fotodehidratacije provoditi pri kriogenim uvjetima (14 K).



Shema 36. Fotodehidratacija u spoju **1**.

Eksperimenti su provedeni pri 14 K uz ozračivanje niskotlačnom živinom lampom (254 nm) i promjene su praćene IR spektroskopijom. Korištene su različite tehnike nanošenja uzorka, što je detaljno opisano u eksperimentalnom dijelu (§3.2.3-§3.2.6). Pokazalo se da je za fotoreaktivnost pri 14 K upravo tehnika nanošenja uzorka od velikog utjecaja. Tako npr. kad je spoj pripravljen u obliku KBr pastile ili argonske matrice nije primijećena nikakva promjena uslijed ozračivanja, dok se nanošenje tehnikom epitaksije pokazalo kao najbolja metoda, pri čemu je ozračivanje dovelo do promjena u IR spektrima.

Provedbom eksperimenata utvrđeno je da ne dolazi do fotodehidratacije u spojevima **1**-**3** ukoliko se ozrače UV-om pri sobnoj temperaturi i tlaku u KBr pastili. Međutim, kod spoja **2** primijećeno je da zagrijavanjem pastile do 300 °C dolazi do promjene boje u žutu, vjerojatno uslijed nastajanja QM termičkom dehidratacijom. Žuta boja nestaje produljenim grijanjem ili nakon prestanka zagrijavanja, a u IR spektru KBr pastile nakon grijanja može se primijetiti samo pad transmitancije u cijelom području valnih brojeva i donekle proširivanje već postojećih signala i vrpci. Navedena opažanja mogu se objasniti termičkom dehidratacijom spoja, čime se generira odgovarajući QM odgovoran za žutu boju. Daljnjim zagrijavanjem boja nestaje vjerojatno uslijed raspada spoja. Boja također nestaje hlađenjem, što je najvjerojatnije uzrokovano reakcijom QM s matricom (KBr) i vlagom iz zraka.

Utvrđeno je da spoj **1** ne podliježe fotodehidrataciji pri 14 K kada je uzorak pripremljen u obliku KBr pastile, tankog filma ili argonske matrice. Također, spojevi **2** i **3** ne podliježu fotodehidrataciji kad su pripremljeni u obliku KBr pastile, dok spoj **2** ne podliježe fotodehidrataciji pri 14 K niti kad je pripremljen u obliku tankog filma. Epitaksiju spoja **3** je jako teško provesti zbog loše hlapljivosti spoja te su se takvi eksperimenti pokazali vrlo nereproducibilnima. Kod pokušaja epitaksije spoja **2** također se javljaju problemi s lošom hlapljivosti spoja, a ukoliko se spoj jače zagrijava dolazi do raspadanja spoja, što se primijećuje po žutom sublimatu na staklenom dijelu aparature. Žuta boja je vjerojatno uzrokovana termičkom dehidratacijom, koja je već primijećena i opisana kod zagrijavanja spoja **2** pripremljenog u obliku KBr pastile. Opažanja iz eksperimenata govore u prilog tome da je kod spoja **2** termička dehidratacija proces koji se događa puno lakše nego kod spojeva **1** ili **3**, vjerojatno zbog razlike u relativnoj stabilnosti odgovarajućih QM. Očekivano je da je QM supstituiran adamantanom puno stabilniji od nesupstituiranog. To potvrđuju i vremena života tih tranzijenata kad su generirani u otopinama: **QM2** ima vrijeme života τ = (0,50 ± 0,05) s u CH_3CN-H_2O (1:1), dok **QM1** ima vrijeme života τ = 0,002 s u H_2O.

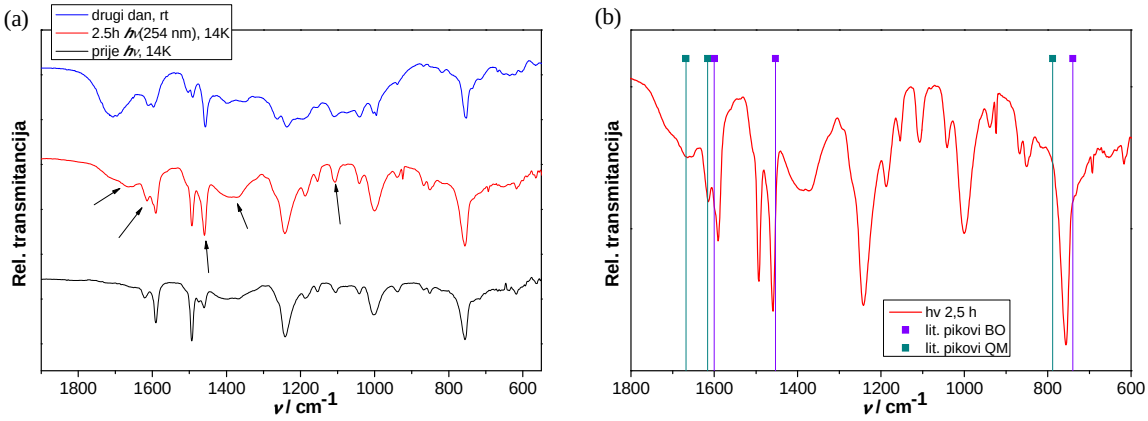
Zbog navedenih razloga reakcija fotodehidratacije pri kriogenim uvjetima studirana je samo na spoju **1**.

4.2.1. Fotodehidratacija spoja **1** pri kriogenim uvjetima

Depozicija spoja **1** izvršena je epitaksijom na pločicu CsI (14 K) uz vakuum $5{,}5\times10^{-5}$ mbar, bez dodatnog zagrijavanja jer je pri tako visokom vakuumu spoj već dovoljno hlapljiv. Kad je nanesena dovoljna količina spoja na CsI pločicu, stakleni dio gdje se nalazi ostatak spoja hlađen je tekućim dušikom kako ne bi i dalje dolazilo do isparavanja i nanošenja novih slojeva spoja. Snimljeni su IR spektri spoja nakon epitaksije (slika 38, crno). Iako su neki signali u spektru pomaknuti nekoliko cm^{-1} desno ili lijevo, ili su promijenjenih relativnih intenziteta ukoliko se spektar usporedi sa spektrom snimljenim u KBr pastili pri sobnoj temperaturi, zbog sličnosti dvaju spektara može se zaključiti da je na pločici CsI zaista spoj **1**. Opažene razlike vjerojatno se mogu pripisati utjecaju temperature, međutim i fazne promjene mogu imati osobit utjecaj na izgled IR spektara.[153] Uzorak sniman u obliku KBr pastile sastoji se od sitnih kristalića jednolično raspršenih u KBr, dok je uzorak u obliku epitaksije vjerojatno amorfne strukture, s obzirom da dolazi do vrlo naglog hlađenja para spoja pa su molekule donekle nasumično raspoređene. Navedene činjenice treba imati na umu pri usporedbi svih eksperimentalno dobivenih spektara (tehnika epitaksije) s literaturno poznatim (obično KBr pastila, film ili Ar-matrica).

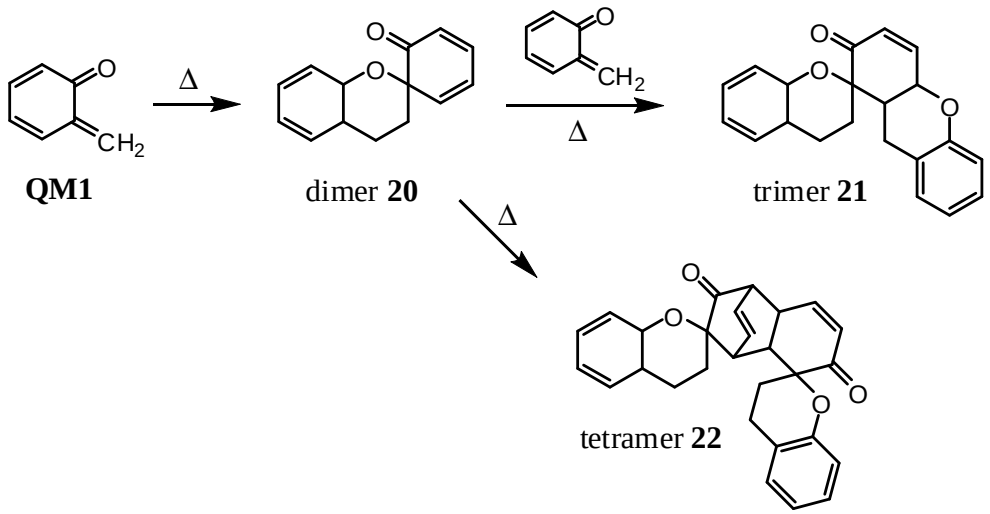
Uzorak spoja **1** je na pločici CsI u kriostatu pri 14 K ozračivan niskotlačnom UV-lampom (100 W) te su snimani IR spektri nakon 1, 5, 15, 30, 60, 90, 120 i 150 min ozračivanja. Utvrđeno je da se spektri mijenjaju uslijed ozračivanja, pojavljuju se novi signali i nakon 150 min daljnjim ozračivanjem ne događaju se više nikakve nove promjene (slika 38, crveno). Spektar snimljen nakon 2,5 h fotolize sastoji se uglavnom od signala i vrpci početnog spoja, koji se vjerojatno zbog niskog kvantnog prinosa fotoreakcije u ovim uvjetima tek djelomično preveo u produkte. Novi signali koji su nastali nakon ozračivanja označeni su strelicama na slici 38a. S obzirom da je spektar uglavnom prekriven apsorpcijom neizreagiranog početnog spoja, za očekivati je da novi signali koji su se pojavili pripadaju jakim vrpcama u spektrima nastalih intermedijera, dok su srednje i slabe vrpce ostale sakrivene ispod apsorpcije spoja **1**. Iz tog razloga pri usporedbi eksperimentalnih spektara s literaturno poznatim za **QM1** i **BO1** uzete su u obzir samo jake vrpce (s, vs). Ukoliko se novi

signali u IR spektru nakon fotolize usporede s literaturno poznatim signalima **QM1** i **BO1** (s i vs vrpce),[80] dobiva se dobro slaganje (slika 38b), što govori u prilog tome da su fotolizom nastali i **QM1** i **BO1**. Za **QM1** je vrlo karakterističan signal pri 1668 cm^{-1} koji pripada vibraciji karbonilne skupine, dok je za **BO1** karakterističan signal pri 1453 cm^{-1} koji se može pripisati vibraciji CH_2 skupine (striženje).



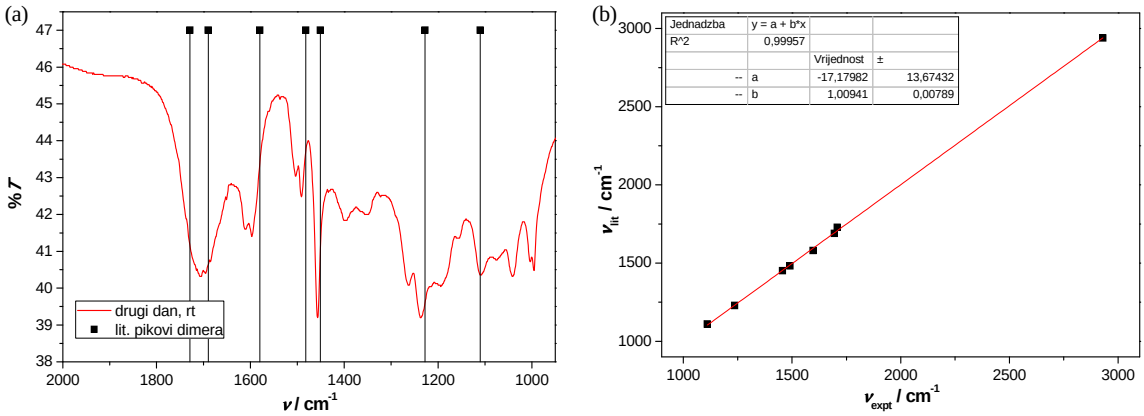
Slika 38. Normalizirani IR spektri: (a) spoja **1** nanesenog epitaksijom na pločicu CsI: prije ozračivanja (—), nakon 2,5 h ozračivanja (—) i nakon povratka na sobnu temperaturu (—); (b) nakon 2,5 h ozračivanja, uz usporedbu s literaturno poznatim signalima **QM1** i **BO1**.[80]

Nakon 2,5 h ozračivanja primjetno je da je pločica CsI žute boje, što je za očekivati ukoliko je nastao **QM1** (λ_{max} = 395 nm).[154] Nakon što je isključeno hlađenje, kako temperatura raste primijećen je nestanak žute boje, što je dodatna potvrda da je žuti spoj zapravo reaktivni intermedijer, najvjerojatnije **QM1**, koji povišenjem temperature nestaje zbog kemijskih reakcija (međusobno između molekula **QM1**, s H_2O, s KBr iz pločice). Snimljen je IR spektar nakon spontanog grijanja kriostata na sobnu temperaturu (slika 38, plavo). Ukoliko je pri 14 K fotokemijski nastao **QM1**, s obzirom na literaturu,[154] za očekivati je da povišenjem temperature on dimerizira, pri čemu u početku nastaje dimer **20** koji je nestabilan i podliježe reakciji s još jednim, odnosno dva **QM1** dajući smjesu trimera **21** i stabilnog tetramera **22** (shema 37).



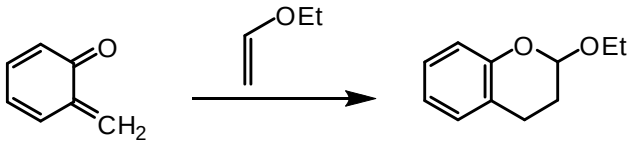
Shema 37. Polimerizacija QM1.[154]

Snimljeni IR spektri nakon grijanja na sobnu temperaturu pokazuju jako dobro slaganje sa spektrom tetramera **22** poznatim iz literature (slika 39a). Ukoliko se napravi grafički prikaz u kojem je na apscisi prikazan literaturno poznati valni broj apsorpcijskog maksimuma, a na ordinati valni broj maksimuma iz eksperimentalno dobivenog spektra te se napravi linearna regresija, dobije se podatak o slaganju eksperimentalnih rezultata s literaturno poznatim. Što je bolje slaganje tih rezultata, to je nagib dobivenog pravca bliži vrijednosti 1. Na taj način je napravljena korelacija između literaturno poznatih signala i eksperimentalno opaženih te je dobiveno izvrsno slaganje (slika 39b). Iz toga se može zaključiti da se zaista radi o tetrameru **22**, koji je mogao nastati jedino iz **QM1**, pa je to potvrda da je u fotosmjesi zaista postojao **QM1**. Utvrđeno je da je eksperiment vrlo reproducibilan, u ukupno pet ponavljanja dobiveni su identični rezultati.



Slika 39. (a) Usporedba eksperimentalnih spektara snimljenih nakon grijanja kriostata na sobnu temperaturu sa spektrima tetramera **22** poznatim iz literature i (b) korelacija između signala tih dvaju spektara.[153]

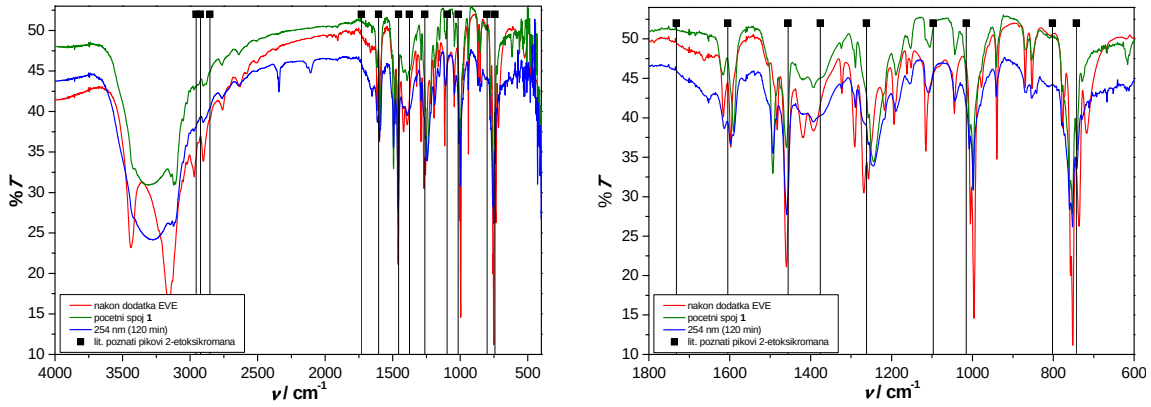
Do sada opisani eksperimenti dali su jaku indikaciju o nastajanju **QM1** reakcijom fotodehidratacije iz **1** pri 14 K, pa je zato dodatno proveden pokušaj neizravnog dokazivanja **QM1** u reakciji s etil-vinil-eterom (EVE). Poznato je da QM reagiraju s elektronima bogatim dienofilima,[18,19] pa je za očekivati da će **QM1** u reakciji s EVE dati produkt 2-etoksikroman **23** (shema 38), čiji je IR spektar poznat iz literature.[155]



QM1 **23**

Shema 38. Reakcija **QM1** s EVE.

Nakon 2,5 h ozračivanja spoja **1** na pločici CsI (nakon što daljnje ozračivanje više ne uzrokuje nove promjene u spektrima), kondenzirane su pare EVE na pločicu (iako vrlo mala količina, sigurno se radi o suvišku ukoliko se razmatraju ekvivalenti). Nakon isključivanja hlađenja dolazi do polaganog hlapljenja suviška EVE, a istovremeno bi trebalo zbog povišenja temperature doći i do Diels-Alderove reakcije između **QM1** i EVE. Nakon što je u vakuumu ($5{,}5\times10^{-5}$ mbar) ishlapio cjelokupni suvišak EVE snimljen je IR spektar koji na prvi pogled ne izgleda puno drugačije nego prije, no pažljivom analizom mogu se utvrditi neke vrlo male razlike (slika 40). Te razlike mogu biti posljedica nastanka produkta **23**, ali i utjecaja promjene temperature na IR spektre. Nadalje, ukoliko se spektar spoja **23** poznat iz literature usporedi sa spektrom nakon fotolize, uočljivo je dobro slaganje samo nekih signala, ali također i izostanak nekih drugih signala (slika 40b). Kako signali u spektru nakon fotolize uglavnom pripadaju signalima početnog spoja **1**, a promjene nakon dodatka EVE na fotolizat su premale, s obzirom na sve navedeno ne može se donijeti konkretan zaključak o nastanku fotoprodukta **23**. Dodatno, za očekivati je da je spoj **23** lako hlapljiv, pa ukoliko je u vakuumu od 10^{-5} mbar i nastao, prilikom povišenja temperature vjerojatno je djelomično ili potpuno ishlapio. Zbog navedenih razloga dobiveni rezultati nisu dovoljno dobar dokaz za **QM1** u reakciji s EVE.



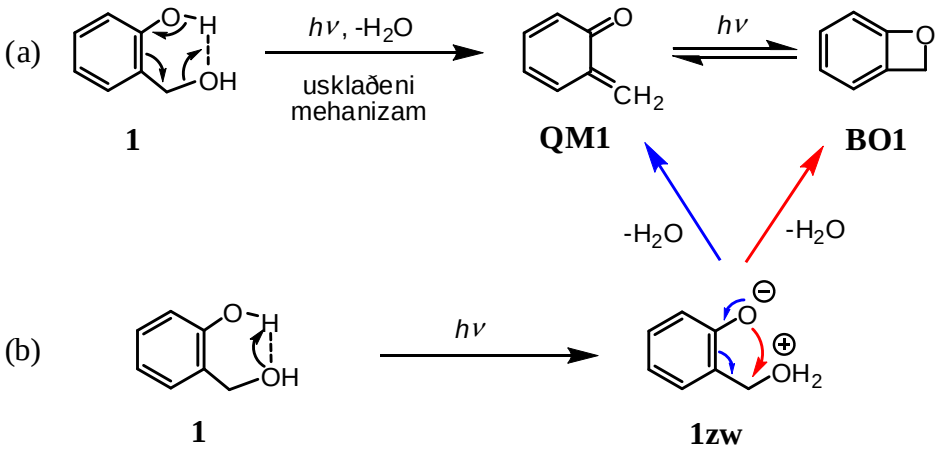
Slika 40. Korelacija eksperimentalnih podataka iz IR spektara i literaturno poznatih apsorpcijskih maksimuma za 2-etoksikroman.

Tomioka je pokazao da ozračivanjem **QM1** valnim duljinama >350 nm u Ar-matrici nastaje **BO1** (shema 22).[80] Međutim, u našim uvjetima nastali **QM1** nije uspješno preveden u odgovarajući **BO1** ozračivanjem visokotlačnom UV-lampom kroz filter od pyrex stakla (λ>300 nm). Tomioka je eksperimente provodio u argonskim matricama, dok se ovdje radi o epitaksiji, te se može pretpostaviti da je ta razlika vjerojatno uzrok razlike u fotoreaktivnosti. Moguće objašnjenje je nizak kvantni prinos nastanka **BO1** iz **QM1** kad imamo epitaksiju, za razliku od slučaja kad se reakcija odvija u argonskoj matrici.

Spektar snimljen nakon vraćanja na sobnu temperaturu, kao i žuta boja pločice nakon fotolize i nestanak boje prilikom zagrijavanja, te vrpce tetramera **22** u spektru snimljenom nakon vraćanja na sobnu temperaturu snažno ukazuju na to da je u fotosmjesi postojao **QM1**. Također, vrpce u spektrima nakon fotolize ukazuju i na postojanje **BO1**. **BO1** u reakcijama s dienofilima ne reagira, a kad bi reagirao s nukleofilom (npr. metanolom) dao bi isti produkt kao **QM1**, pa ih se na taj način ne bi moglo razlikovati. Rezultati eksperimenata bili bi puno jednoznačniji kad bi se mogla postići veća konverzija, što nažalost nije moguće zbog filter-efekta zbog kojeg je UV-zračenje jako apsorbirano u prvih par slojeva molekula pa u dublje slojeve ni ne dopire te tako niti ne može uzrokovati fotokemijsku promjenu. Zračenje također apsorbiraju i produkti. Rješenje za taj problem bilo bi raditi sa što je moguće tanjim slojevima spoja **1** u epitaksiji. Međutim, tu se javlja ograničenje u vidu osjetljivosti instrumenta, što je glavni razlog odustajanja od još tanjih slojeva. Što su slojevi spoja tanji, to je u IR spektrima omjer signal/šum manji, pa postaje jako teško razlikovati stvarne signale od signala šuma. Također, u kriogenim eksperimentima je uvijek prisutna vlaga, čija se količina povećava s

vremenom trajanja eksperimenta, što se primijećuje po povećavanju vrpci koje odgovaraju vibracijama molekula vode, ali i po smanjenju transmitancije u čitavom području snimanja, što počinje prekrivati ionako slabe vrpce spoja. Stoga opisani eksperimenti vjerojatno predstavljaju maksimum rezultata koji se može dobiti upotrebom navedenog instrumentalnog postava.

Navedeni eksperimenti prvi su primjer reakcije fotodehidratacije hidroksibenzilnog alkohola (i sličnih derivata općenito) pri kriogenim uvjetima u čvrstom stanju. Opisani eksperimenti ne pružaju izravan dokaz mehanizma reakcije fotodehidratacije. Međutim, mogu se predložiti dvije logične mogućnosti koje su prikazane shemom 39. Eksperimentima je nedvojbeno dokazano da su produkti fotodehidratacije pri 14 K **QM1** i **BO1**.



Shema 39. Mogući mehanizmi nastanka **QM1** i **BO1** fotodehidratacijom spoja **1**.

Ukoliko se fotodehidratacija odvija usklađenim mehanizmom (shema 39a), primarni fotoprodukt trebao bi biti **QM1**, za koji je iz literature poznato kako može pri ozračivanju duljim valnim duljinama (>350 nm) prelaziti u **BO1**. Međutim, kako smo vidjeli u eksperimentima, ozračivanje duljim valnim duljinama nije uzrokovalo nikakvu promjenu detektabilnu IR-om, pa možemo smatrati da u provedenim eksperimentima **BO1** ne nastaje iz **QM1**, zbog čega je vjerojatniji stupnjeviti mehanizam prikazan na shemi 39b. U stupnjevitom mehanizmu najprije dolazi do fotodisocijacije fenolne OH skupine na susjednu alkoholnu OH skupinu duž već postojeće vodikove veze, pri čemu nastaje zwitterion **1zw**. Iz **1zw** mogu nastati i **BO1** i **QM1**, ovisno da li je sljedeći korak eliminacija ili intramolekulska nukleofilna supstitucija. Dodatno, kako **BO1** ima sačuvanu benzensku jezgru koja je kromofor, vjerojatno

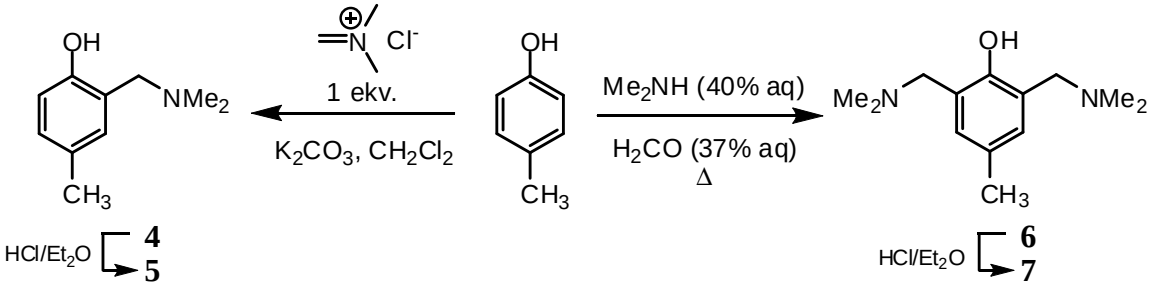
ima maksimum u apsorpcijskim spektrima vrlo sličan kao početni diol **1**. Stoga je za očekivati da ako ozračivanjem spoja **1** UV-zračenjem od 254 nm primarno nastaje **BO1**, fotokemijski iz njega može nastati **QM1**.

Iako točan mehanizam reakcije fotodehidratacije u spoju **1** nije utvrđen, podaci iz eksperimenata indiciraju da bi mogao biti sličan prikazanom na shemi 39b. Mogu se predložiti dvije mogućnosti: (i) **QM1** i **BO1** nastaju izravno fotodehidratacijom iz spoja **1** i (ii) **QM1** nastaje otvaranjem **BO1**, koji je primarni intermedijer nastao nakon fotodehidratacije spoja **1**.

4.3. Mannichovi derivati *p*-krezola 4-7

4.3.1. Priprava spojeva **4-7**

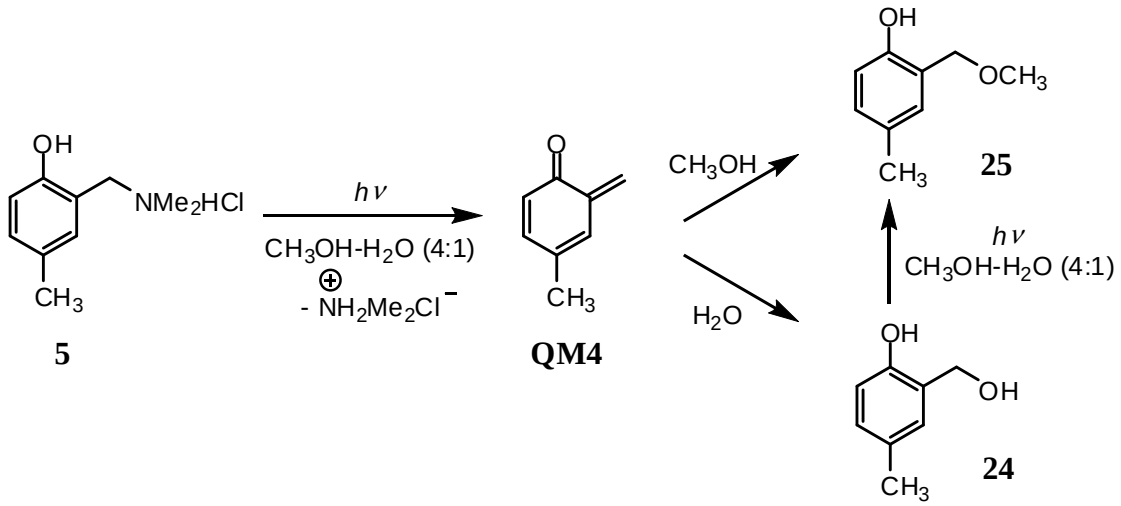
Spojevi **4-7** pripravljeni su vrlo jednostavnim sintezama iz *p*-krezola i Eschenmoserove soli (upotrebom komercijalno dostupne soli ili pripravljene *in situ*) u izvrsnim iskorištenjima (87-93 %) (shema 40). Ovdje je *p*-krezol bio izabran kao prekursor iz razloga što se elektrofilna aromatska supstitucija može događati samo u *o*-položajima, s obzirom da *para* položaj u odnosu na OH skupinu već zauzima metilna skupina. Na ovaj način izbjegnuto je stvaranje smjese teško odvojivih izomera u sintezi te nastaju samo mono (**4**) ili bis-supstituirani derivat (**6**), koji su ujedno i ciljni spojevi. Ovisno o količini dodane Eschenmoserove soli, reakcija je ciljano vođena do mono ili bis-supstitucije. Primijećeno je da produkti – slobodne Mannichove baze **4** i **6**, koji su inače bezbojna ulja, duljim stajanjem poprimaju žućkastu boju, što je tipična karakteristika amina koja ukazuje na raspad. Iz tog razloga se ovi spojevi trebaju čuvati na hladnom i pod inertnom atmosferom kako ne bi došlo do raspadanja. Naprotiv, odgovarajuće hidrokloridne soli **5** i **7**, koje su bijele kristalinične krutine, puno su stabilnije i pogodnije za dulje čuvanje.



Shema 40. Sinteza Mannichovih derivata *p*-krezola.

4.3.2. Preparativna ozračivanja

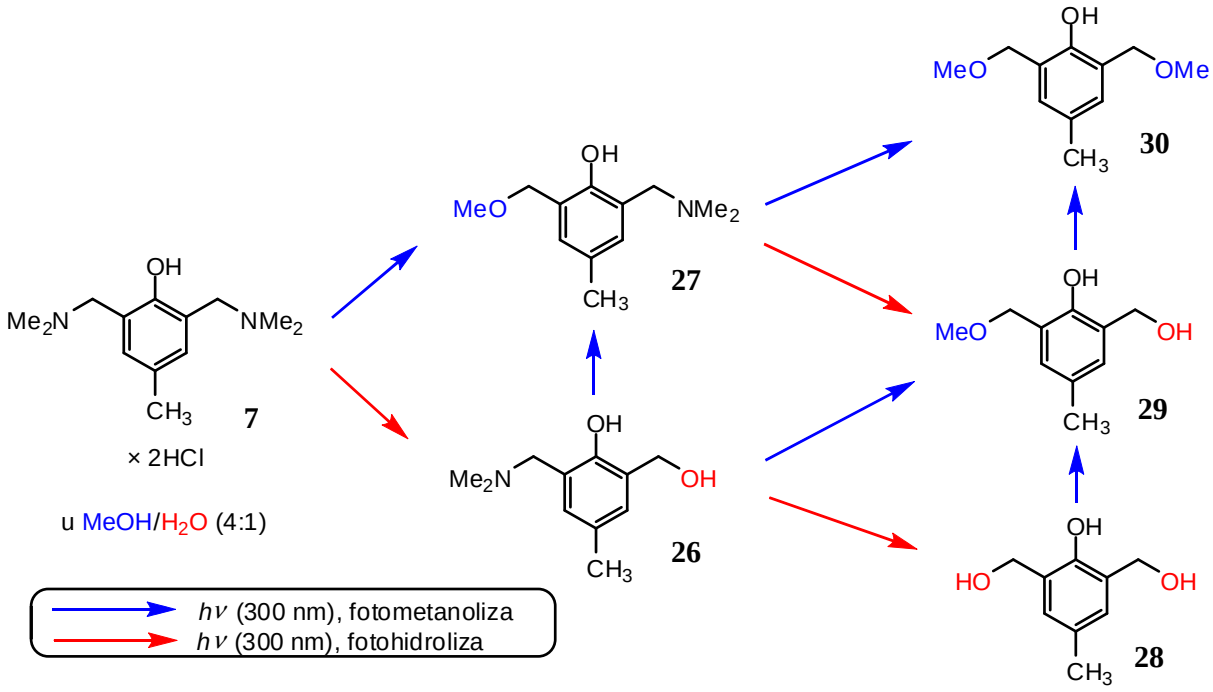
S obzirom na poznatu reaktivnost sličnih Mannichovih derivata fenola,[156] za očekivati je da će fotoliza spojeva **4**-**7** provedena u smjesi otapala CH_3OH-H_2O rezultirati produktima metanolize preko QM intermedijera (fotosolvoliza). Provedena su preparativna ozračivanja spojeva **5** i **7** na 300 nm u N_2-propuhanoj smjesi CH_3OH-H_2O (4:1). Tijek reakcije praćen je HPLC-om. Reakcija fotometanolize spoja **5** vođena je do 80 % konverzije, nakon čega je izoliran fotoprodukt – metilni eter **25**[132] (77 %). U HPLC kromatogramu primijećen je dodatni signal vrlo slabog intenziteta, koji vjerojatno pripada produktu fotohidrolize **24**, međutim on nije izoliran s obzirom da nastaje u vrlo malim količinama (shema 41).



Shema 41. Fotosolvoliza spoja **5** u smjesi otapala CH_3OH-H_2O (4:1).

Nastanak uglavnom metilnog etera (fotometanoliza), a ne odgovarajućeg hidroksi-derivata (fotohidroliza) može se objasniti činjenicom da je spoj **24** i dalje reaktivan te može u dobrom kvantnom prinosu dati metilirani fotoprodukt **25**, što je u literaturi opisano na vrlo sličnim spojevima.[70] Također, metanol je puno bolji nukleofil od vode pa je i to još jedan razlog zašto preferencijalno nastaje spoj **25**.

U nastavku istraživanja provedeno je preparativno ozračivanje spoja **7** u N_2-propuhanom CH_3OH-H_2O (4:1). Tijek reakcije praćen je HPLC-om. Fotoliza spoja **7** u smjesi otapala CH_3OH-H_2O prilično je kompleksna zbog mogućnosti nastanka niza fotoprodukata i njihove međusobne interkonverzije (shema 42).

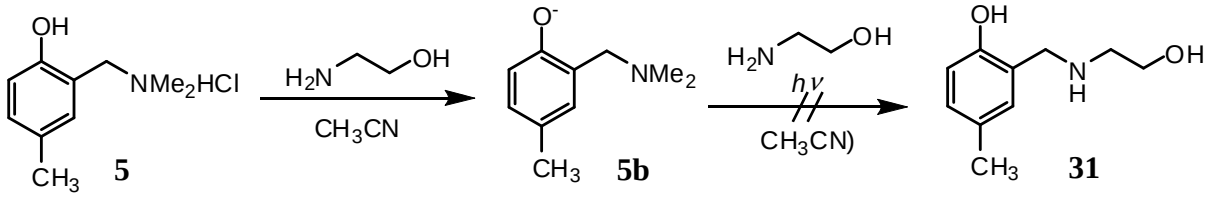


Shema 42. Fotosolvoliza spoja **7** u smjesi otapala CH_3OH-H_2O (4:1).

Produljeno vrijeme fotolize u konačnici rezultira spojem **30**[133] u praktički kvantitativnom iskorištenju, jer u svim ostalim derivatima **26**-**29** može doći do fotometanolize pa se postupno ugrađuje jedna, odnosno dvije metoksi-skupine. U drugom eksperimentu fotoliza je vođena do 40 % konverzije, pri čemu je u HPLC kromatogramu prisutno šest signala različitih intenziteta. Iz fotosmjese su nakon razdvajanja preparativnim HPLC-om, osim početnog spoja (50 %), izolirani i produkti **29** (7 %) i **30** (20 %). Fotoprodukti su okarakterizirani NMR-om. Karakteristična promjena u spektrima je pojava novog signala oko 4,6 ppm s integralom 3H, koji odgovara metilnoj skupini.

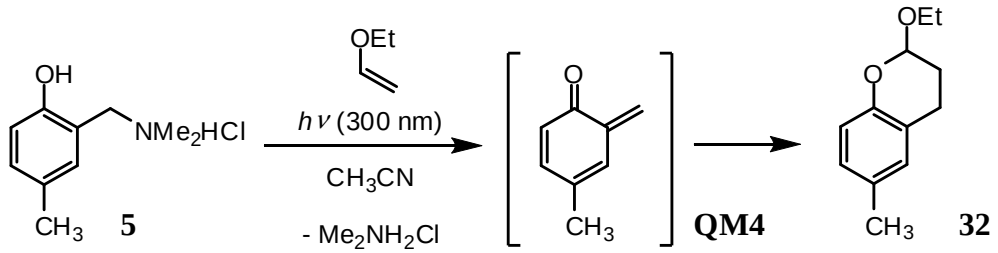
HPLC-om je pokazano da spojevi **4** i **6** (slobodne aminske baze) daju iste fotoprodukte u navedenim uvjetima kao i reakcije provedene na derivatima **5**, odnosno **7**.

Ozračivanje spoja **5** provedeno je i u CH_3CN otopini s etanolaminom kao nukleofilom (shema 43). Etanolamin je poznat kao učinkovit reagens za gašenje QM.[6,19,21,22,70,74,100] Međutim, u provedenim eksperimentima nije detektirano nastajanje adukta **31** čak ni nakon produljenog vremena ozračivanja. Etanolamin je ovdje djelovao kao baza i deprotonirao fenol dajući fenolat **5b**, a izostanak fotoprodukta **31** sugerira manje učinkovito generiranje odgovarajućeg QM iz bazične otopine (iz fenolata **5b**), nego što je to slučaj u neutralnoj otopini (iz **4** ili **5**).



Shema 43. Fotokemija spoja **5** u prisutnosti etanolamina.

Ozračivanje spoja **5** provedeno je također u CH_3CN u prisutnosti suviška dienofila, etil-vinil-etera (EVE) (shema 44). Poznato je da QM podliježu Diels-Alderovim reakcijama s elektronima bogatim dienofilima kao što je EVE, bilo da su generirani termičkim[18] ili fotokemijskim[19] metodama. Izolacija fotoprodukta **32**[134] (42 %) je neizravna potvrda da je **QM4** bio intermedijer u ovoj reakciji.

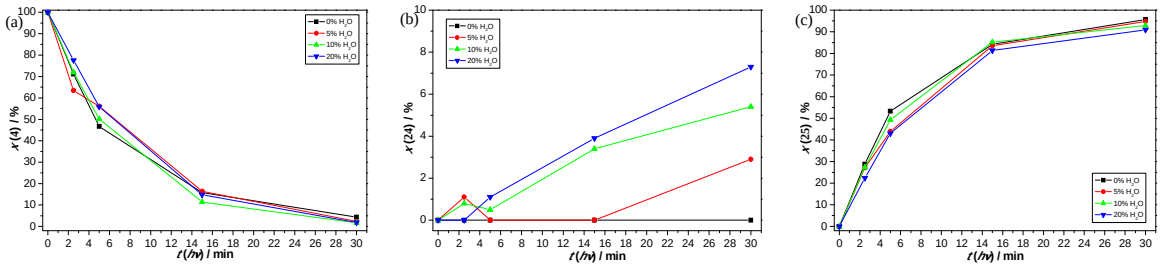


Shema 44. Ozračivanje spoja **5** u prisutnosti etil-vinil-etera.

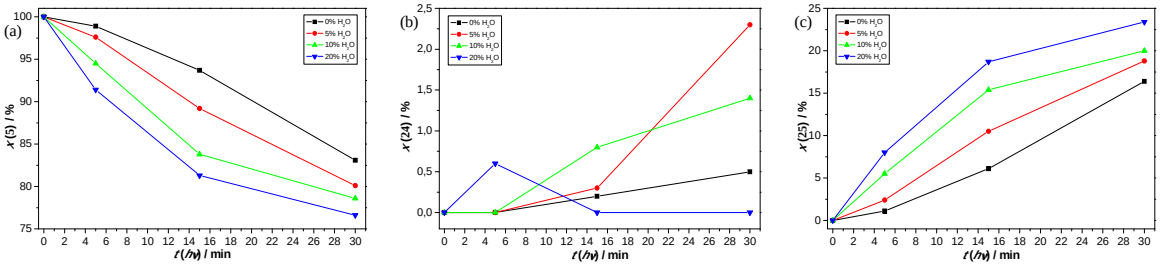
Svi izolirani fotoprodukti (**25**, **29**, **30** i **32**) okarakterizirani su spektroskopskim metodama.

4.3.3. Ovisnost učinkovitosti reakcije fotometanolize o udjelu vode u metanolnoj otopini

Provedeni su eksperimenti u kojima je ispitano kako udio vode u metanolu utječe na brzinu reakcije fotometanolize. Pritom su spojevi **4** ili **5** ozračivani u N_2-propuhanim metanolnim otopinama kojima je volumni udio vode podešen na 0, 5, 10 i 20 %. Množinski udjeli pojedinih spojeva u fotosmjesi: početnih **4** ili **5** te fotoprodukata **24** i **25** dobiveni su HPLC analizom fotosmjese. Rezultati su prikazani slikama 41 i 42.



Slika 41. Ovisnost udjela pojedinog spoja o udjelu vode u metanolu i o vremenu ozračivanja za spoj **4**. (a) Udio početnog spoja **4**; (b) udio produkta fotohidrolize **24**; (c) udio produkta fotometanolize **25**.



Slika 42. Ovisnost množinskog udjela pojedinog spoja o udjelu vode u metanolu i o vremenu ozračivanja za spoj **5**. (a) Udio početnog spoja **5**; (b) udio produkta fotohidrolize **24**; (c) udio produkta fotometanolize **25**.

Iz priloženih grafičkih prikaza uočljivo je da brzina nastanka produkta fotometanolize **25** kod slobodnog amina **4** praktički ne ovisi o udjelu vode u metanolu, dok je kod soli **5** metanoliza nešto učinkovitija kad je udio vode veći. Tako je npr. kod amina **4** nakon 15 min ozračivanja konverzija u čistom CH_3OH 6 %, a kad je prisutno 10 % H_2O konverzija je gotovo tri puta veća i iznosi 15 %. Kod soli **5** je u istom vremenu konverzija 85 %, praktički jednaka u čistom CH_3OH i u 10 % H_2O u CH_3OH. U slobodnoj bazi **4** se na benzilnom položaju, *ortho* do fenolne OH skupine, nalazi amino-skupina, koja je izvrstan akceptor vodikove veze. Iz tog razloga za očekivati je da nakon pobude dolazi do vrlo učinkovitog ESIPT-a, za koji nije nužna prisutnost protičnog otapala. Kod derivata **5** koji je sol, amino-skupina je već protonirana pa ne može biti akceptor vodikove veze s fenolne OH-skupine. Tako se nakon pobude proton s fenolne OH-skupine ne može prenijeti na već protonirani amin te je prijenos moguć jedino na molekule otapala, što je učinkovitije pri većem udjelu vode. Poznato je da je prijenos protona učinkovitiji na klustere H_2O, nego na CH_3OH.[157]

4.3.4. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **4**-**7**

Određeni su kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **4**-**7** u otopinama CH_3OH-H_2O (4:1) simultanom upotrebom triju aktinometara: ferioksalatnog (Φ_{254} = 1,25),[138,139] KI/KIO_3 (Φ_{254} = 0,74),[139,140] i valerofenona (Φ_{254} = 0,65 ± 0,03).[142]
S obzirom da i fotoprodukti nastali fotosolvolizom spojeva **4**-**7** apsorbiraju pri 254 nm, eksperimenti su provedeni s niskim konverzijama (< 30 %). Apsorbancije otopina bile su između 0,4 i 0,8 te su izmjerene neposredno prije ozračivanja. Sastav ozračene otopine analiziran je HPLC-om čime su dobiveni podaci o konverziji. Ovdje prikazana vrijednost kvantnih prinosa je srednja vrijednost triju mjerenja (tablica 8).

Tablica 8. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **4**-**7** u CH_3OH-H_2O (4:1).[a]

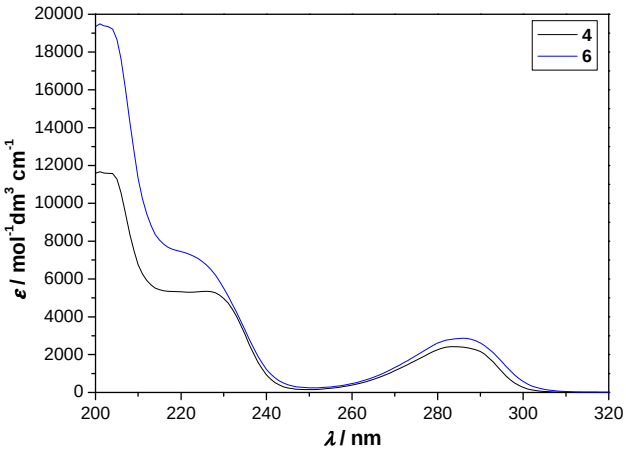
Spoj	Φ
4	0,11 ± 0,01
5	0,42 ± 0,03
6	0,42 ± 0,05
7	0,91 ± 0,03

[a] Kvantni prinos fotometanolize odnosi se na fotokemijsku reakciju nestajanja reaktanta

Fotometanoliza se odvija učinkovitije kod derivata koji su soli (**5** i **7**), u usporedbi s derivatima koji su slobodni amini (**4** i **6**). Također, veći je kvantni prinos fotometanolize kod bis-derivata, u odnosu na odgovarajuće mono-derivate (usp. **4** i **6** te **5** i **7**).

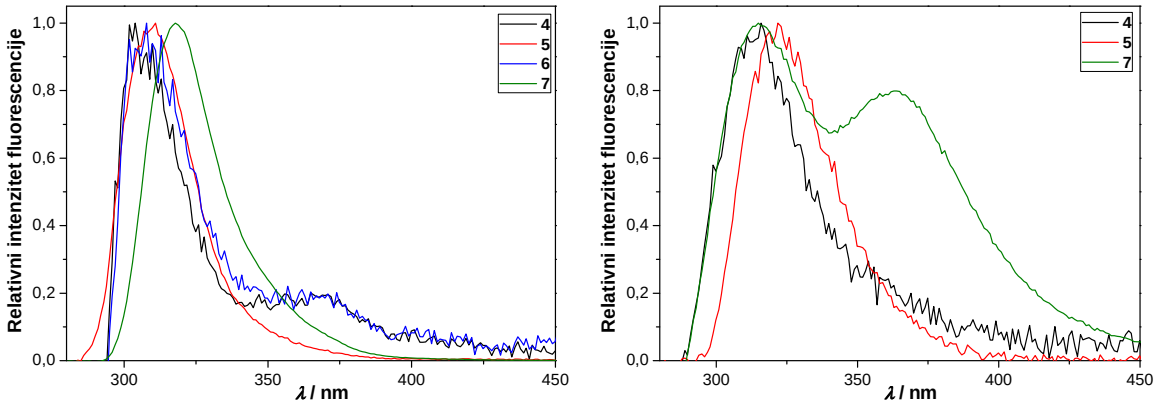
4.3.5. Fotofizička svojstva spojeva **4**-**7**

Apsorpcijski spektri spojeva **4**-**7** snimljeni u čistom CH_3CN imaju maksimume apsorpcijskih vrpci najnižih energija pri 283 (slobodni amini **4** i **6**), odnosno 286 nm (soli **5** i **7**), što je za oko 10 nm batokromno pomaknuto u odnosu na čisti fenol[158] (slika 43).



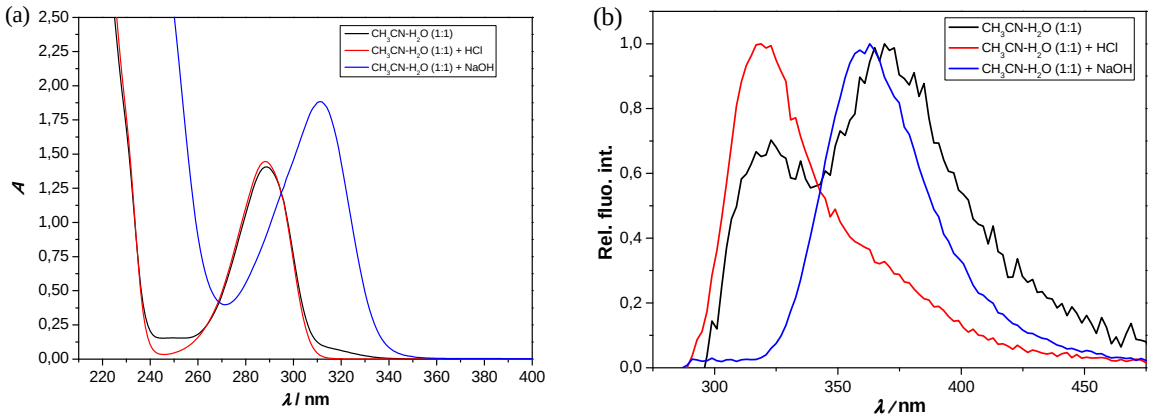
Slika 43. Apsorpcijski spektri spoja: (a) **4** i (b) **6** u CH_3CN.

Poznato je da se reakcije prijenosa protona i generiranje QM iz derivata fenola događaju iz singletnog pobuđenog stanja zbog povećane kiselosti fenola u S_1.[62] Iz tog razloga studirana je fluorescencija spojeva **4**-**7** kako bi se dobio bolji uvid u njihova svojstva u singletnom pobuđenom stanju. Snimljeni su fluorescencijski spektri spojeva u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1). Razlike u spektrima koje se očekuju za ta dva otapala uzrokovane su mogućnošću deprotoniranja fenolne OH skupine u pobuđenom stanju na molekule vode, čime se generira fenolat u pobuđenom stanju, dok u CH_3CN ne može doći do deprotoniranja na molekule otapala s obzirom da je poznato da CH_3CN nema sposobnost solvatirati protone.[63,64,157a] Fluorescencijski spektri prikazani su slikom 44.



Slika 44. Normalizirani fluorescencijski spektri spojeva **4**-**7** u (a) CH_3CN i (b) CH_3CN-H_2O (1:1) snimljeni pri sobnoj temperaturi. Valna duljina pobude je 250 nm.

U CH_3CN-H_2O (1:1) spojevi **4**-**6** imaju maksimum u emisijskim spektrima pri 320 nm, dok dvostruka sol **7** ima dva maksimuma – pri 320 i 360 nm, čiji relativni intenziteti ovise o valnoj duljini pobude (Dodatak, prilog 1). Za pretpostaviti je da vrpca u fluorescencijskom spektru pri 360 nm odgovara deprotoniranom obliku spoja **7** (fenolatu). Kako bi se to potvrdilo snimljeni su apsorpcijski i fluorescencijski spektri spoja **7** u smjesi CH_3CN-H_2O (1:1), u kojoj je vodeni dio zamijenjen s 1 mol dm^{-3} HCl(aq), odnosno 1 mol dm^{-3} NaOH(aq) (slika 45). U kiselom mediju vidljiva je samo vrpca na 320 nm, dok je u lužnatom mediju prisutna samo vrpca na 360 nm.



Slika 45. (a) Apsorpcijski spektri spoja **4** (c = 3,5×10^{-4} mol dm^{-3}); (b) normalizirani fluorescencijski spektri spoja **4**. Spektri su snimani u CH_3CN-H_2O (1:1), gdje je vodeni dio smjese: voda (–), 1 mol dm^{-3} HCl (–) i 1 mol dm^{-3} NaOH (–).

Apsorpcijski spektar mono-supstituiranih derivata **4** i **5** karakteriziraju maksimum pri 283 nm i rame oko 230 nm, dok je kod bis-supstituiranih derivata maksimum pomaknut za 3 nm batokromno, a rame je na 220 nm. Spektar spoja **4** sniman u lužnatoj otopini, kad je **4** u disociranom obliku (fenolat), karakteriziran je maksimumom apsorpcije pri 311 nm, što je za 22 nm batokromno pomaknuto u odnosu na nedisocirani oblik. Disocirani oblik (fenolat) također ima i veći molarni apsorpcijski koeficijent u rasponu valnih duljina od 210 do 270 nm (slika 45a).

Fluorescencijski spektri soli **5** i **7** snimani u CH_3CN karakterizirani su maksimumom emisije pri 310, odnosno 317 nm, dok se kod amina **4** i **6** osim maksimuma jake emisije pri 308 nm, pojavljuje i slabiji maksimum pri 360 nm, uzrokovan emisijom fenolata koji je nastao u pobuđenom stanju. Kod slobodnih amina može se ostvariti O-H···N vodikova veza, pa je

intramolekulski prijenos protona duž te veze u pobuđenom stanju prilično očekivan, čime se u pobuđenom stanju generira fenolat. Naprotiv, kod soli nije moguća spomenuta vodikova veza pa fenolna OH skupina ne može u pobuđenom stanju protonirati amin, a ne može doći ni do prijenosa protona na molekule otapala s obzirom da CH_3CN loše solvatira protone. Stoga se u fluorescencijskim spektrima soli snimljenim u čistom CH_3CN ne pojavljuje vrpca pri 360 nm. Fluorescencija snimana u CH_3CN-H_2O (1:1) puno je slabijih intenziteta, što govori u prilog tome da dodatak vode otvara neki put neradijativne relaksacije. Vjerojatno se radi o prijenosu protona u pobuđenom stanju na molekule vode. Emisija je karakterizirana maksimumom pri 320 nm, a kod spoja **7** i maksimumom pri 360 nm. Maksimum pri 360 nm uzrokovan je emisijom fenolata koji već postoji u osnovnom stanju, što se može objasniti, kako ćemo vidjeti u daljnjem tekstu, niskom pK_a vrijednosti za disocijaciju fenolne OH skupine spoja **7**. Emisijska vrpca pri 360 nm nedvojbeno pripada fenolatu jer se poklapa s jedinom vrpcom koja je prisutna kad je spektar spoja sniman u lužnatoj otopini. Uočljivo je kako se maksimumi vrpca pri 320, odnosno 360 nm ne preklapaju savršeno s maksimumima dobivenim mjerenjem u kiseloj odnosno lužnatoj otopini. U bazičnom mediju opaža se hipsokromni pomak od ~5 nm u odnosu na spektar spoja **7**, što je vjerojatno posljedica toga što u neutralnoj CH_3CN-H_2O (1:1) otopini egzistira fenolat protoniran na amino-skupinama, dok u lužnatoj otopini egzistira vrsta koja je potpuno deprotonirana. U kiseloj otopini prisutna je samo vrpca pri 320 nm, koja odgovara protoniranom obliku spoja prikazanom strukturom **7** (triprotonirani oblik).

Iz ovih rezultata može se pretpostaviti da je pK_a fenolne OH skupine u spoju **7** puno niža nego je to uobičajeno kod fenola (oko 10) te smo stoga odlučili odrediti pK_a vrijednosti za spojeve **5** i **7**. S obzirom na opažene pojave u spektrima te ranije spomenutu ovisnost fluorescencijskih spektara o valnoj duljini pobude u otopini, vjerojatno postoje različite vrste ovisno o pH, što će biti objašnjeno u sljedećem poglavlju.

Određeni su kvantni prinosi fluorescencije upotrebom otopine anisola u cikloheksanu kao standarda.[144] Rezultati su prikazani tablicom 9.

Tablica 9. Kvantni prinosi fluorescencije spojeva **4**-**7** u CH_3CN.

Spoj	$\Phi(CH_3CN)^a \times 10^3$
4	1,5 ± 0,5
5	12,6 ± 0,2
6	3 ± 1
7	52,2 ± 0,8

[a] Kvantni prinosi fluorescencije određeni su upotrebom anisola u cikloheksanu kao standarda (Φ = 0,29).[144]

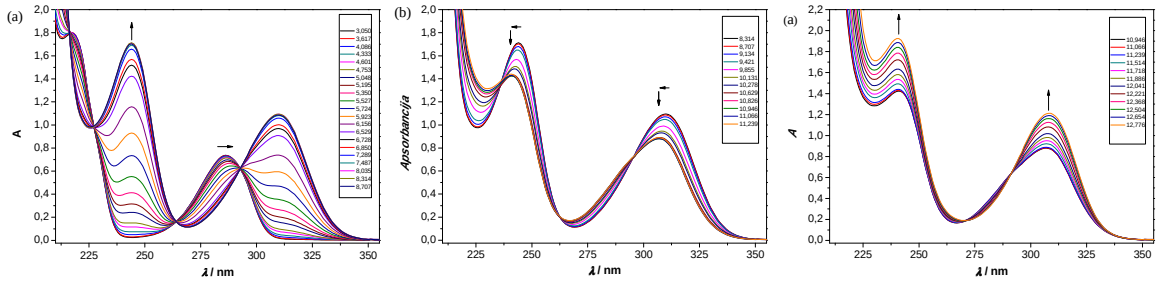
Kvantni prinosi fluorescencije u CH_3CN su jako niski, što se može objasniti postojanjem neradijativnog relaksacijskog puta. Uočljivo je da su kvantni prinosi kod amina niži nego kod odgovarajućih soli, što se može objasniti mogućnošću učinkovitog ESIPT-a s fenolne OH skupine na aminski dušik kod amina. Kod soli ESIPT nije moguć jer je amino-skupina već protonirana te je zbog toga relaksacija zračenjem učinkovitija, što se primijećuje po nešto višim kvantnim prinosima fluorescencije.

4.3.6. Određivanje pK_a vrijednosti za spojeve **5** i **7**

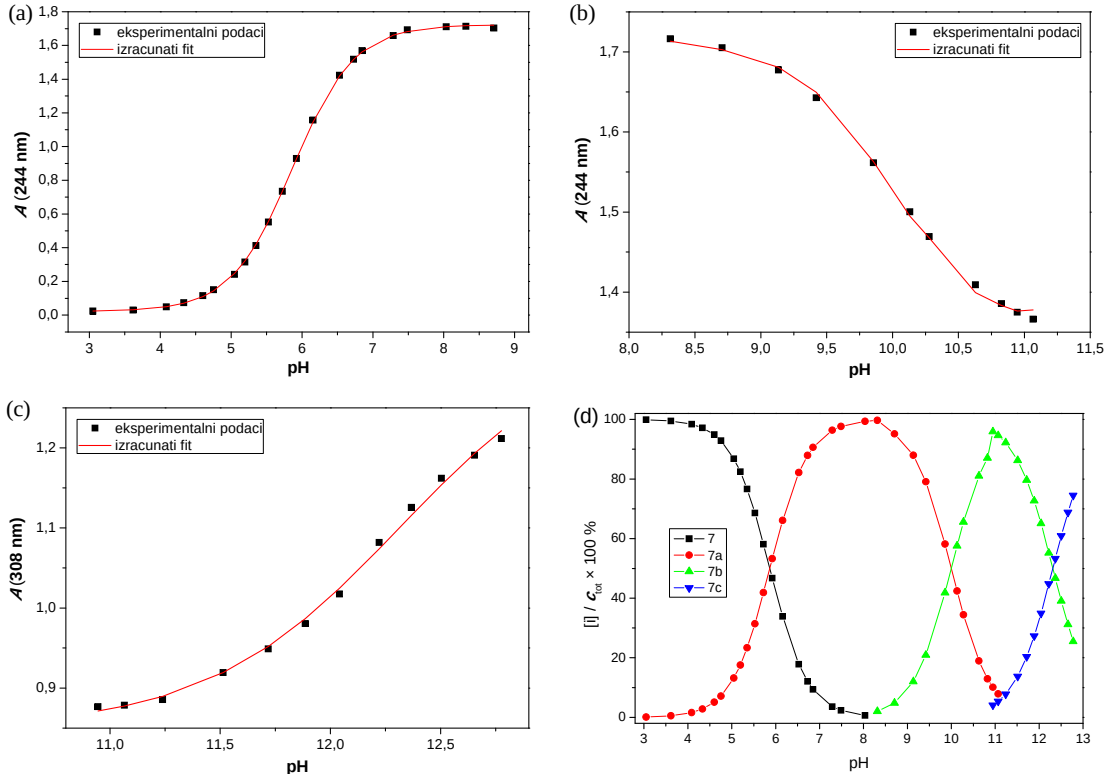
Provedene su potenciometrijske titracije spojeva **5** i **7** kako bi se odredile pK_a vrijednosti fenola i amonijevih soli. Snimani su UV-vis spektri (200-400 nm) otopine pri različitim vrijednostima pH i dobivene su titracijske krivulje i distribucijski dijagrami (slika 46 i Dodatak, prilog 2). Podaci su obrađeni multivarijatnom regresijskom analizom koristeći program Specfit,[143] te su dobivene pK_a vrijednosti s pripadajućim standardnim odstupanjima, koje su prikazane tablicom 10.

Tablica 10. pK_a vrijednosti spojeva **5** i **7** pri 25 °C u vodenoj otopini.

Spoj	5	7
pK_{a1}	8,46 ± 0,01	5,87 ± 0,01
pK_{a2}	11,15 ± 0,01	10,00 ± 0,02
pK_{a3}	–	12,31 ± 0,02

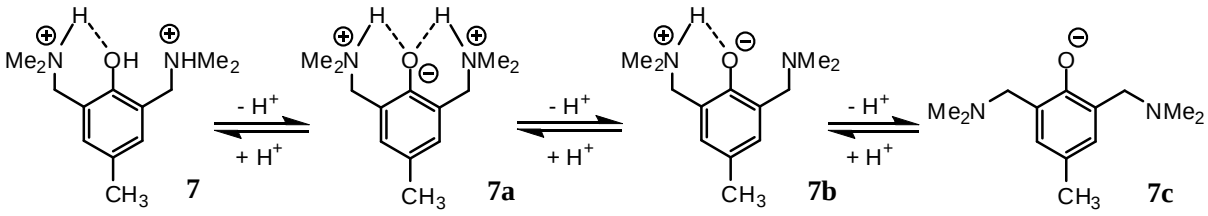


Slika 46. Ovisnost apsorpcijskog spektra spoja **7** (c = 2,66×10^{-4} mol dm^{-3} u H_2O) o pH. Spektri su korigirani na razrjeđenje. Apsorpcijski spektri u: (a) području pH 3,05-8,71; (b) području pH 8,31-11,24; (c) području pH 10,95-12,78. Titracije su provedene dodavanjem otopine NaOH.



Slika 47. Ovisnost apsorbancije spoja **7** (c = 2,66×10^{-4} mol dm^{-3} u H_2O) o pH pri tri naznačene valne duljine. Usporedba izračunatih (—) i eksperimentalnih podataka (▪). (a) Područje pH 3,05-8,71; (b) područje pH 8,31-11,24; (c) područje pH 10,95-12,78; (d) Distribucijski dijagram za vrste nastale disocijacijom triprotonske kiseline **7** u ovisnosti o vrijednosti pH.

Iznenađujuće niska pK_{a1} za spoj **7**, koja iznosi 5,87, nedvojbeno pripada reakciji deprotoniranja fenolne OH skupine jer su promjene u spektrima najizraženije. To je uzrokovano izravnom vezom kromofor-OH, gdje deprotoniranjem dolazi do delokalizacije elektrona u kromofor (benzenski prsten) pa to znatno utječe na pomicanje valne duljine apsorpcijskog maksimuma. pK_a vrijednost nesupstituiranog fenola je 9,95, a *p*-krezola 10,17,[159] što znači da je konstanta ravnoteže disocijacije spoja **7** (K_{a1}) za četiri reda veća od one *p*-krezola. Značajno smanjenje pK_a vrijednosti derivata fenola zbog mogućnosti dobre stabilizacije fenolata intramolekulskim vodikovim vezama poznato je u literaturi. Tako je pK_a derivata fenola s amidnim skupinama na *o*-položajima 7,5 zbog ostvarivanja dviju vodikovih veza s fenolatom.[160] Kod spoja **7** su umjesto amidnih skupina prisutne dvije protonirane amino-skupine, pa je efekt još izraženiji. Spoj **7** posjeduje dva pozitivna naboja unutar iste molekule, što će se zasigurno stabilizirati ukoliko se generira jedan negativni naboj disocijacijom fenola. Dodatno, kako su protonirane amino-skupine u idealnom položaju za ostvarivanje vodikove veze s kisikom fenolata, doći će do značajne stabilizacije disociranog oblika zbog ostvarivanja dviju vodikovih veza u strukturi **7a** (shema 45).



Shema 45. Disocijacija spoja **7**.

U spoju **5** prisutna je samo jedna protonirana amino-skupina koja je u mogućnosti intramolekulskom vodikovom vezom stabilizirati nastali fenolat, pa je stabilizacija znatno lošija nego što je to slučaj kod bis-supstituiranog derivata **7**, što se odražava i na pK_{a1} vrijednosti spoja **5**. Tako ona kod spoja **5** iznosi 8,46, što je razlika za dva reda veličine u konstanti ravnoteže disocijacije u usporedbi sa spojem **7**.

S obzirom na to da se daljnjom disocijacijom protoniranih amino-skupina u fenolatima spojeva **5** i **7** spektri i dalje znatno mijenjaju (slike 46b i c, Dodatak, prilog 2), to govori u prilog tome da i u vodenoj otopini postoji vodikova veza između protona amino-skupine i kisikovog atoma fenolata. Slijedeća točka ekvivalencije kod spoja **7** je karakterizirana s pK_{a2} vrijednošću 10,00, što je tipična i prilično očekivana vrijednost za amin. Zadnja točka

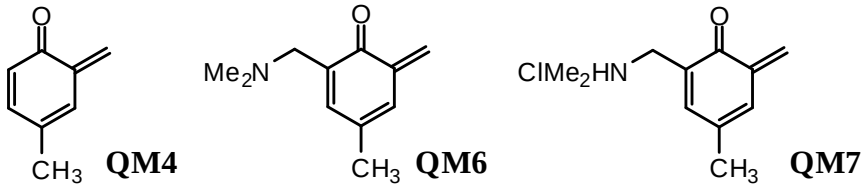
ekvivalencije je kod spojeva **5** i **7** karakterizirana s pK_a vrijednostima 11,15, odnosno 12,31, što je nešto viša vrijednost u odnosu na tipični amin. Visoka vrijednost zadnje pK_a može se objasniti time što se disocijacijom protona iz **7b**, odnosno s amina u fenolatu spoja **5,** kida zadnja preostala vodikova veza koja znatno stabilizira spoj. Nastaje potpuno deprotonirani oblik spoja, koji se može stabilizirati samo solvatacijom s molekulama vode.

S obzirom na pK_a vrijednosti spoja **7**, moguće je dati potpuno objašnjenje fluorescencijskih spektara ovog spoja u CH_3CN-H_2O (1:1) opisanih u §4.3.5. Spoj **7** u neutralnoj otopini (pH oko 7) disocira pa je prisutan u obliku smjese fenola **7** i fenolata **7a**. Oblik spektra i omjer molarnih apsorpcijskih koeficijenata protoniranog i deprotoniranog oblika spoja **7** objašnjavaju različit relativni intenzitet emisijskih vrpci pri 320 i 360 nm u fluorescencijskim spektrima snimanim u CH_3CN-H_2O (1:1) pri različitim valnim duljinama pobude (250, 260 ili 270 nm). U slučaju kad je valna duljina pobudnog zračenja pri 250 nm pobuđuje se uglavnom fenolat **7a**, dok kad je pobuda pri 270 nm pobuđuju se **7** i **7a** približno u jednakoj mjeri (270 nm je blizu izosbestične točke, gdje vrijedi ε(**7**) = ε(**7**$^-$)) pa su zato intenziteti emisija pri 320 i 360 nm sličniji. Kod spoja **5** nije primijećena ovisnost relativnih intenziteta emisijskih vrpci pri 320 i 360 nm o valnoj duljini pobude, što se može objasniti višom pK_{a1} kod spoja **5**, zbog čega je u neutralnoj otopini (pH oko 7) spoj prisutan u nedisociranom obliku.

4.3.7. Laserska pulsna fotoliza (LFP) spojeva **4**-**7**

Provedeni su eksperimenti LFP za spojeve **4**-**7** kako bi se karakterizirali QM ili ostali potencijalno relevantni intermedijeri u njihovoj fotokemiji. Tranzijentni apsorpcijski spektri snimani su uz pobudu Nd:YAG laserom na 266 nm u otopinama CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1) propuhanim s N_2 i O_2. Razlike u spektrima snimanim u N_2 i O_2-propuhanim otopinama ukazuju na tripletno pobuđeno stanje ili radikale koji se gase s O_2. Kod svih spojeva (**4**-**7**) opaženo je nastajanje tranzijentne vrste s jakim apsorpcijskim maksimumom na 380-420 nm koja se ne gasi s O_2, što znači da nije detektirano tripletno pobuđeno stanje ili radikali. Nadalje, tranzijenti nestaju kinetikom prvog reda (osim kod spoja **7** u vodi), a opažena je različita kinetika nestajanja čestica (tablica 11) ovisno o tome jesu li LFP mjerenja provedena u CH_3CN ili CH_3CN-H_2O (1:1). Tako je vrijeme života **QM4** dobivenog iz soli **5** (τ = (200 ± 20) ms) 40 puta duže od vremena života istog QM dobivenog iz slobodnog amina **4** (τ = (5 ± 1) ms). Usporedbom spektara s literaturnim[8a,70] navedeni tranzijenti mogu se pripisati kinon-

metidima **QM4**, **QM6** i **QM7** (slika 48). Karakteristični tranzijentni apsorpcijski spektri na primjeru spoja **7** prikazani su slikom 49. Kod ostalih spojeva izgled spektara je vrlo sličan, ali tranzijenti nestaju različitom brzinom.

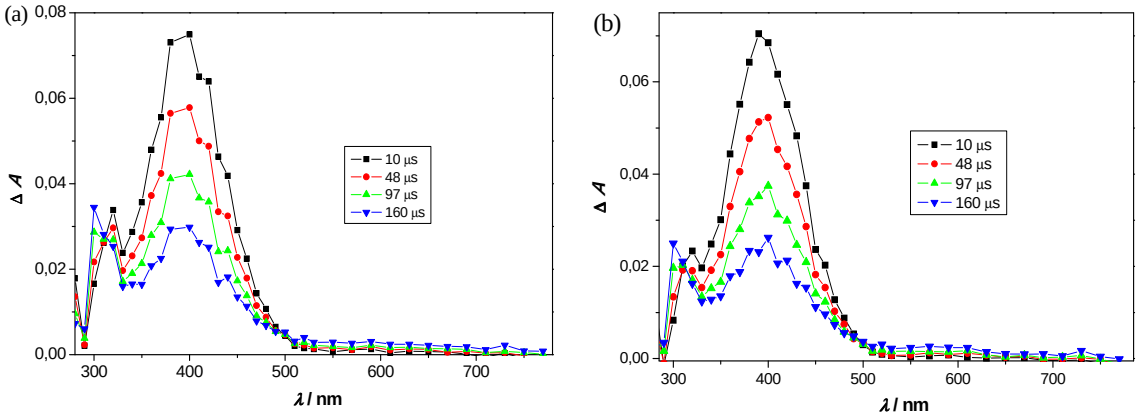


Slika 48. QM koji nastaju reakcijama fotodeaminacije iz derivata **4**-**7**.

Tablica 11. Vremena života τ / ms QM određena LFP-om.

Kinon-metid / Otapalo	QM4	QM6	QM7
CH_3CN	5 ± 1 [a] 200 ± 20 [b]	2,0 ± 0,2	0,120 ± 0,010
CH_3CN-H_2O (1:1)	2,5 ± 0,2 [a] 105 ± 10 [b]	3 ± 1	14 ± 2 135 ± 5

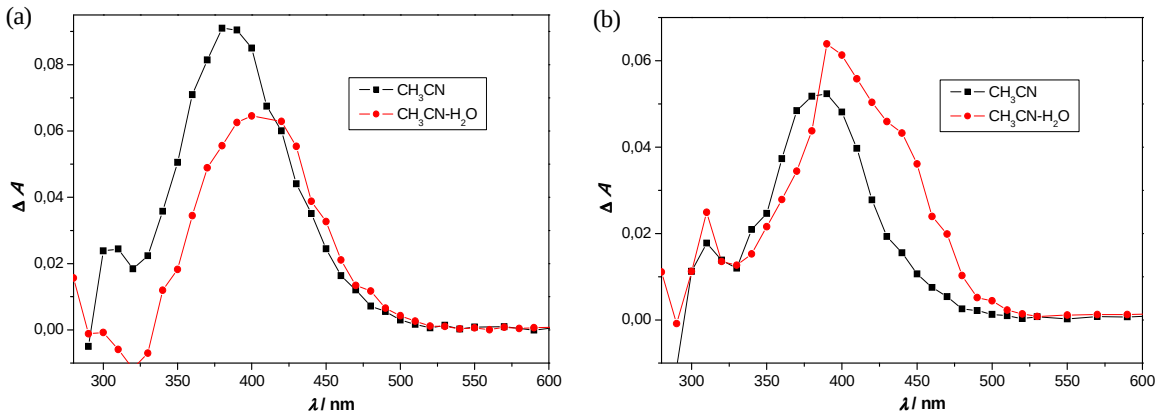
[a] Iz aminskog prekursora **4**.
[b] Iz soli **5**.



Slika 49. Tranzijentni apsorpcijski spektri spoja **7** u CH_3CN: (a) N_2-propuhana otopina; (b) O_2-propuhana otopina.

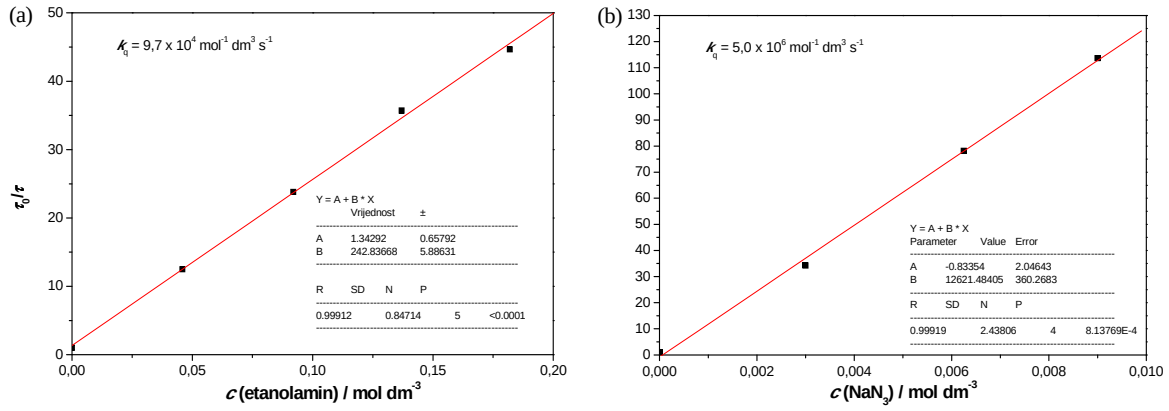
Tranzijentni spektri O_2-propuhanih otopina spojeva **4** i **5** u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1) snimljeni neposredno nakon laserskog pulsa prikazani su na slici 50. Na temelju intenziteta tranzijentne apsorpcije neposredno nakon laserskog pulsa vidljivo je da se fotodeaminacija iz

slobodnog amina **4** odvija učinkovitije u čistom CH_3CN, dok se kod soli **5** fotodeaminacija odvija učinkovitije kad je prisutna voda. Navedeno se može povezati s ranijim opažanjem o učinkovitosti fotometanolize u ovisnosti o udjelu vode u metanolu, gdje smo vidjeli da kod amina voda nema utjecaj na učinkovitost, dok je kod soli učinkovitost fotometanolize veća kad je prisutna voda. To je također moguće povezati s kvantnim prinosima fluorescencije za spojeve **4**-**7** u CH_3CN, koji su veći kod soli u odnosu na amine, zbog nemogućnosti ESIPT-a kod soli. Stoga je veća učinkovitost generiranja QM iz soli **5** u prisustvu vode (slika 50b) sasvim očekivana.



Slika 50. Tranzijentni apsorpcijski spektri u O_2-propuhanoj otopini CH_3CN (▪) i CH_3CN-H_2O (1:1) (●) jednake apsorbancije (A_{355} = 0,45) snimljeni neposredno nakon laserskog pulsa za: (a) slobodni amin **4**; (b) sol **5**.

Dodatna potvrda da tranzijentna apsorpcija pri 380-420 nm pripada fotokemijski generiranim QM su eksperimenti gašenja s različitim nukleofilima. Gašenje je provedeno u prisutnosti nukleofila: metanola, etanolamina i natrijevog azida, kao i u prisutnosti dienofila etil-vinil-etera. Izmjerene konstante brzine reakcije (tablica 12) su vrlo tipične i usporedive s literaturnim.[8a,22] Primjer Stern-Volmerovih dijagrama gašenja tranzijenta (**QM4**) s dva različita nukleofila (etanolamin i natrijev azid) dan je na slici 51.



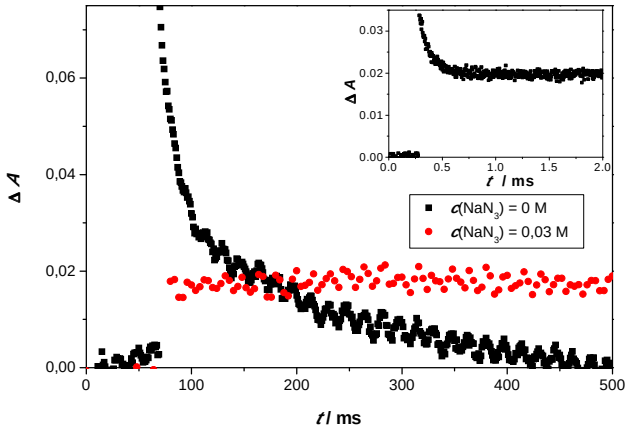
Slika 51. Stern-Volmerov dijagram gašenja tranzijentne apsorpcije u CH_3CN-H_2O (1:1) s: (a) etanolaminom i (b) NaN_3 za spoj **4**. (τ = 2,5 ± 0,2 ms).

Tablica 12. Konstante brzina reakcije (k_q / mol^{-1} dm^3 s^{-1}) nukleofila s QM određene LFP-om.

Kinon-metid / Gasitelj	QM4	QM6	QM7
$k_q(CH_3OH)$[c]	5×10^2 [a] 5 [b]	–	–
k_q(etanolamin)[d]	$9{,}7 \times 10^4$ [a] $1{,}0 \times 10^5$ [b]	$6{,}8 \times 10^4$	$5{,}5 \times 10^4$ [e]
NaN_3[d]	$5{,}0 \times 10^6$ [a] $4{,}9 \times 10^6$ [b]	$3{,}6 \times 10^6$	$5{,}0 \times 10^6$ [f]
EVE k_q [d]	7×10^2 [a] 3×10^2 [b]	1×10^3	–

[a] Iz aminskog prekursora **4**.
[b] Iz soli **5**.
[c] Izmjereno u CH_3CN.
[d] Izmjereno u CH_3CN- H_2O (1:1).
[e] Nestajanje tranzijenta je jednoeksponencijalna funkcija (etanolamin je baza).
[f] Detektirana su dva tranzijenta (biekspONENCIJALNA funkcija) - prvi se gasi s nukleofilima, dok drugi pripada dugoživućoj vrsti s vremenom života >10 s.

Kod bis-soli **7** praćeno je gašenje tranzijenta pri 420 nm s različitim nukleofilima. Utvrđeno je da se brzina gašenja tranzijenta sastoji od dvije komponente, brze i spore. Zanimljivo, dodatak nukleofila (natrijevog azida) ubrzava kinetiku nestajanja brze komponente ($k_q = 5{\times}10^6$ mol^{-1} dm^3 s^{-1}), dok se vrsta s dužim vremenom života (τ = 135 ± 5 ms) ne gasi, već postaje dugoživuća, s vremenom nestajanja većim od onog koji se može izmjeriti na LFP uređaju (τ je oko 10 s ili više) (slika 52).



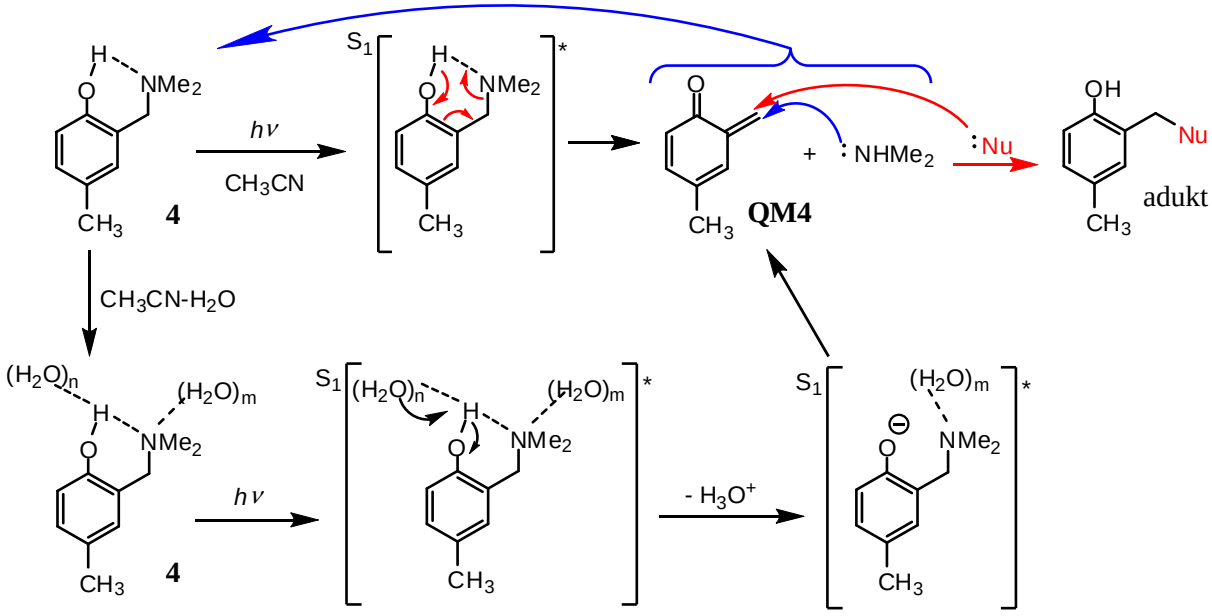
Slika 52. Gašenje tranzijentne apsorpcije pri 420 nm u CH_3CN-H_2O (1:1) bez gasioca (nukleofila) i u prisutnosti 0,03 mol dm^{-3} NaN_3. Umetak: gašenje tranzijenta pri 420 nm u prisutnosti 0,03 mol dm^{-3} NaN_3 prikazano na kraćoj vremenskoj skali.

4.3.8. Mehanizmi fotokemijskih reakcija

Apsorpcijom fotona i pobudom u singletno pobuđeno stanje spojevi **4**-**7** podliježu reakcijama fotodeaminacije pri čemu nastaju odgovarajući QM koji su u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1) karakterizirani dugim vremenom života (u milisekundama). Pobuđivanjem spoja **4** događa se učinkovit ESIPT gdje se proton s fenolne OH skupine prenosi na amino-skupinu duž intramolekulske vodikove veze. Učinkovit ESIPT za posljedicu ima niži kvantni prinos fluorescencije za derivate koji su slobodni amini u usporedbi sa solima. Tako je kod amina ESIPT spregnut s deaminacijom, pri čemu nastaje **QM4**, a za nastajanje QM nije nužno posredovanje otapala. Deaminacijom slobodnih amina oslobađa se dimetil-amin, koji je nukleofil i može reagirati s nastalim **QM4** dajući ponovno spoj **4**, tj. kompetira s nukleofilima za reakciju s **QM4** (shema 46), što se odražava i na kvantne prinose reakcije fotometanolize, koji su niži za slobodne amine u odnosu na odgovarajuće soli.

Da nastanak **QM4** iz **4** ne zahtjeva prisustvo protičnog otapala pokazano je i u eksperimentima gdje je praćena ovisnost učinkovitosti fotometanolize o udjelu vode u metanolu, iz kojih se može zaključiti da brzina reakcije praktički ne ovisi o udjelu vode. Također, u LFP eksperimentima provedenim u čistom CH_3CN pojavljuje se tranzijent s maksimumom na 400 nm koji odgovara **QM4**. Nadalje, jači intenzitet tranzijentne apsorpcije detektirane odmah nakon laserskog pulsa za CH_3CN otopinu spoja **4** (slika 50a), nego za CH_3CN-H_2O otopinu sugerira da dodatak protičnog otapala zapravo smanjuje učinkovitost

ESIPT reakcije i nastajanja QM. Kako je pokazano u titracijskim eksperimentima, pK_a vrijednost za disocijaciju fenolne OH skupine je neobično niska, pa se može očekivati da se u vodenoj otopini fenol najprije deprotonira na otapalo, a potom nastaje QM (stupnjeviti mehanizam). Generiranje QM iz amina **4** je učinkovitije kad se događa ESIPT spregnut s deaminacijom, nego kad se radi o stupnjevitom mehanizmu (shema 46).

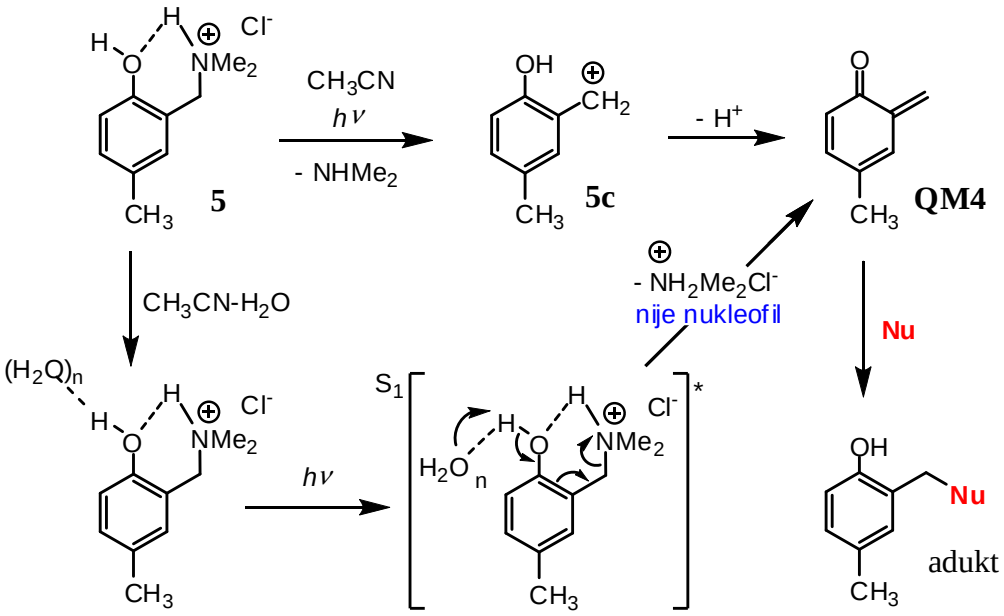


Shema 46. Fotodeaminacija kod amina **4** u CH_3CN i CH_3CN-H_2O.

QM4 nastao iz soli **5** ima dulje vrijeme života od istog QM nastalog iz slobodnog amina **4**. Nakon pobude spoja **5** u S_1 trebalo bi doći do deprotoniranja fenolne OH skupine, vjerojatno na molekule otapala, pri čemu dolazi do izlaska protoniranog dimetil-amina. On nije nukleofil pa neće reagirati s nastalim **QM4** i zato je njegovo izmjereno vrijeme života dulje, što se odražava i na veći kvantni prinos fotometanolize u odnosu na vrijednost za slobodni amin **4**.

Iz soli **5** u čistom CH_3CN nastaje **QM4**, no manje učinkovito nego iz amina **4**, što se primijećuje po slabijem intenzitetu tranzijentne apsorpcije odmah nakon laserskog pulsa (slika 50b). Manje učinkovita deaminacija odražava se na kvantni prinos fluorescencije. U čistom CH_3CN kvantni prinos fluorescencije kod soli je veći nego kod amina zbog manje učinkovite neradijativne relaksacije i deaminacije. Nadalje, u CH_3CN se kod amina događa učinkovit ESIPT praćen deaminacijom, dok se kod soli ne događa ESPT na molekule otapala s obzirom da je poznato da CH_3CN nema sposobnost solvatizirati protone.[63,64,157a]

U vodenom mediju **QM4** se generira puno učinkovitije iz soli **5**, što je pokazano u eksperimentima gdje je praćena ovisnost učinkovitosti fotometanolize o udjelu vode u metanolu. To govori u prilog tome da fotodisocijaciju fenola potpomaže otapalo koje služi kao dobar proton-akceptor, a fotodisocijacija fenola vjerojatno inicira proces nastanka QM. Međutim, u LFP eksperimentima je pokazano da iz soli **5** nastaje **QM4** i u čistom CH_3CN. Iz tog razloga mogu se pretpostaviti dva mehanizma reakcije fotodeaminacije kod soli **5**: (i) u vodenom mediju u pobuđenom stanju dolazi do deprotoniranja fenolne OH skupine na molekule otapala (ESPT na otapalo), a zatim iz molekule izlazi protonirani dimetil-amin kao dobra izlazeća skupina i generira se **QM4** (deprotoniranje i izlazak amina mogu se događati i istovremeno); (ii) u nevodenom mediju nakon pobude najprije dolazi do izlaska dimetil-amina, uz generiranje benzilnog kationa **5c**, koji naknadnim deprotoniranjem daje **QM4** (shema 47).

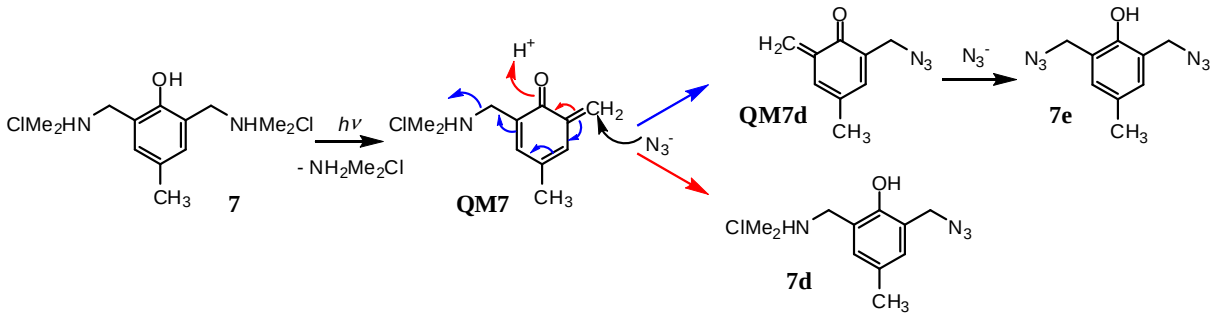


Shema 47. Fotodeaminacija kod soli **5** u CH_3CN i CH_3CN-H_2O.

Postojanje benzilnog kationa **5c** nije potvrđeno, ali se ne može ni odbaciti. Potvrda bi zahtjevala korištenje tranzijentne apsorpcijske spektroskopije s vremenskim razlučivanjem u femto/pikosekundnoj skali.

Tranzijent pri 420 nm (**QM7**) nastao iz bis-soli **7** nestaje kinetikom koja se može opisati dvoeksponencijalnom funkcijom. Navedeno se može objasniti mehanizmom reakcije prikazanim na shemi 48. Ovisno o odlazećoj skupini (amin ili amonijeva sol), napad

nukleofila može generirati novi QM koji također apsorbira na 380-420 nm ili adukt kojeg ne karakterizira tranzijentna apsorpcija (**7d**). Tako se u prisutnosti nukleofila, primjerice azida, prva komponenta gašenja dodatno ubrzava, vjerojatno zbog nastanka adukta **7d**, a pojavljuje se i dugoživući tranzijent koji vjerojatno odgovara **QM7d** nastalom izravno iz **QM7** (shema 48).



Shema 48. Fotodeaminacija u spoju **7** i reakcija nastalog QM s azidom.

Ista kinetika nije primijećena kod slobodnog amina **6**. Protonirani amin na benzilnom položaju u **QM7** puno je bolji nukleofug od slobodne aminske baze u **QM6**. Zbog toga pri napadu nukleofila (azida) na **QM7** dolazi do brzog gašenja **QM7** (brza komponenta gašenja) kako nastaje **7d**, ali i do adicije azida na **QM7** uz istovremeni izlazak druge amino-skupine, koja je dobar nukleofug jer je protonirana. Pri tome nastaje **QM7d** koji živi jako dugo pa mu se vrijeme života ne može odrediti LFP-om (deseci sekundi ili duže).

4.3.9. Biološka važnost reakcije fotodeaminacije

S obzirom na visoke kvantne prinose generiranja QM iz Mannichovih derivata u neutralnoj otopini, a kod soli i topljivosti u vodi te pozitivnog naboja molekule, generiranje QM iz ovog tipa derivata od osobitog je interesa za upotrebu u biološkim sustavima. To se ponajprije odnosi na potencijalnu primjenu za alkilaciju ili križno povezivanje DNA, što je do sada u literaturi opisano za metilirane Mannichove baze i pokazalo se vrlo obećavajućim.[8,23] Međutim, za konkretnu primjenu u biološkim sustavima, osim učinkovitosti nastajanja, bitna je i selektivnost u reakcijama s nukleofilima te mogućnost stvaranja adukata s DNA i križnog povezivanja DNA. Kako bi nastali termodinamički najstabilniji produkti i križno povezane DNA, bitna je mogućnost reverzibilnog stvaranja adukata s DNA[161] te dugo vrijeme života

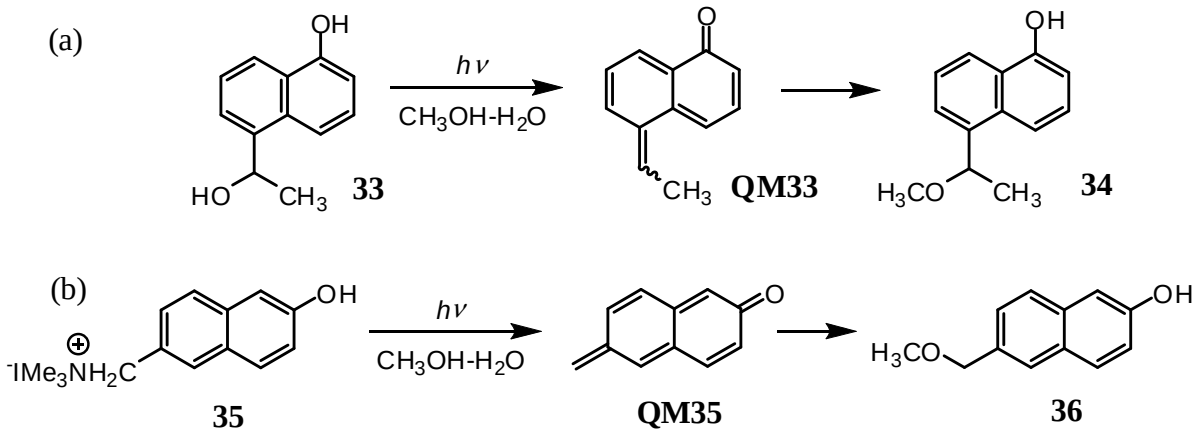
QM. Kako su QM nastali iz Mannichovih derivata i odgovarajućih soli dugoživući, selektivni su u reakcijama s nukleofilima pa će zbog toga potencijalno rezultirati termodinamički stabilnijim produktima s DNA. Poznavanje mehanizma reakcije fotodeaminacije pruža mogućnost razvoja novih, još učinkovitijih reagensa za križno povezivanje DNA.

4.4. Naftalenski derivati 8-13[162]

4.4.1. Dosadašnja istraživanja fotodehidratacije naftalenskih i bifenilnih derivata

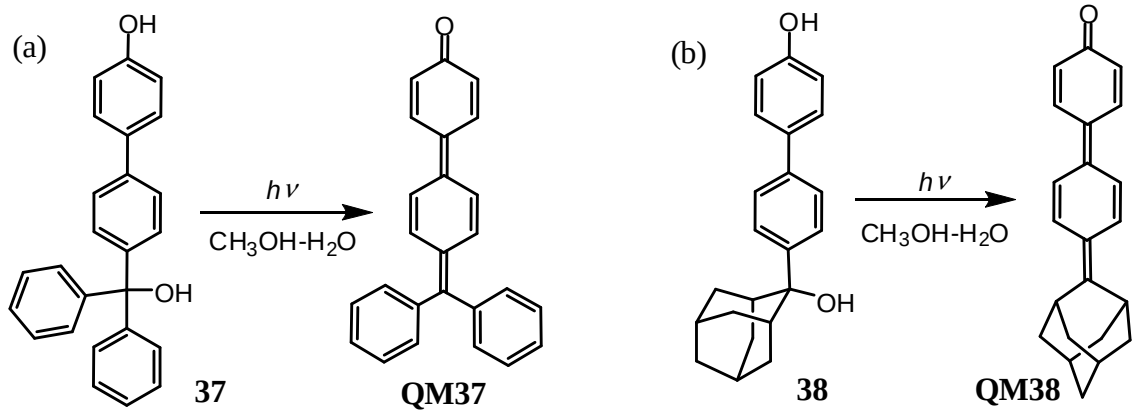
Fotokemijske reakcije koje uključuju cijepanje veze na ß-položaju u odnosu na kromofor poznate su iz pionirskog rada Zimermmana[53] i takve reakcije obično vode do solvolize, tj. formalne nukleofilne supstitucije skupine vezane na kromofor. Osim kod aromatskih spojeva,[53] takve reakcije uobičajene su i u fotokemiji mnogih karbonilnih spojeva,[54] iako se odvijaju različitim mehanizmima. U literaturi je poznato da kod aromatskih spojeva mehanizam reakcije može uključivati nastanak arilnih karbokationa,[55] karbena[56] ili homolitičko cijepanje veze praćeno prijenosom elektrona.[57] Posebna klasa reakcija fotosolvolize su fotodehidratacije hidroksimetilfenola koje uključuju QM kao intermedijere.[13] Kako je već opisano u literaturnom pregledu ove disertacije, Wan i suradnici proveli su reakcije fotosolvolize na nizu skupina aromatskih spojeva: jednostavnim fenolima,[19,70] hidroksibifenilnim derivatima,[21,74] naftolima[22] i terfenilima[75] (slike 12-14, shema 17). Reaktivnost tih sustava tumači se promjenom kiselo-baznih svojstava aromatskih spojeva u pobuđenom stanju.[163] Dodatno, pokazano je da mogućnost fotokemijskog generiranja QM iz takvih derivata može biti od velike važnosti za biološku aktivnost tih spojeva.[2]

Reakcija fotodehidratacije kojom se generira QM u naftalenskom sustavu opisana je na hidroksimetil-supstituiranim derivatima 2-naftola.[77] Drugi primjeri fotodehidratacije u naftalenskim sustavima uključuju 5-supstituirani naftalen **33**, koji fotodehidratacijom daje **QM33** (shema 49a)[98a] i 6-supstituirani derivat 2-naftola **35**, koji u reakciji fotodehidratacije daje **QM35** (shema 49b).[23a,c]



Shema 49. Reakcija fotodehidratacije u naftalenskim derivatima (a) **33**[98a] i (b) **35**.[23a,c]

QM33 i **QM35** reagiraju s nukleofilima, kao što je shemom 49 prikazano na primjeru reakcije s metanolom, pri čemu nastaju adukti **34**, odnosno **36**. Nedavno su u Laboratoriju za sintetsku organsku kemiju IRB-a istražene reakcije fotosolvolize 4-fenilfenolnih derivata, u kojima je fenolna OH skupina odijeljena od benzilnog alkohola fenilnom razmaknicom (slika 28).[21] Fotodehidratacijom tih spojeva (gubitkom molekule vode) nastaju QM koji podliježu reakcijama fotosolvolize (shema 50).



Shema 50. Fotodehidratacija u bifenilnim derivatima (a) **37** i (b) **38**.[21]

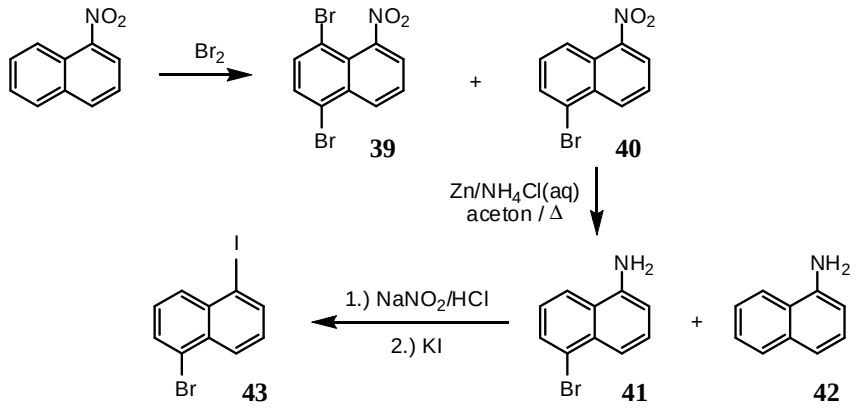
Kako su u spojevima **37** i **38** kiselo mjesto (fenolna OH skupina) i bazično mjestno (OH skupina na benzilnom položaju) u molekuli fizički odvojeni, fotodehidratacija je najvjerojatnije potaknuta ili spregnuta s ESPT-om s fenolne OH skupine na kisik benzilnog alkohola, za što je zbog prostorne udaljenosti tih mjesta u molekuli potrebno posredovanje protičnog otapala. **QM37** i **QM38** karakterizirani su LFP-om. Adamantanski derivat **38**

pokazao je nakon fotoaktivacije selektivnu antiproliferativnu aktivnost prema staničnim linijama karcinoma debelog crijeva HCT 116, vjerojatno uslijed fotogeneriranja **QM38** (tablica 3, §2.4).[21]

U nastavku istraživanja dizajnirani su spojevi **8-13**, kod kojih je za razliku od spomenutih bifenilnih derivata, umjesto fenila kao razmaknica upotrijebljen naftalen. Nedavno je pokazano da pobuđivanje naftilfenola vodi do prijenosa naboja, nakon čega se događa otapalom potpomognut ESPT na ugljikov atom.[164] Spojevi **8-13** osmišljeni su tako da se ispita optimalna supstitucija na naftalenskom kromoforu za najučinkovitiju reakciju fotodehidratacije.

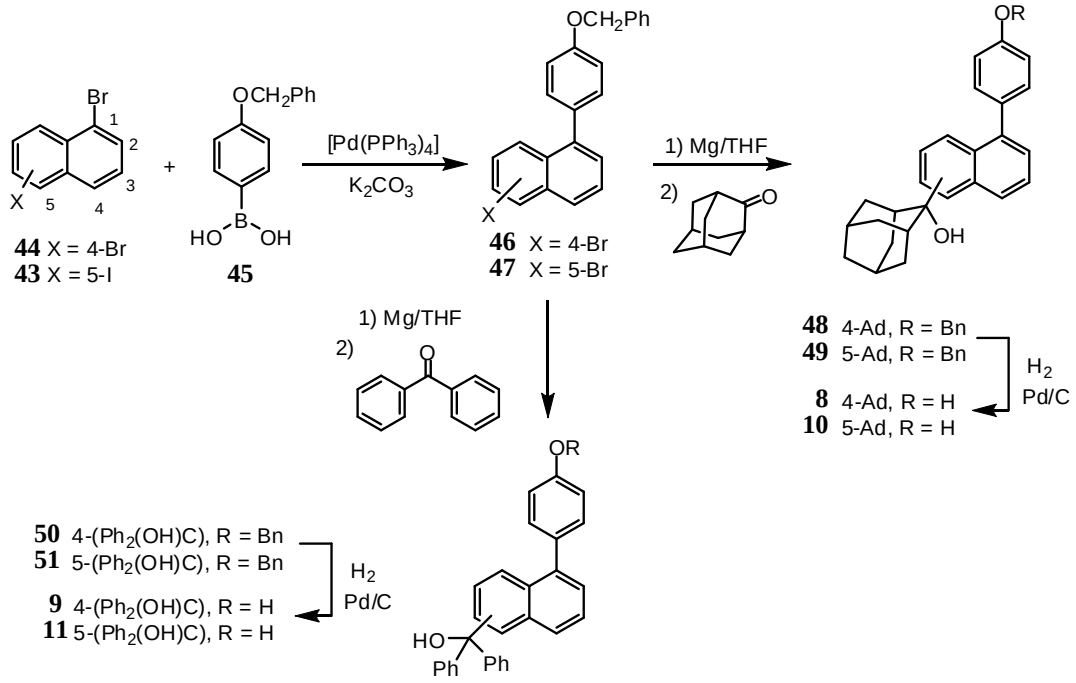
4.4.2. Priprava naftalenskih derivata **8-13**

Priprava naftalenskih derivata **8-13** kreće iz dihalogennaftalena i prati jednostavan niz reakcija, zajednički za sve derivate: Suzukijevu arilaciju, Grignardovu reakciju i uklanjanje zaštitne skupine s fenolne OH skupine. Kao prekursori za početak sinteza svih spojeva odabrani su dihalogennaftaleni s odgovarajućim supstitucijskim uzorkom (1,4-, 1,5- ili 2,6-). Dok je 1,4-dibromnaftalen komercijalno dostupan, 1-brom-5-jodnaftalen je pripravljen nizom reakcija iz komercijalno dostupnog 1-nitronaftalena (shema 51). Bromiranjem 1-nitronaftalena dobivena je smjesa bromida **40** i dibromida **39** koji su odijeljeni kromatografijom. Na ovaj način dobiven je čisti spoj **40** (54 %) koji ima ciljani supstitucijski uzorak 1,5-. Nitro-skupina u spoju **40** reducirana je u amino-skupinu dajući spoj **41** (50 %), koji je u Sandmeyerovoj reakciji preveden u 1,5-bromjodnaftalen **43** u 69 %-tnom iskorištenju.[162]



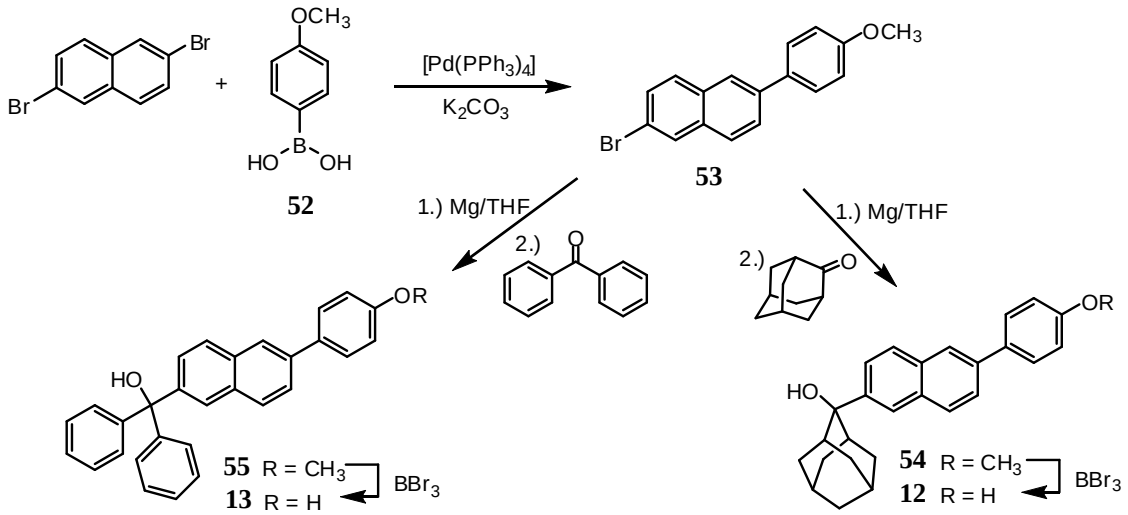
Shema 51. Priprava 1-brom-5-jodnaftalena **43**.[162]

U Suzukijevoj arilaciji su dihalogen naftaleni **43**, odnosno **44** povezani s 4-benziloksifenilbornom kiselinom **45** dajući bromnaftalenske derivate **46** i **47**. Kako bi došlo samo do mono, a ne i bis-supstitucije halogena, otopina borne kiseline je dokapavana u refluksirajuću otopinu dihalogennaftalena i paladijevog katalizatora u prisustvu baze (K_2CO_3). Iz bromnaftalena **46** i **47** u reakciji s magnezijem pripravljeni su odgovarajući Grignardovi reagensi, koji s ketonima – adamantanonom ili benzofenonom, daju alkohole **48**-**51**. Hidrogeniranjem uz 10 % Pd/C kao katalizator uklonjena je benzilna zaštitna skupina s kisika fenola te su dobiveni ciljni spojevi **8**-**11** u dobrim do visokim iskorištenjima (shema 52).



Shema 52. Priprava 1,4 i 1,5-supstituiranih naftalenskih derivata **7**-**10**.

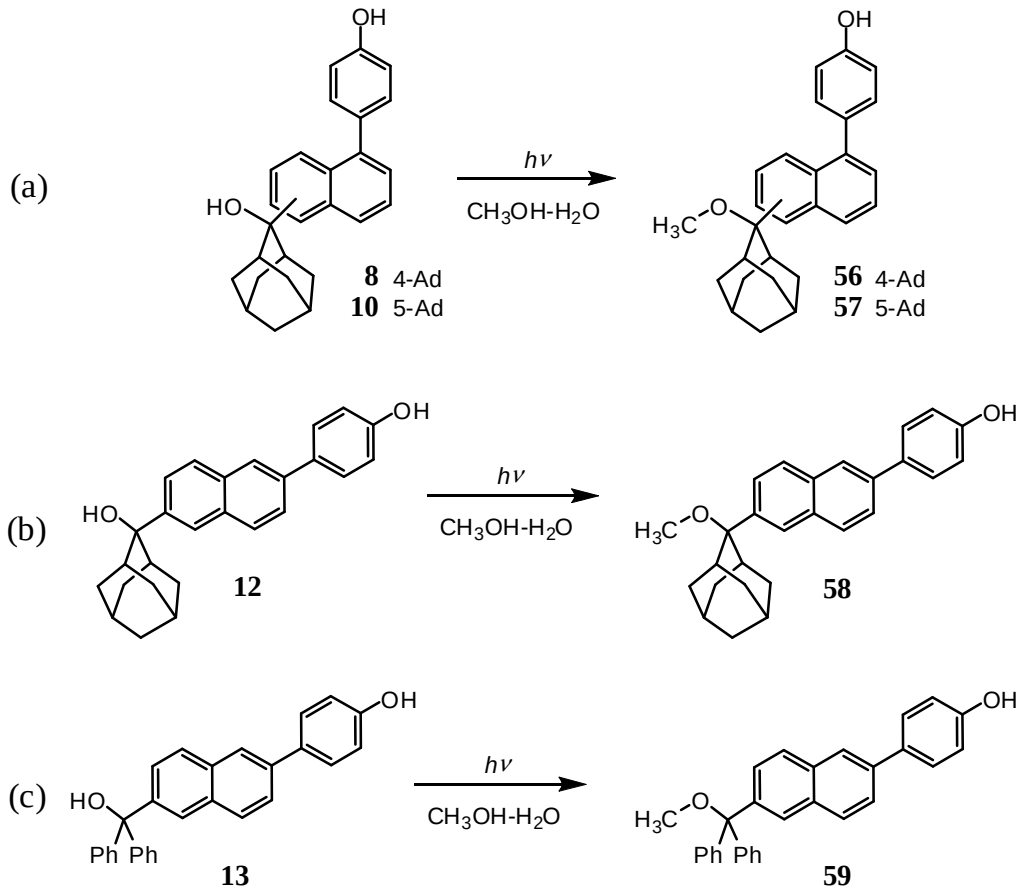
Derivati s 2,6-supstitucijom **12** i **13** pripravljeni su sintetskim nizom koji počinje od komercijalno dostupnog 2,6-dibromnaftalena (shema 53). On je u Suzukijevoj arilaciji s metoksifenilbornom kiselinom **52** preveden u bromnaftalen **53**, koji je u Grignardovoj reakciji s adamantanonom, odnosno benzofenonom preveden u odgovarajuće alkohole **54** i **55**. Zaštitna metoksi-skupina potom je uklonjena upotrebom Lewisove kiseline BBr_3 te su dobiveni ciljni spojevi **12** i **13** u dobrim iskorištenjima.



Shema 53. Priprava 2,6-supstituiranih naftalenskih derivata **12** i **13**.

4.4.3. Preparativna ozračivanja

S obzirom na poznatu fotoreaktivnost sličnih fenola,[21] za očekivati je da će fotoliza spojeva **8**-**13** provedena u smjesi otapala CH_3OH-H_2O rezultirati produktima metanolize preko QM intermedijera (fotosolvoliza), tj. formalnom supstitucijom OH skupine na benzilnom položaju s OCH_3 skupinom. Kako bi se utvrdila fotoreaktivnost spojeva **8**-**13** najprije su provedena preliminarna ispitivanja fotoreaktivnosti. Spojevi su ozračivani na 300 nm ($c \sim 1\times10^{-4}$ mol dm^{-3} CH_3OH-H_2O (4:1)), a sastav fotosmjese praćen je HPLC analizom. Iznenađujuće, spojevi **9** i **11** čak ni pri produljenom vremenu ozračivanja (2 h) ne daju tragove bilo kakvog fotoprodukta. S druge strane, svaki od spojeva **8**, **10**, **12** i **13** daje isključivo jedan fotoprodukt (shema 54). Konverzije su u rasponu 40-95 % nakon 30 min ozračivanja.

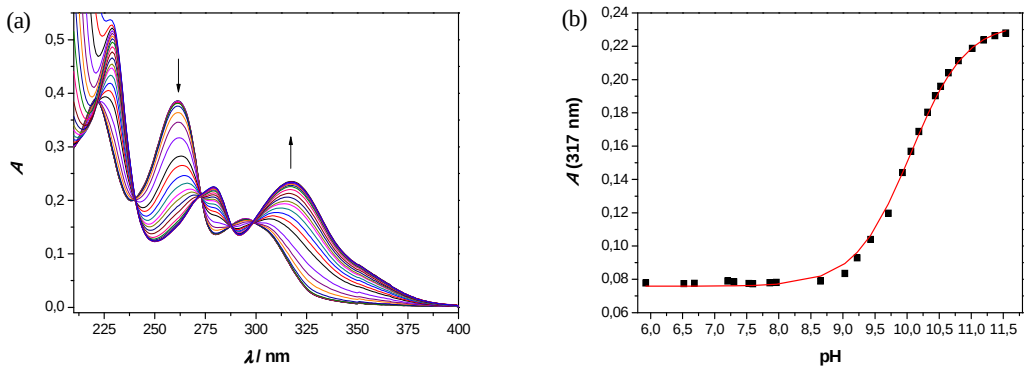


Shema 54. Fotometanoliza spojeva (a) **8** i **10**; (b) **12**; (c) **13**.

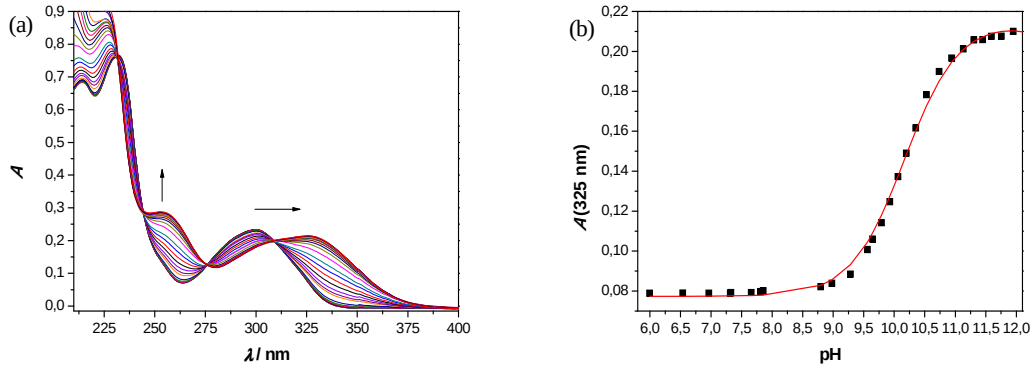
Preparativna ozračivanja provedena su tako da su N_2-propuhane otopine spojeva **8**, **10**, **12**, odnosno **13** (c ~ 1×10^{-3} mol dm^{-3}) u CH_3OH-H_2O (4:1) fotolizirane na 300 nm kroz 1-2 h. Reakcije su praćene HPLC-om. Nakon što je utvrđeno da je postignuta zadovoljavajuća konverzija spoja u fotoprodukt, produkti su izolirani i pročišćeni na preparativnoj TLC ploči kako bi se odijelili od neizreagiranog početnog spoja. Izolirani fotoprodukti **56**-**59** okarakterizirani su spektroskopskim metodama.

Utvrđeno je da je adamantanski derivat 2,6-supstituiranog naftalena **12** najreaktivniji, tj. reakcija se kod njega događa učinkovitije u odnosu na ostale derivate. Iz tog razloga je sa spojem **12** provedeno preparativno ozračivanje u prisutnosti *N*- i *S*- nukleofila: etanolamina, odnosno etantiola, koji su poznati kao učinkoviti reagensi za gašenje QM.[5,6,19,21-22,70,74-75,165]

Međutim, u prisutnosti etanolamina otopina spoja **12** je promijenila boju, što ukazuje na deprotoniranje fenolne skupine spoja **12**. Provedene su UV-vis titracije spoja **12**, a radi usporedbe i spoja **8** kako bi se dobile pK_a vrijednosti za te spojeve. Titracijske krivulje prikazane su slikama 53 i 54.

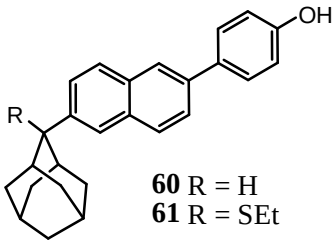


Slika 53. (a) Ovisnost apsorpcijskog spektra spoja **12** (c = 9,5×10^{-6} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (3:7)) o pH (spektri su korigirani na razrjeđenje); (b) ovisnost apsorbancije pri 317 nm o pH.



Slika 54. (a) Ovisnost apsorpcijskog spektra spoja **8** (c = 2,3×10^{-5} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (3:7)) o pH (spektri su korigirani na razrjeđenje); (b) ovisnost apsorbancije pri 326 nm o pH.

Multivarijatnom nelinearnom regresijom provedenom pomoću programa Specfit[143] dobivene su vrijednosti pK_a koje iznose 10,06 ± 0,01 za disocijaciju fenola u spoju **12** i 10,17 ± 0,01 za disocijaciju fenola u spoju **8**. Dobivene vrijednosti za dva derivata su vrlo bliske, pa se može pretpostaviti da i ostali derivati imaju vrlo slične vrijednosti pK_a. Te vrijednosti su vrlo bliske literaturno poznatoj vrijednosti pK_a od 9,5 za etanolamin,[166] pa se može pretpostaviti da je etanolamin ovdje djelovao kao baza i deprotonirao fenol. Ozračivanje spoja **12** u CH_3CN-H_2O (4:1) u prisustvu etanolamina ne daje nikakav produkt koji bi se mogao detektirati HPLC-om, što sugerira manje učinkovito generiranje odgovarajućeg QM iz bazične otopine (iz fenolata). Kad je spoj **12** ozračivan u prisutnosti etantiola (2 h, 300 nm, CH_3CN-H_2O (4:1)) izoliran je produkt **60** u 67 %-tnom iskorištenju (slika 55).



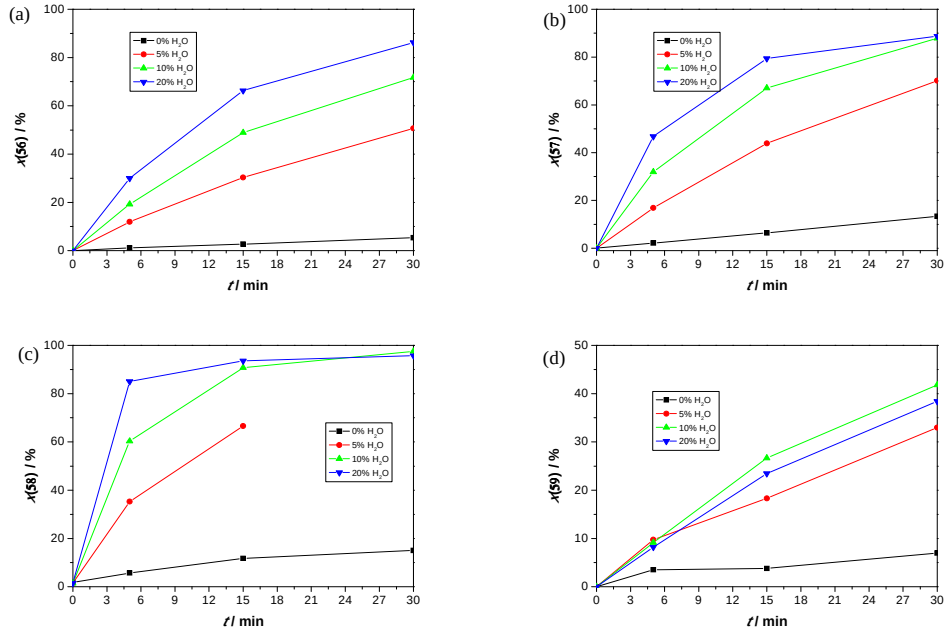
60 R = H
61 R = SEt

Slika 55. Produkti fotokemijske reakcije spoja **12** u prisustvu etantiola.

Struktura produkta redukcije **60** potvrđena je NMR spektroskopijom. Vjerojatno se radi o sekundarnom fotoproduktu koji je nastao homolitičkim cijepanjem primarnog produkta, tioetera **61**. HPLC analiza fotosmjese potvrđuje nastanak nekog tranzijentnog produkta koji nije izoliran; vjerojatno se radi o tioeteru **61**.

4.4.4. Učinkovitost reakcije fotometanolize u ovisnosti o udjelu vode u metanolnoj otopini

Spojevi **8**, **10**, **12** i **13** ozračivani su na 300 nm ($c \sim 5\times10^{-4}$ mol dm^{-3}) u metanolnim otopinama kojima je volumni udio vode podešen na 0, 5, 10 i 20 %. Otopine su prije ozračivanja 20 min propuhivane s N_2. Udjeli fotoprodukata **56-59** u fotosmjesi dobiveni su HPLC analizom. Rezultati su prikazani slikom 56.



Slika 56. Ovisnost konverzije spojeva u produkte fotometanolize o udjelu vode u metanolu i vremenu ozračivanja. Ozračivanje (8 lampi od 300 nm) je provedeno u CH_3OH-H_2O pri različitim udjelima H_2O. Konverzija: (a) **8**→**56**; (b) **10**→**57**; (c) **12**→**58**; (d) **13**→**59**.

Iz navedenih eksperimenata može se zaključiti da iz serije spojeva **8**-**13** adamantanski derivat s 2,6-supstitucijom naftalena **12** najučinkovitije podliježe reakciji fotosolvolize. Pokazano je da povećanje udjela H_2O povećava učinkovitost fotoreakcije, što je već opisano u vrlo sličnoj seriji bifenilnih spojeva.[21] Kako su OH skupine u molekulama spojeva **8**-**13** prostorno odvojene i ne postoji mogućnost njihove međusobne interakcije, ESPT s fenolne OH skupine na alkoholnu OH skupinu može se događati jedino uz posredovanje otapala. To se dobro uočava iz fotometanoliza pri različitom udjelu vode u metanolu (slika 56), gdje je učinkovitost reakcije fotometanolize veća kad je udio vode veći, a u čistom metanolu se reakcija događa vrlo neučinkovito. Voda ovdje jako pogoduje ESPT-u, jer jako dobro posreduje prijenosu protona, što je već diskutirano kod Mannichovih derivata u §4.3.3 te je to vjerojatan razlog učinkovitije fotometanolize u prisustvu H_2O.

Paralelno ozračivanje otopina spoja **12** i odgovarajućeg metilom zaštićenog fenola **54** (300 nm, 30 min ozračivanja u CH_3OH-H_2O (4:1)) vodi do 92 % konverzije spoja **12** u fotoprodukt **58**, dok spoj **54** ostaje nepromijenjen (HPLC). Ovaj rezultat pokazuje da je deprotoniranje fenolne OH skupine nužan preduvjet za reakciju fotosolvolize.

4.4.5. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **8**, **10**, **12** i **13**

Za reakciju fotometanolize kod derivata **8**, **10**, **12** i **13** određeni su kvantni prinosi u CH_3OH-H_2O (4:1) upotrebom valerofenona u CH_3CN-H_2O (4:1) kao aktinometra ($\Phi = 0{,}65 \pm 0{,}03$).[142] Apsorbancije otopina spojeva pri 254 nm izmjerene su neposredno pred ozračivanje. Otopine su istovremeno ozračivane u Luzchem reaktoru (254 nm). Konverzije su određene HPLC-om. Provedena su tri mjerenja i ovdje su dane srednje vrijednosti (tablica 13).

Zanimljivo, adamantanski derivat **12** podliježe najučinkovitijoj fotoreakciji, oko 10 puta učinkovitijoj od odgovarajućeg difenilnog derivata **13**. Sličan trend veće učinkovitosti reakcija fotosolvolize za adamantanske derivate, u usporedbi s odgovarajućim difenilnim derivatima, već je opisan u seriji bifenilnih spojeva.[21] 2,6-Supstituirani naftaleni podliježu učinkovitijoj reakciji fotosolvolize od odgovarajućih 1,4- ili 1,5-supstituiranih derivata. Vjerojatan razlog tome je razlika u stabilnosti nastalih QM. Tako je primijećeno da se fotometanoliza kod spojeva **8** i **10** ne događa čak ni pri produženom vremenu ozračivanja. Teorijski računi primjenom metode B3LYP/6-31G govore u prilog tome da su **QM9** i **QM11** za 17,9, odnosno 61,8 kJ mol^{-1} nestabilniji od odgovarajućeg 2,6-supstituiranog naftalenskog

QM13 (Dodatak, prilog 3),[162] pa je očekivano da će se reakcija fotometanolize odvijati učinkovitije preko stabilnijeg QM.

Tablica 13. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **8**-**13** u otopinama CH_3OH-H_2O (4:1).[a]

Spoj	Φ
8	0,033 ± 0,001
9	$< 10^{-4}$
10	0,044 ± 0,001
11	$< 10^{-4}$
12	0,25 ± 0,02
13	0,020 ± 0,002

[a] Fotolize su provedene u N_2-propuhanim otopinama CH_3OH-H_2O (4:1) uz korištenje valerofenona kao aktinometra za čiju je fotolizu u vodenoj otopini CH_3CN poznat $\Phi = 0,65 \pm 0,03$.[142] Sastav fotosmjese analiziran je HPLC-om.

4.4.6. Fluorescencijska mjerenja

Poznato je da se reakcije fotosolvolize koje se odvijaju preko QM intermedijera odvijaju preko singletnog pobuđenog stanja.[5,6,19-21,74-75,163,165] Kako bi se dobio bolji uvid u svojstva i reaktivnost spojeva **8**-**13** u singletnom pobuđenom stanju provedena su fluorescencijska mjerenja. Mjerena su fluorescencijska vremena života i kvantni prinosi fluorescencije u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (tablica 14). Fluorescencijski spektri spojeva **8**-**11** u CH_3CN imaju maksimume oko 380 nm, a za spojeve **12** i **13** oko 370 nm. Fluorescencijski kvantni prinosi su u rasponu 0,1-0,4 i općenito su nešto viši kod fenilnih derivata, nego kod adamantanskih derivata. Opadanje intenziteta fluorescencije u CH_3CN kod spojeva **9**, **12** i **13** može se dobro opisati jednoeksponencijalnom funkcijom dajući vremena života singletnih stanja, dok je za opis opadanja intenziteta fluorescencije kod spojeva **8**, **10** i **11** potrebna dvoeksponencijalna funkcija. Iako razlog dvoeksponencijalnog opadanja intenziteta fluorescencije nije poznat, vjerojatno se može pripisati ^1L_a i ^1L_b stanjima,[145] kao npr. u slučaju 1-naftola;[158] ili rotamerima koji mogu prelaziti jedan u drugog, od kojih svaki ima drugačije vrijeme života singletnog pobuđenog stanja.

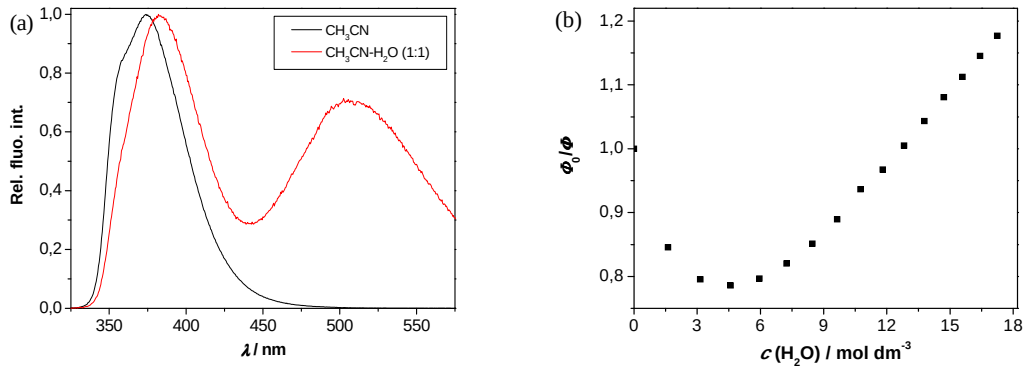
Tablica 14. Fotofizički parametri spojeva **8**-**13**.

Spoj	Φ (CH_3CN)[a]	Φ (CH_3CN-H_2O)[a]	τ (CH_3CN) / ns[b]	τ (CH_3CN-H_2O) / ns[b]
8	0,08 ± 0,01	0,042 ± 0,001	0,3 ± 0,2 (15 %) 1,1 ± 0,1 (85 %)	0,3 ± 0,1 2,0 ± 0,5 2,8 ± 0,1
9	0,21 ± 0,02	0,090 ± 0,005	1,33 ± 0,01	0,4 ± 0,1 2,8 ± 0,1
10	0,11 ± 0,01	0,052 ± 0,002	0,46 ± 0,02 (92 %) 1,4 ± 0,1 (8 %)	0,2 ± 0,1 1,2 ± 0,3 11,4 ± 0,2
11	0,21 ± 0,02	0,068 ± 0,002	0,82 ± 0,02 (95 %) 2,5 ± 0,5 (5 %)	0,2 ± 0,1 0,5 ± 0,1 3,0 ± 0,2
12	0,30 ± 0,02	0,22 ± 0,02	10,4 ± 0,1	3,1 ± 0,1 7,3 ± 0,5
13	0,37 ± 0,02	0,19 ± 0,01	9,46 ± 0,02	1,7 ± 0,1 6,0 ± 0,5

[a] Kvantni prinosi fluorescencije određeni su upotrebom kinin-sulfata u 0,05 M H_2SO_4(aq) kao standarda (Φ = 0,55).[145]

[b] Vremena života singletnog pobuđenog stanja izmjerena su SPC metodom (engl. *single photon counting method*)

Dodatkom H_2O u CH_3CN otopinu mijenjaju se fluorescencijska svojstva spojeva. Dodatkom H_2O do koncentracije od 3 mol dm^{-3} inducira se mali batokromni pomak i porast intenziteta fluorescencije. To govori u prilog tome da dodatak male količine H_2O blokira neki deaktivacijski put bez zračenja, što je vjerojatno uzorkovano nastajanjem vodikovih veza s molekulama spoja. Daljnji porast koncentracije H_2O dovodi do gašenja fluorescencije, pri čemu se u emisijskim spektrima pojavljuje nova vrpca pri višim valnim duljinama. Ta vrpca se može pripisati fluorescenciji fenolata koji nastaje adijabatskim prijenosom protona na molekule otapala. Asignacija vrpce potvrđena je snimanjem emisijskog spektra u lužnatoj otopini (gdje je fenol deprotoniran), pri čemu je dobiven spektar u kojem je prisutna samo ta ista vrpca pri višim valnim duljinama, koja pripada fluorescenciji fenolata. Na slici 57 prikazan je kao primjer fluorescencijski spektar spoja **13** u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1) te odgovarajući Stern-Volmerov dijagram gašenja fluorescencije s H_2O.



Slika 57. Fluorescencijski spektar spoja **13** u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1). (a) λ_{ex} = 310 nm; (b) Stern-Volmerov dijagram gašenja fluorescencije pri različitim koncentracijama H_2O.

Opažena nelinearnost Stern-Volmerovog prikaza gašenja fluorescencije s H_2O tipična je za sustave u kojima se u pobuđenom stanju događa prijenos protona na klustere H_2O.[63,64,167] U CH_3CN-H_2O (1:1) kvantni prinos fluorescencije je na otprilike pola vrijednosti u odnosu na čisti CH_3CN. Pad kvantnog prinosa fluorescencije u otapalu koje sadrži vodu uzrokovan je otvaranjem fotokemijskog puta deaktivacije deprotoniranjem fenola u pobuđenom stanju, koji se događa samo u protičnim otapalima. Dodatno, osim promjena koje se mogu vidjeti u fluorescencijskim spektrima snimljenim u CH_3CN-H_2O, SPC-om se mogu utvrditi nove vrste koje nastaju u pobuđenom stanju, a u opisu kinetike opadanja fluorescencije se javlja negativni predeksponencijalni faktor. Navedene vrste detektiraju se na većim valnim duljinama, što je u slaganju s asignacijom vrpce u fluorescencijskom spektru na većim valnim duljinama fenolatu, nastalom adijabatskim prijenosom protona na molekule otapala. Generiranje QM fotodehidracijom vjerojatno zahtjeva otapalom potpomognut ESPT s fenolne OH skupine (kiselo mjesto) na alkoholnu OH skupinu (bazično mjesto).[5,6,19,21-22,70,74-75,165] Mjerenja fluorescencije govore u prilog tome da dolazi do deprotoniranja fenolne OH skupine kod spojeva **8-13** u otapalu koje sadrži H_2O. Kako bi se ispitalo mogu li se spojevi **8-13** protonirati u singletnom pobuđenom stanju, provedeni su eksperimenti gašenja fluorescencije s kiselinom. Dodatak $HClO_4$ u koncentracijskom rasponu 10^{-4}-10^{-2} mol dm^{-3} u vodenu otopinu spojeva **8-13** uzrokuje gašenje fluorescencije kod svih derivata (Dodatak, prilog 4). Stern-Volmerov graf (Φ/Φ_0 *vs.* $c(H^+)$) pokazuje linearan odnos pri nižim koncentracijama kiseline, dok pri višoj koncentraciji $HClO_4$ (>1,5×10^{-3} mol dm^{-3}) počinje rasti, što govori u prilog tome da se radi o gašenju koje se odvija i dinamičkim i statičkim mehanizmom. Iz

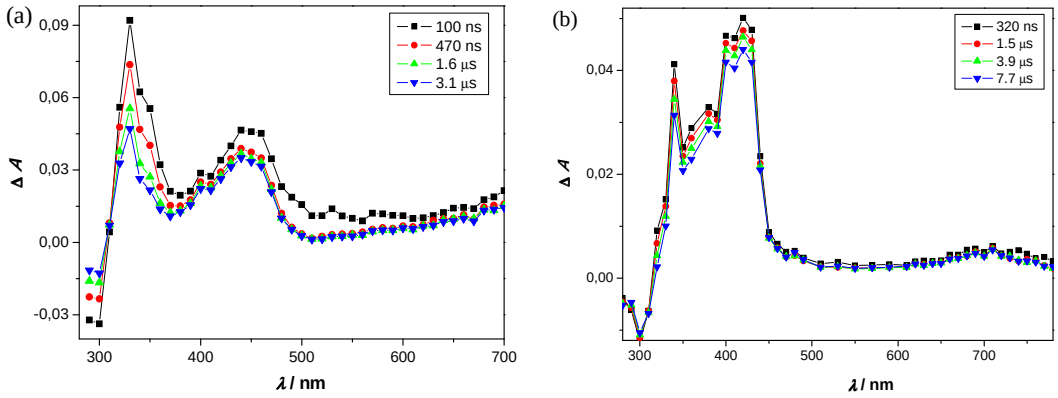
linearnih dijelova Stern-Volmerovog dijagrama određene su konstante gašenja (uzimajući u obzir prosječno vrijeme deaktivacije iz singletnog pobuđenog stanja izmjereno sa SPC), koje su u rasponu k_q = (5-50)×10^{10} dm^3 mol^{-1} s^{-1}, odnosno, brzina gašenja je kontrolirana difuzijom. Normalizirani fluorescencijski spektri spojeva **8-11** pri niskim i visokim koncentracijama $HClO_4$ mogu se preklopiti, dok kod spojeva **11** i **12** kiselina učinkovitije gasi emisiju fenola, nego emisiju fenolata. Ovo opažanje sugerira da najbazičnije mjesto u pobuđenom singletnom stanju nije kisik fenolata RO^-. Protonacija kisikovog atoma alkoholne OH skupine trebala bi se događati pri mnogo nižim vrijednostima pH (−2), s obzirom da nije u izravnoj konjugaciji s aromatskim sustavom pa se ne može dodatno stabilizirati delokalizacijom. Međutim, gašenje fluorescencije kiselinom u rasponu vrijednosti pH 2-4 govori u prilog tome da spojevi **8-13** postaju bazičniji u S_1, što je još jedna potvrda da vjerojatno postoji otapalom potpomognut ESPT.

4.4.7. Laserska pulsna fotoliza (LFP) spojeva **8-13**

Na spojevima **8-13** provedeni su LFP eksperimenti u svrhu studiranja dugoživućih intermedijera koji nastaju fotokemijskim reakcijama. Tranzijentni apsorpcijski spektri snimani su nakon pobude uzorka s Nd:YAG laserom (učetverostručene frekvencije, 266 nm) u otopinama CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1) propuhanim s N_2 ili O_2. Razlike u spektrima snimanim u vodenom i nevodenom mediju vjerojatno proizlaze iz nemogućnosti ESPT-a u nevodenom mediju i otvaranju te mogućnosti u vodenom mediju. U otopinama spojeva u CH_3CN propuhanim s N_2 javlja se karakteristična jaka tranzijentna apsorpcija s maksimumom 480-500 nm, koja odgovara vrsti koja nestaje s konstantom k = (1-2)×10^6 s^{-1} (τ = 0,5-1 μs). Signal se gasi s O_2 (O_2-propuhana otopina), $k \approx 1{,}7\times10^7$ s^{-1} (τ = 60 ns), te je stoga asigniran kao triplet-tripletna apsorpcija. Dodatno, opažen je i nešto dulje živući tranzijent s maksimumom apsorpcije pri 430-450 nm, $k \approx$ (2-5)×10^3 s^{-1} (τ = 0,2-0,5 ms), na kojeg ne utječe prisustvo O_2. Usporedbom sa spektrima poznatim iz literature, taj se tranzijent vjerojatno može pripisati fenoksil-radikalima.[168]

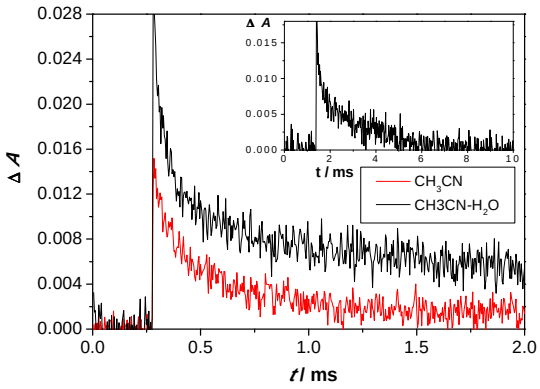
Dodatkom H_2O u otopinu spojeva u CH_3CN ne pojavljuju se nove vrpce u tranzijentnim apsorpcijskim spektrima koje bi se mogle pripisati apsorpciji QM. Međutim, signal tripletnog pobuđenog stanja je znatno slabiji, što sugerira da u vodenoj otopini neki brži put deaktivacije kompetira s međusustavnim križanjem. Dodatno, kod svih derivata se signal koji je asigniran

kao fenoksil-radikal pojačava (slika 58). H_2O ne utječe na kinetiku opadanja tranzijentne apsorpcije, što je i očekivano ukoliko se radi o fenoksil-radikalima.

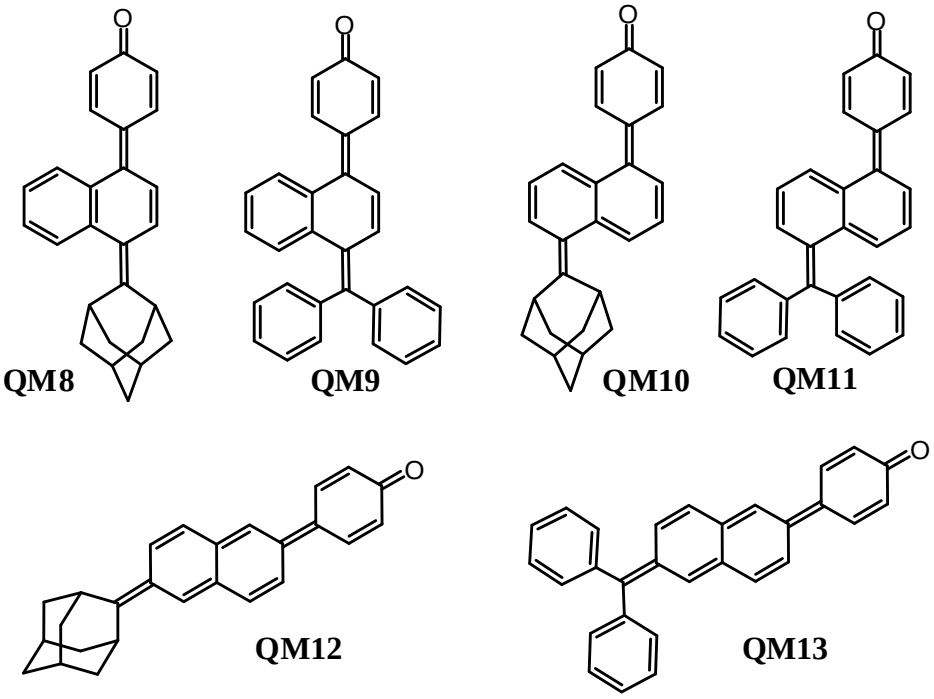


Slika 58. Tranzijentni apsorpcijski spektri spojeva: (a) **10**; (b) **12** u O_2-propuhanoj otopini CH_3CN-H_2O (1:1).

Učinkovitije generiranje fenoksil-radikala u vodenom mediju može se objasniti reakcijskim putem koji primarno uključuje fotoionizaciju spojeva u radikal-katione, koja je praćena vrlo brzim deprotoniranjem, pri čemu u vodenom mediju nastaju radikali.[169] Kinetika opadanja tranzijentne apsorpcije pri 400-420 nm za spojeve **10** i **12** otkriva tranzijente koji žive nekoliko ms (slika 59). Ti dugoživući tranzijenti nisu opaženi u čistom CH_3CN te su asignirani kao **QM10** i **QM12** (slika 60).



Slika 59. Opadanje tranzijentne apsorpcije kod spoja **10** pri 420 nm u O_2-propuhanoj otopini CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1).



Slika 60. Strukture QM koji mogu nastati iz derivata **8-13** reakcijom fotodehidratacije.

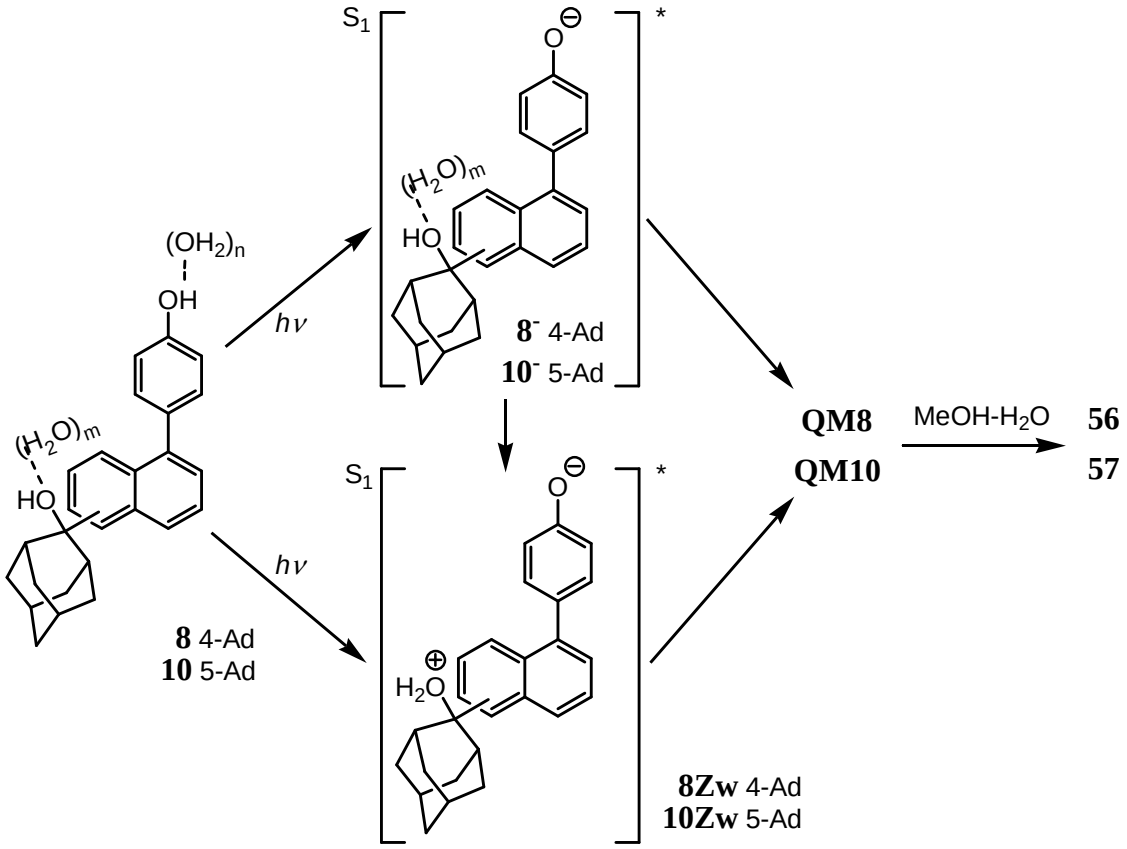
S obzirom na vrlo slab intenzitet tranzijentne apsorpcije i dugo vrijeme života, u kojem dolazi do fluktuacije u jakosti lampe, konstante brzina reakcija s nukleofilima se ne mogu precizno odrediti pa ti eksperimenti nisu niti provedeni.

Tranzijentni apsorpcijski spektri snimani su također u 2,2,2-trifluoretanolu (TFE). TFE je polarnije, ali manje nukleofilno otapalo, u kojem elektrofilne vrste kao što su karbokationi[170] ili QM[5,6,19,21-22,70,74-75,165] imaju dulje vrijeme života. Međutim, slično kao u vodenoj otopini, ovdje je također detektirana samo tranzijentna apsorpcija uzrokovana triplet-tripletnom apsorpcijom i fenoksil-radikalima.

4.4.8. Mehanizmi fotokemijskih reakcija

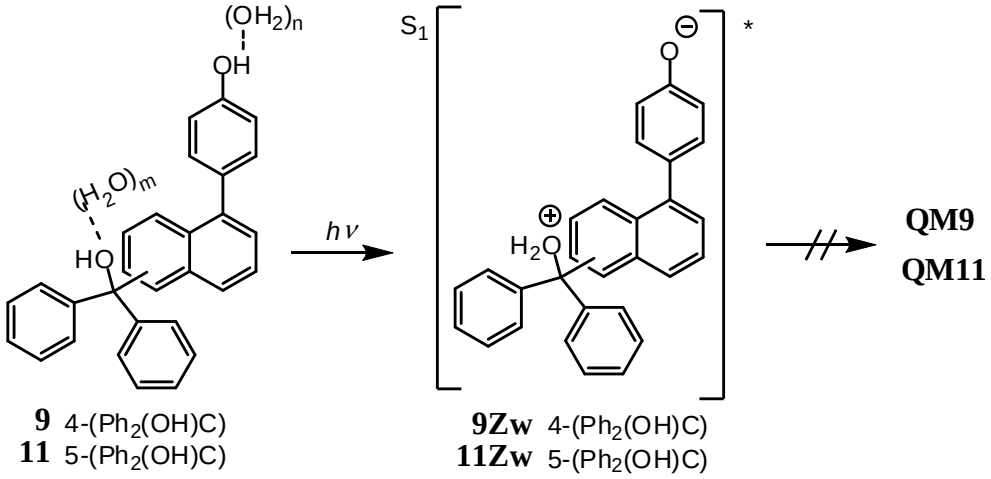
S obzirom na rezultate fluorescencijskih mjerenja i produkte preparativnih ozračivanja, mogu se predložiti mehanizmi fotosolvolize za spojeve **8-13**. Nakon pobude u S_1 u protičnom otapalu dolazi do deprotoniranja fenolne OH skupine, što je pokazano fluorescencijskim mjerenjima. Dodatno, S_1 pobuđeno stanje gasi se dodatkom kiseline (vrijednost pH 2-4). Stoga se može pretpostaviti da deprotoniranjem fenolne OH skupine u S_1 nastaje fenolat-ion također u pobuđenom stanju, koji se dehidratira, što je vjerojatno

potpomognuto protoniranjem benzilnog alkohola. Pri tome se generiraju odgovarajući QM. Međutim, ne može se isključiti niti mogućnost da se deprotoniranje fenolne OH skupine i gubitak alkoholne OH skupine događaju istovremeno. Fotodehidratacija u adamantanskim derivatima **8** i **10** vjerojatno rezultira generiranjem **QM8**, odnosno **QM10** (shema 55). Nastali QM reagiraju s nukleofilima, npr. s metanolom, dajući produkte solvolize **56** i **57**.



Shema 55. Mehanizam nastanka QM iz spojeva **8** i **10** i metanoliza nastalog QM.

Niski kvantni prinos reakcije fotosolvolize vjerojatno proizlazi iz loše učinkovitosti fotodehidratacije. Kako se **QM8** i **QM10** generiraju s lošom učinkovitosti, ne čudi što je bilo poteškoća u njihovoj detekciji LFP-om. Fluorescencijska mjerenja pružila su dokaz da se spojevi **9** i **11** također deprotoniraju u S_1 u vodenom mediju (shema 56).

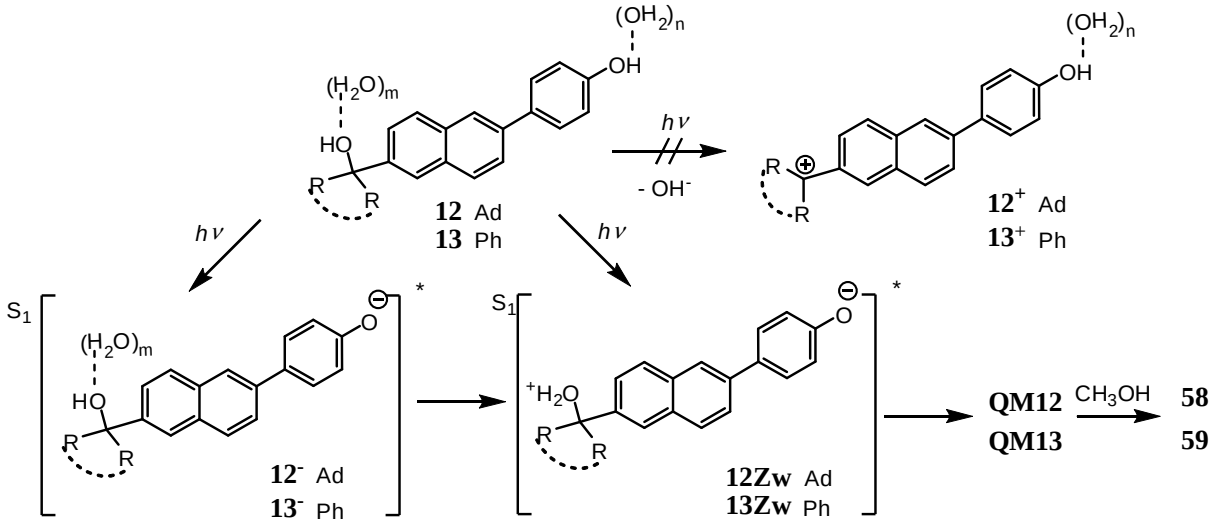


Shema 56. Fotodisocijacija u spojevima **9** i **11** ne rezultira generiranjem **QM9** i **QM11**.

Međutim, kako pokazuje shema 56, nisu detektirani produkti solvolize te je vrlo vjerojatno da u tim spojevima ne dolazi do dehidratacije. **QM9** i **QM11** su karakterizirani s vrlo savijenom C-C dvostrukom vezom između naftalena i difenilmetilena, što je uzrokovano jakim steričkim smetnjama između fenilnih i naftalenskih prstenova (Dodatak, prilog 3). Generiranje odgovarajućih QM (ili difenilnaftilmetil-karbokationa) reakcijom dehidratacije zahtijevalo bi prijelaz velike energetske barijere uzrokovane steričkim smetnjama pri planarizaciji ugljikovog atoma supstituiranog s tri velika prstena. Teorijski računi primjenom metode B3LYP/6-31G govore u prilog tome da su **QM9** i **QM11** za 17,9, odnosno 61,8 kJ mol^{-1} manje stabilni od odgovarajućeg 2,6-supstituiranog naftalenskog **QM13**.[162] Iz tog razloga se fotodehidratacija kod spojeva **9** i **11** ne događa, odnosno možda se i događa, ali s vrlo niskom učinkovitosti pa se ne može dokazati korištenim eksperimentalnim metodama.

Kod 2,6-supstituiranih derivata naftalena **12** i **13** fotosolvoliza se događa učinkovitije nego kod odgovarajućih derivata sa supstitucijom 1,4- i 1,5-, što sugerira da se kod njih fotodehidratacija događa učinkovitije. Slično kao i kod derivata **8**-**11**, iz fluorescencijskih mjerenja može se zaključiti da se u spojevima **12** i **13** također događa otapalom potpomognut ESPT s fenolne OH skupine na alkoholnu OH skupinu. Pokazano je da se u istim uvjetima pri ozračivanju spoja **12** i spoja **60** u CH_3OH-H_2O fotosolvoliza odvija samo kod spoja **12** koji ima slobodnu fenolnu OH skupinu. To snažno ukazuje na to da je deprotoniranje fenolne OH skupine neophodno za generiranje QM i reakciju solvolize koja će uslijediti. Fotosolvoliza se vjerojatno ne događa preko kationskih intermedijera $\mathbf{12}^+$ i $\mathbf{13}^+$. Stoga se može predložiti

mehanizam u kojem su vjerojatno uključeni fenolati nastali adijabatskim ESPT-om u S_1 koji je praćen dehidratacijom, što rezultira generiranjem **QM12** i **QM13** (shema 57).



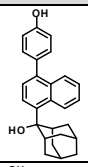
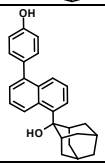
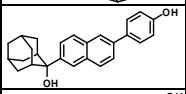
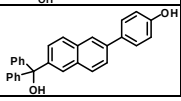
Shema 57. Mehanizam nastanka QM iz spojeva **12** i **13** i metanoliza nastalih QM.

Drugi, manje vjerojatan mehanizam generiranja **QM12** i **QM13** je simultani gubitak H^+ i OH^- iz molekule. S obzirom na male steričke smetnje, **QM12** i **QM13** su stabilniji od odgovarajućih **QM8**-**QM11**, što pridonosi učinkovitijoj reakciji fotodehidratacije. Reakcijom fotogeneriranih **QM12** i **QM13** s CH_3OH nastaju produkti **58** i **59**, koji su izolirani u preparativnim ozračivanjima. Iako izolacija produkta redukcije **60** u fotoreakciji s etantiolom sugerira neki slabo učinkovit radikalski mehanizam, izolacija fotoprodukata **58** i **59** potvrđuje postojanje QM kao intermedijera u mehanizmu fotosolvolize.

4.4.9. Antiproliferativna ispitivanja

Spojevima **8**, **10**, **12** i **13,** za koje se utvrdilo da su fotoreaktivni ispitana je antiproliferativna aktivnost na tri humane stanične linije karcinoma: HCT 116 (karcinom debelog crijeva), MCF-7 (karcinom dojke) i H 460 (karcinom pluća). Stanice su inkubirane sa spojevima i držane u mraku, ili ozračivane na 300 nm kroz 3 dana, svaki dan po 1 min. Aktivnost stanica utvrđena je MTT testom.[171] Aktivnosti su izražene kao IC_{50} vrijednosti (koncentracija spoja koja uzrokuje 50 % inhibicije rasta stanica). Rezultati testiranja prikazani su tablicom 15.

Tablica 15. IC_{50} vrijednosti (μmol dm^{-3}) za spojeve **8-13**.

Spoj	Struktura	Stanične linije					
		HCT116		MCF-7		H 460	
		Bez $h\nu$	300 nm 3×1 min	Bez $h\nu$	300 nm 3×1 min	Bez $h\nu$	300 nm 3×1 min
8		18 ± 1	15 ± 1	17 ± 2	13 ± 1	16 ± 2	15 ± 3
10		17 ± 2	13 ± 1	16 ± 4	14 ± 2	15 ± 1	12 ± 1
12		5 ± 0.1	5 ± 2	4 ± 2	3 ± 1	10 ± 1	7 ± 3
13		19 ± 1	21 ± 1	19 ± 2	18 ± 2	17 ± 1	18 ± 1

Bez ozračivanja svi spojevi pokazuju antiproliferativnu aktivnost u mikromolarnim koncentracijama. Ozračivanje nažalost ne dovodi do povećanja antiproliferativne aktivnosti. Ipak, ovaj negativni rezultat potvrđuje neka saznanja objavljena ranije na seriji bifenilnih spojeva.[21] Naime, spojevi **8**, **10**, **12** i **13** podliježu reakcijama fotodehidratacije vrlo neučinkovito, zbog čega se generira vrlo niska koncentracija tranzijentnih QM. S druge strane, povećana antiproliferativna aktivnost u seriji fenolnih i naftolnih spojeva poznata je samo kod onih derivata koji su pokazali visoku učinkovitost generiranja QM.[21b,22]

4.5. Antracenski derivati 14-19

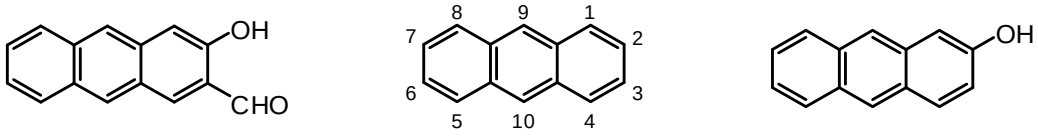
U dosadašnjim istraživanjima Laboratorija za sintetsku organsku kemiju IRB-a studirano je fotokemijsko generiranje QM u serijama fenilnih,[19] bifenilnih[20,21] i naftalenskih[22] derivata. Pokazano je da velike nepolarne skupine na metilenskom položaju, kao što su adamantil ili fenil, produljuju vrijeme života QM i povećavaju kvantni prinos reakcija solvolize koje se odvijaju preko QM. Neki od spojeva iz navedenih serija pokazali su povećanu antiproliferativnu aktivnost na humanim staničnim linijama karcinoma pri ozračivanju, što se vjerojatno može pripisati fotokemijskom generiranju QM. Međutim, za realnu primjenu u medicini potrebno je pronaći takve sustave koji bi mogli dati QM nakon pobuđivanja svjetlom u vidljivom području, idealno iznad 500 nm, ili barem svjetlom >350 nm koje ne apsorbiraju molekule unutar stanice. Stoga je logičan nastavak dosadašnjih istraživanja povećanje kromofora s naftalena na antracen u svrhu postizanja apsorpcije pri većim valnim duljinama. Naime, nađeno je da od svih ispitanih supstitucijskih uzoraka naftalena (2,3-, 2,6-, 2,7- i 1,5-) supstitucija 2,3- pokazuje najbolja antiproliferativna svojstva pri ozračivanju, što je u skladu s visokim kvantnim prinosom generiranja QM iz 2,3-supstituiranog derivata ***195***.[22] Treba napomenuti da 2,3-supstituirani naftalenski derivat ***195*** (slika 29) bez ozračivanja ne pokazuje antiproliferativnu aktivnost (nije toksičan), a pri ozračivanju ima izraženu antiproliferativnu aktivnost na MCF-7 staničnu liniju karcinoma. Kao nastavak navedenih istraživanja dizajnirana je serija antracenskih derivata, prekursora kinon-metida **14-19**, koji također imaju supstituciju 2,3- te je ispitana njihova fotokemijska reaktivnost, studirani su mehanizmi fotokemijskih reakcija i antiproliferativna aktivnost na humanim staničnim linijama karcinoma.

4.5.1. Priprava antracenskih derivata

Zbog kompleksnosti strukture spojeva **14-19**, vrlo malog broja literaturnih navoda za pripravu 2,3-disupstituiranih antracenskih derivata i iznimno visoke cijene rijetko dostupnih 2,3-supstituiranih derivata, bilo je potrebno osmisliti višestupanjsku sintezu. U literaturi su poznati postupci priprave primjerice 3-hidroksiantracen-2-karbaldehida (**62**) (slika 61), no objavljene sinteze imaju vrlo loša iskorištenja i obično rezultiraju teško odvojivim smjesama izomera na položajima 1- i 3- 2-antrola.[172] Također, povezivanje strukture izomera s

pojedinim izoliranim spojem moglo bi se u tim radovima dovesti u pitanje, s obzirom da se radi o publikacijama starijeg datuma gdje nema potvrde strukture NMR-om. Zbog svih navedenih razloga odlučili smo isplanirati jednostavnu i učinkovitu sintezu derivata **14**-**19** koja polazi od jeftinih komercijalno dostupnih materijala.

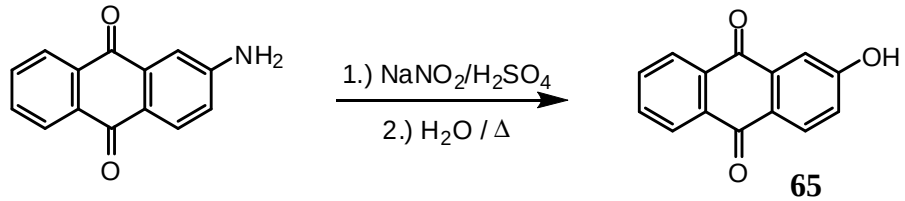
Poznato je da se reakcije elektrofilne supstitucije na antracenu (**63**) događaju na položajima 9- i 10- (slika 61), na kojima je najveća elektronska gustoća, što se primjerice očituje kao veći kemijski pomak tih protona u ^{1}H NMR spektrima. Iz tog razloga antracen (**63**) nije pogodan prekursor za sintezu 2,3-supstituiranih derivata. Ukoliko bi se kao prekursor upotrijebio 2-antrol (**64**), kod njega bi osim na položaje 9- i 10- moglo dolaziti do reakcije elektrofilne supstitucije na oba *ortho* položaja u odnosu na hidroksilnu skupinu (1- i 3-), što bi u konačnici dovelo do poteškoća s odvajanjem izomera. To su isti problemi koji su već poznati iz literature.[172]



62 **63** **64**

Slika 61. Strukture 3-hidroksiantracen-2-karbaldehida (**62**), antracena (**63**) i 2-antrola (**64**). Na strukturi **63** naznačena je uobičajena numeracija za pojedine položaje antracena.

Navedeni problemi dovode do zaključka da bi za selektivnost reakcije bilo najbolje da su položaji 9- i 10- antracena na neki način zaštićeni. Stoga su antrakinoni[b] idealni prekursori za sintezu 2,3-supstituiranih antracena. Kao ishodišna kemikalija za sintezu odabran je jeftin komercijalno dostupan 2-aminoantrakinon, koji je preveden u odgovarajući hidroksi-derivat **65** reakcijom diazotizacije po literaturno poznatom postupku, uz visoko iskorištenje (90 %).[135]

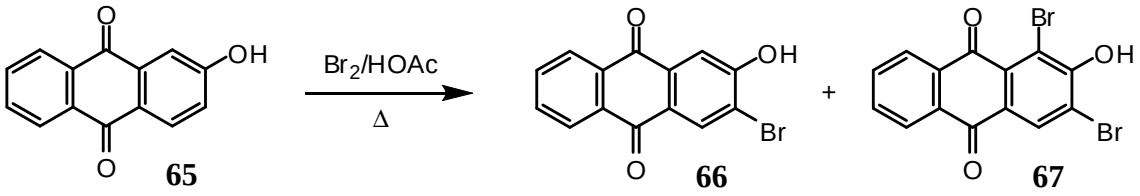


65

Shema 58. Sinteza 2-hidroksiantrakinona (**65**).[135]

[b] Pojam antrakinon se gotovo uvijek odnosi na jedan specifičan izomer, 9,10-antrakinon (po IUPAC-u: 9,10-dioksoantracen), pri čemu se keto skupine nalaze na središnjem prstenu. Kad se ne radi o 9,10-izomeru to će biti posebno naznačeno.

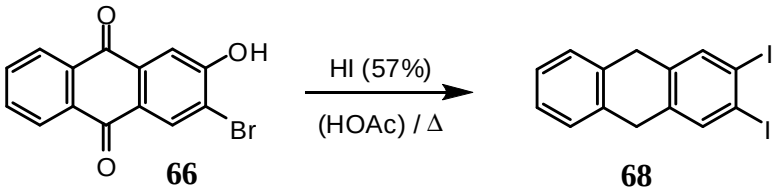
Hidroksi-derivat **65** je bromiran uz suvišak broma, pri čemu je dobivena smjesa 3-bromida **66** i 1,3-dibromida **67** u množinskom omjeru 1:1.



Shema 59. Bromiranje 2-hidroksiantrakinona (**65**).

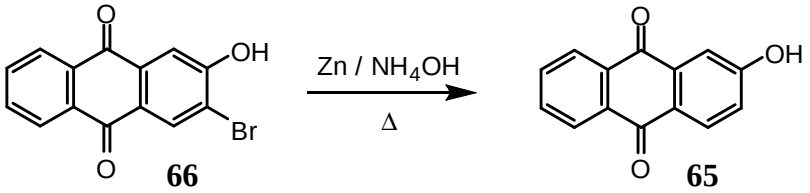
Iz smjese bromida može se kromatografijom izdvojiti čisti 3-brom-2-antrakinon **66**. Sljedeći korak je redukcija 9,10-keto-skupina antrakinona kako bi se dobio odgovarajući antracenski derivat.

U literaturi je poznato više metoda redukcije antrakinona u antracen i neke od njih su isprobane na čistom bromidu **66**, što će biti opisano u nastavku. Na kraju je provedena optimizacija reakcije redukcije. Često korištena metoda redukcije antrakinona je upotreba refluksirajuće konc. HI.[135,173] Međutim, u tim vrlo žestokim reakcijskim uvjetima nije dobiven ciljni produkt, već je došlo do zamjene OH skupine i broma s jodom te prekomjerne redukcije antrakinona, pri čemu je izoliran 2,3-dijodo-9,10-dihidroantracen (**68**).



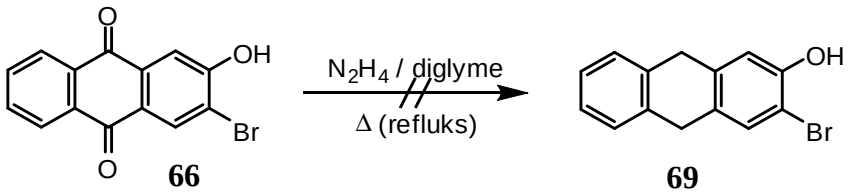
Shema 60. Redukcija antrakinona **66** s HI.

Prekomjerna redukcija možda čak ne bi predstavljala problem, jer se 9,10-dihidroantraceni mogu oksidirati (aromatizirati) oksidacijskim sredstvima kao što je DDQ u odgovarajuće antracene. Međutim, zbog supstitucije hidroksilne skupine jodom od ovog se reakcijskog puta odustalo. Druga metoda redukcije koja je isprobana bila je redukcija s cinkom u amonijevoj lužini.[174,175] Pokazano je da u tim uvjetima ne dolazi do redukcije karbonila u spoju **66**, nego dolazi do debrominacije, pri čemu nastaje 2-hidroksiantrakinon (**65**), (shema 61).



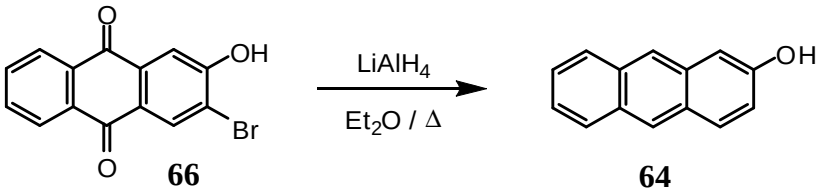
Shema 61. Redukcija antrakinona **66** sa Zn u NH_4OH.

Sljedeća metoda koja je isprobana bila je Wolff-Kishnerova redukcija.[176] Ovdje je cilj bio dobiti 9,10-dihidroantracenski derivat **69**, koji bi se u drugom koraku rearomatizirao u reakciji s DDQ dajući odgovarajući antracenski derivat. Ova metoda redukcije nije dala rezultate, kvantitativno je izoliran početni spoj, čak i kad je bilo produljeno vrijeme zagrijavanja ili je upotrijebljen triglyme kako bi se postigla viša temperatura (shema 62).



Shema 62. Wolff-Kishnerova redukcija antrakinona **66**.

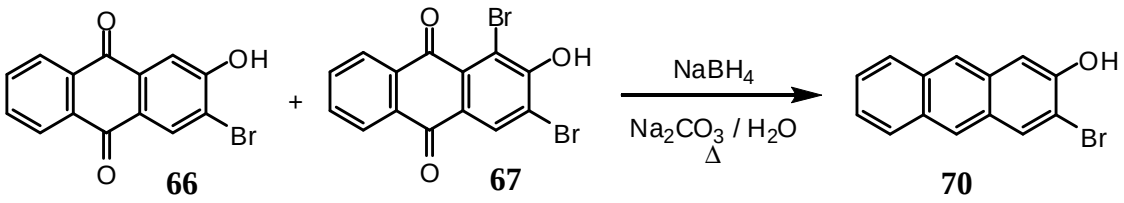
Iako je očekivano da će $LiAlH_4$ izvršiti debrominaciju ili prekomjernu redukciju (do 9,10-dihidroantracena), ipak je isprobana i redukcija s $LiAlH_4$. Vrlo očekivano, došlo je do debrominacije u derivatu **66** i istovremene redukcije keto-skupina, pri čemu je dobiven 2-antrol (**64**).



Shema 63. Redukcija antrakinona **66** s $LiAlH_4$.

Nakon što su isprobane navedene metode redukcije, postalo je jasno da pri odabiru redukcijskog sredstva treba jako voditi računa o tome da OH skupina i Br u redukciji ostanu netaknuti. Stoga je odabran $NaBH_4$, koji je puno blaže redukcijsko sredstvo od primjerice $LiAlH_4$. Ukoliko se OH skupina zaštiti metilom i redukcija provede u izopropanolu uz

refluks, dobiva se vrlo slabo iskorištenje na ciljnom produktu (12 %) i puno produkta debrominacije. Ipak, to je do tada bilo najveće postignuto iskorištenje na ciljnom spoju, pa je redukciju s $NaBH_4$ vrijedilo optimizirati. Redukcije antrakinona s $NaBH_4$ opisane u literaturi obično se sastoje od dvije uzastopne reakcije redukcije.[175,177] U prvoj se antrakinon reducira do odgovarajućeg antrona, a u drugoj se antron reducira do antracena. Međutim, opisana je i redukcija 2,6-dihidroksiantrakinona u odgovarajući antracen s $NaBH_4$ u bazičnoj vodenoj otopini (otopina Na_2CO_3), koja se odvija u jednom koraku s izvrsnim iskorištenjem (95 %).[178] Reakcija je provedena na spoju **66** te je dobiveno 60 %-tno iskorištenje na ciljnom produktu uz nešto 2-antrola (~20 %). Uz neke modifikacije literaturno opisane procedure (detaljno opisano u eksperimentalnom dijelu, §3.5.3), debrominacija je uspješno izbjegnuta te je dobiven ciljni produkt **70** u praktički kvantitativnom iskorištenju. Provedena je reakcija redukcije u navedenim uvjetima na sirovoj smjesi bromida **66** i dibromida **67** (1:1) te je utvrđeno da uz redukciju dolazi i do selektivne debrominacije na položaju 1-dibromida **67**, pri čemu je dobiven produkt **70** u vrlo visokom iskorištenju (95 %) i visoke čistoće (≥95 %, utvrđeno NMR-om) (shema 64).

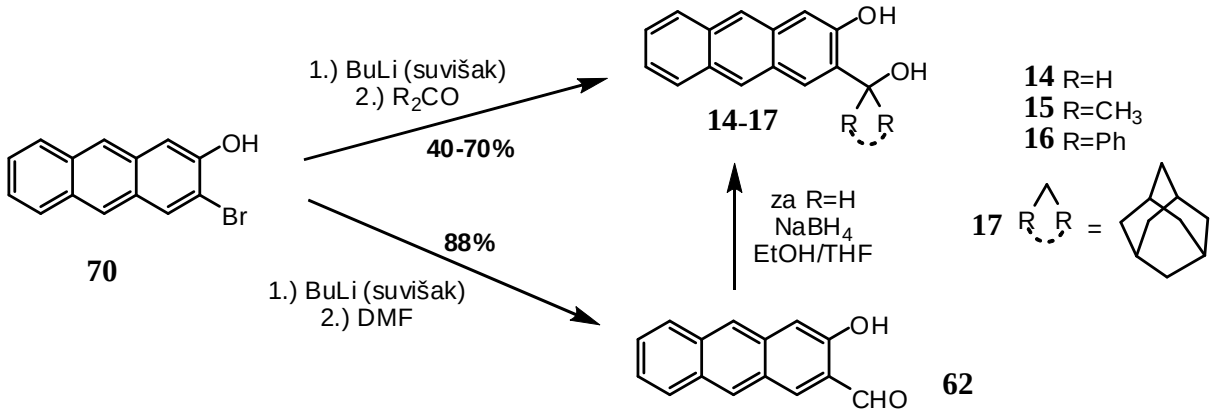


Shema 64. Redukcija smjese antrakinona **66** i **67** s $NaBH_4$.

Mogućnost redukcije smjese **66** i **67** u produkt **70** uvelike pojednostavnjuje sintetski put, jer se izbjegavaju problemi kontrole reakcije bromiranja u smislu postizanja selektivnosti u nastanku monobromida (što se pokazalo teškim), te je bromiranje moguće provoditi sa suviškom broma, što rezultira smjesom **66** i **67** u omjeru 1:1 (n/n) (shema 59). Također, izbjegava se kromatografsko razdvajanje **66** i **67**, što je vrlo velika prednost. Prva tri koraka sinteze antracenskih derivata, diazotizaciju sa supstitucijom u OH, bromiranje i redukciju moguće je provoditi kako na miligramskoj, tako i na gramskoj skali. Sinteza je optimizirana tako da se u prva tri koraka izbjegava kromatografsko čišćenje produkata, čime se štedi na vremenu i otapalima te se produkti mogu pripravljati na velikoj skali ukoliko je to potrebno.

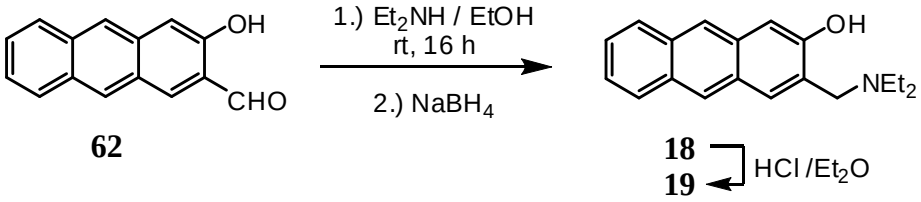
Osmišljen je vrlo jednostavan i učinkovit put za sintezu 2,3-supstituiranog antracena te su uspješno izbjegnuti problemi koji su postojali u pokušajima opisanim u literaturi.[172]

U sljedećem koraku antracen **70** je tretiran suviškom BuLi i potom podvrgnut reakciji s karbonilnim spojevima (DMF, aceton, adamantanon, benzofenon) dajući odgovarajuće ciljne spojeve u dobrim iskorištenjima (shema 65). Radi se o modificiranoj proceduri poznatoj iz literature na sličnom tipu spojeva, pri čemu se izbjegava upotreba zaštitne skupine za OH skupinu.[23d,179]



Shema 65. Sinteza aldehida **62** i ciljnih spojeva **14-17**.

Sinteza amino-derivata **18** i odgovarajuće hidrokloridne soli **19** provedena je preko aldehida **62** upotrebom reduktivne aminacije (shema 66).

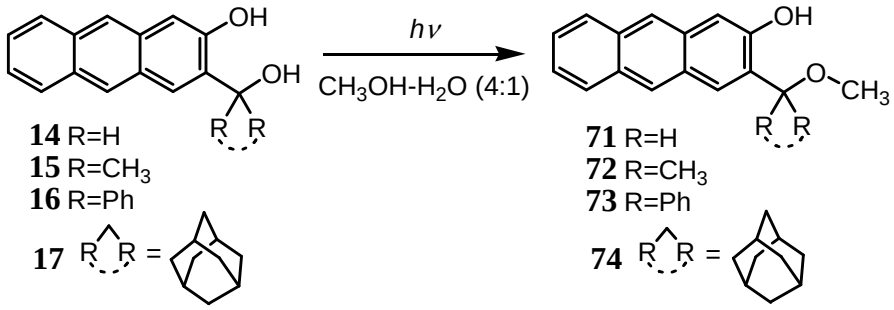


Shema 66. Sinteza amino-derivata **18** reakcijom reduktivne aminacije.

4.5.2. Preparativna ozračivanja

Nakon preliminarnih ispitivanja fotokemijske reaktivnosti u kojima je utvrđeno da spojevi **14-19** ozračivanjem u CH_3OH-H_2O daju fotoprodukte, provedena su preparativna ozračivanja. S obzirom na već ranije navedenu poznatu fotoreaktivnost sličnih spojeva (npr.

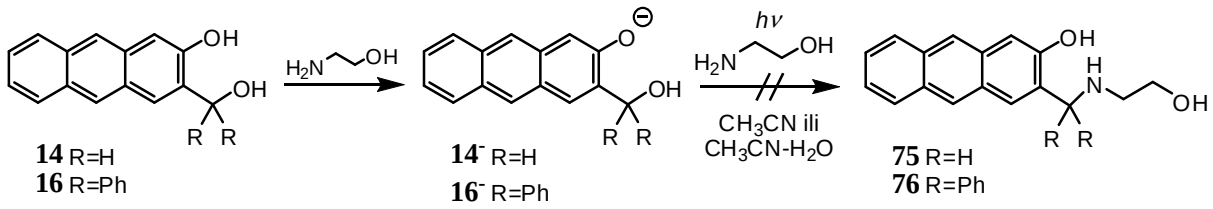
§4.4.3), za očekivati je da će fotoliza spojeva **14-19** provedena u smjesi otapala CH_3OH-H_2O rezultirati produktima metanolize preko QM intermedijera (fotosolvoliza), tj. formalnom supstitucijom alkoholne OH skupine s OCH_3 skupinom. Otopine spojeva **14-17** u CH_3OH-H_2O (4:1) ozračivane su na 350 nm, a sastav fotosmjese je praćen HPLC analizom. Kad su postignute zadovoljavajuće konverzije (40-90 %, ovisno o derivatu) ozračivanje je prekinuto te su izolirani fotoprodukti koji su pročišćeni kromatografijom. Utvrđeno je da kod svakog od derivata nastaje isključivo jedan fotoprodukt (shema 67).



Shema 67. Fotometanoliza u derivatima **14-17**.

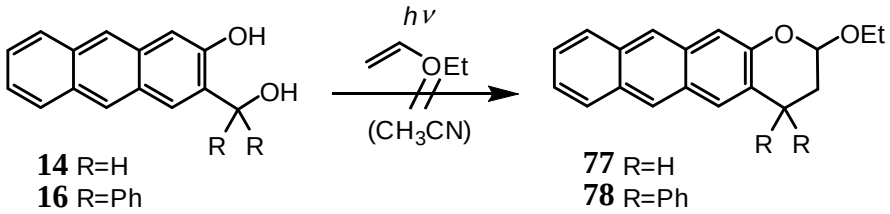
Aminski derivat **18** i njegova hidrokloridna sol **19** ozračivanjem na 350 nm u N_2-propuhanom CH_3OH-H_2O (4:1) daju produkt **71** i vrlo malo spoja **14**, što je potvrđeno usporedbom HPLC kromatograma izoliranog produkta **71**, spoja **14** i smjese nakon ozračivanja spoja **18**, odnosno **19**.

Ozračivanje spojeva **14** i **16** provedeno je u prisutnosti etanolamina u CH_3CN (shema 68). Dodatkom etanolamina u CH_3CN otopinu spoja **14** ili **16** mijenja se boja iz žućkaste u fluorescentno žutu, što sugerira da je etanolamin ovdje djelovao kao baza i deprotonirao antrolnu OH skupinu. Otopina je ozračivana na 350 nm, međutim čak ni nakon produljenog vremena ozračivanja nije primijećen nastanak fotoprodukta (HPLC). Izostanak fotoprodukata sugerira neučinkovito generiranje QM iz bazične otopine (iz antrolata), što je već opisano i diskutirano kod Mannichovih (§4.3.2) i naftalenskih derivata (§4.4.3).



Shema 68. Fotokemija spojeva **14** i **16** u prisutnosti etanolamina.

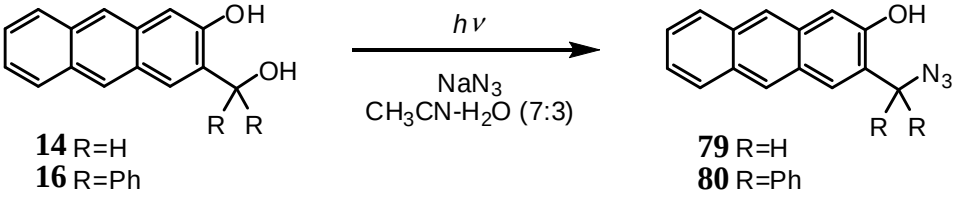
Provedeno je i preparativno ozračivanje spojeva **14** i **16** u prisutnosti dienofila EVE (shema 69). Međutim, čak ni u čistom EVE, niti pri produljenom vremenu ozračivanja nije primijećen nastanak fotoprodukta (HPLC). Vjerojatno QM ima prekratko vrijeme života, a Diels-Alderova reakcija premalu konstantu brzine reakcije, pa je povratna reakcija fotogeneriranog QM s H_2O brža, dajući ponovno početni spoj **14**, odnosno **16**.



14 R=H
16 R=Ph
77 R=H
78 R=Ph

Shema 69. Fotokemija spojeva **14** i **16** u prisutnosti EVE.

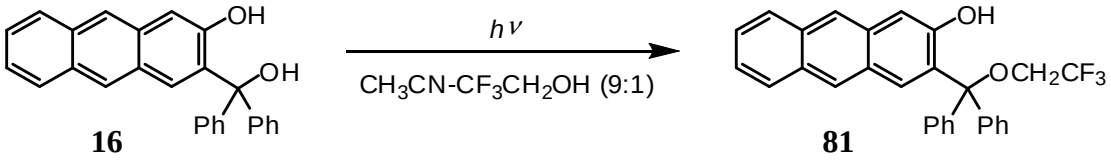
Preparativna ozračivanja provedena su također u prisustvu drugih nukleofila. Tako su pri ozračivanju spojeva **14** i **16** u otopinama CH_3CN-H_2O (7:3) u prisutnosti azida dobiveni odgovarajući adukti **79** i **80** (20-40 %, shema 70).



14 R=H
16 R=Ph
79 R=H
80 R=Ph

Shema 70. Fotokemija spojeva **14** i **16** u prisutnosti azida.

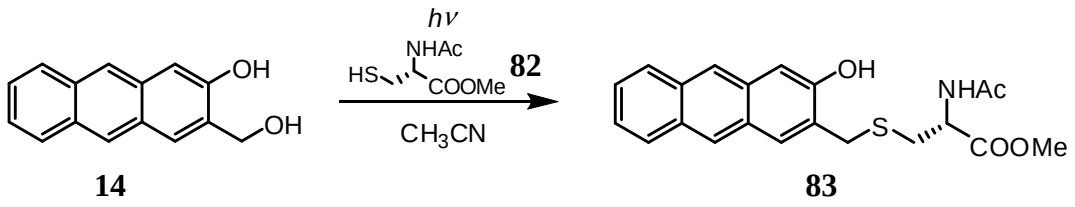
Ozračivanjem spoja **16** u smjesi CH_3CN-CF_3CH_2OH (9:1) dobiven je adukt **81** (37 %, shema 71).



16 **81**

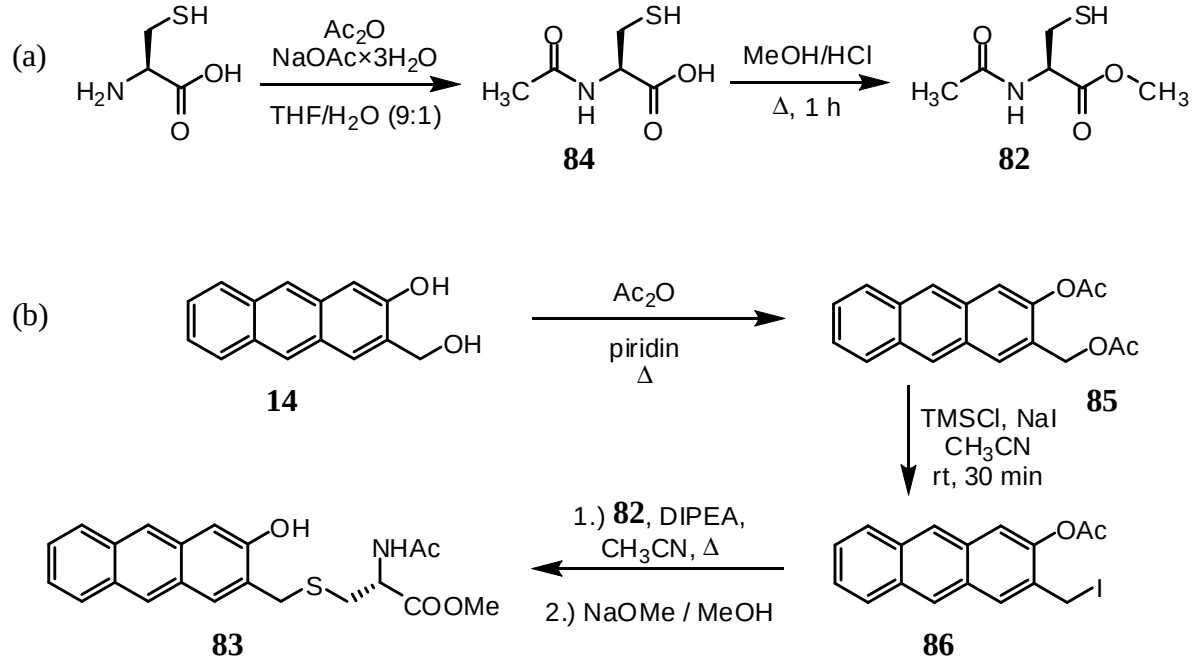
Shema 71. Fotokemija spoja **16** u prisutnosti 2,2,2-trifluoretanola.

Ozračivanje spoja **14** provedeno je i u prisutnosti *S*-nukleofila, derivata *N*,*C*-zaštićenog cisteina **82**, pri čemu je dobiven adukt **83** (shema 72).



Shema 72. Fotokemija spoja **14** u prisutnosti *S*-nukleofila, zaštićenog cisteina **82**.

Postojale su poteškoće s izolacijom produkta **83** nastalog u fotokemijskoj reakciji te je stoga on sintetski pripravljen nizom reakcija prikazanim na shemi 73. Zaštićeni cistein **82** pripravljen je acetiliranjem L-cisteina, nakon čega je provedena Fisherova esterifikacija s metanolom uz HCl (shema 73a). Spoj **14** je bisacetiliran uz refluks u smjesi Ac_2O-piridin dajući diacetat **85**. Potom je na benzilnom položaju izvršena supstitucija s jodidom dajući spoj **86**.[180] Spojevi **82** i **86** su uz bazu (DIPEA) povezani u adukt, na kojem je izvršena hidrolizira acetatnog estera i dobiven je spoj **83** (shema 73b).

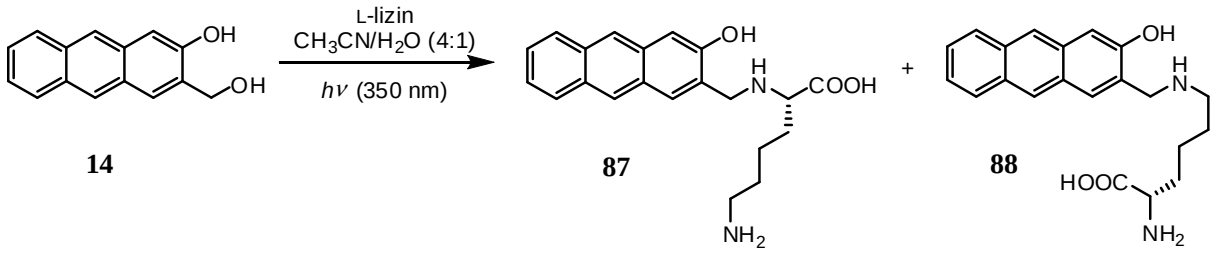


Shema 73. Sinteza spojeva **82** i **83**.

Usporedbom kromatograma (HPLC) sintetski pripravljenog spoja **83** i fotosmjese nakon ozračivanja spoja **14** u prisustvu zaštićenog cisteina **82**, može se po istom retencijskom vremenu zaključiti da je ozračivanjem spoja **14** u prisutnosti zaštićenog cisteina zaista nastao adukt **83** (Dodatak, prilog 5).

Zaštićeni cistein **82** jako je dobar model za proteine koji sadrže slobodne SH skupine, kao i za važan antioksidans glutation, prisutan u biološkim sustavima. Ovim eksperimentom pokazano je da se na QM fotogeneriran iz **14** može adirati *S*-nukleofil cistein **82**. To sugerira da bi derivat **14** mogao imati potencijalnu primjenu za fluorescentno obilježavanje proteina i peptida koji sadrže slobodne SH-skupine, što je nedavno u literaturi pokazano na vrlo sličnom naftalenskom derivatu.[8b]

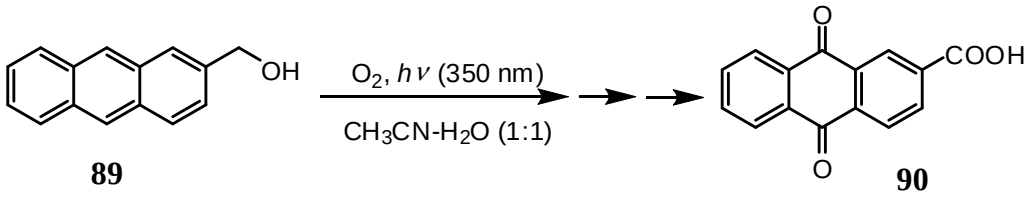
QM fotogeneriran iz **14** može alkilirati *S*-nukleofil, pa je istraženo da li može alkilirati i prirodno prisutne *N*-nukleofile. Kao modelni spoj odabrana je aminokiselina L-lizin, prirodno prisutna u peptidima i proteinima. Kod lizina do alkilacije može doći na amino-skupini bočnog lanca (N_ε, npr. onda kad je Lys u peptidnom lancu) i amino-skupini na α-položaju (N_α, npr. onda kad je Lys na *N*-kraju peptida ili proteina). Spoj **14** je ozračen u prisutnosti L-lizina kako bi se utvrdilo dolazi li do *N*-alkilacije (shema 74). Fotoreakcija je praćena HPLC-om. U kromatogramu je nakon ozračivanja primijećen novi signal, koji sugerira nastanak fotoprodukta, vjerojatno se radi o smjesi produkata N_α i N_ε alkilacije. Lakše je sintetski pripraviti te fotoprodukte nego ih izolirati iz fotosmjese, pa su oni pripravljeni reduktivnom aminacijom aldehida **62** s L-lizinom. Dobivena je smjesa adukata **87** i **88**, koje nije bilo moguće razdvojiti kromatografskim tehnikama ili spektroskopski okarakterizirati zbog izuzetno loše topljivosti u čitavom nizu otapala (DMSO, metanol, kloroform, ...). HPLC kromatogram sintetski pripravljenih adukata isti je kao kromatogram fotosmjese, što može poslužiti kao neizravni dokaz da je došlo do *N*-alkilacije lizina u fotokemijskom eksperimentu. Prisutnost adukata **87** i **88** potvrđena je ESI-MS-om.



Shema 74. Fotokemija spoja **14** u prisutnosti L-lizina.

Biološka ispitivanja antiproliferativne aktivnosti antracenskih derivata (biti će opisana u §4.5.8) pokazala su da se antiproliferativna aktivnost 2-antrola (**64**) i 2-hidroksimetilantracena (**89**), koji ozračivanjem ne mogu dati QM, pojačava ozračivanjem. Generiranje singletnog kisika moguće je objašnjenje pojačane biološke aktivnosti tih spojeva pri ozračivanju, s obzirom da singletni kisik zbog svoje štetnosti za stanice djeluje jako antiproliferativno, što je zapravo osnovni princip fotodinamičke terapije. Pretpostavlja se da će, ukoliko spojevi mogu poslužiti kao senzibilizatori te generiraju singletni kisik, prilikom ozračivanja u prisutnosti kisika doći do oksidacije antracena singletnim kisikom uz nastajanje derivata antrakinona. Stoga su provedena ozračivanja spojeva **14**, **64** i **89** u kisikom zasićenim otopinama kako bi se istražila njihova fotokemijska reaktivnost u prisutnosti kisika. Energijska razlika tripletnog i singletnog kisika iznosi 94,3 kJ/mol,[181] dok se iz fluorescencijskih spektara spojeva **14**, **64** i **89** može izračunati da razlika u energiji između osnovnog i pobuđenog singletnog stanja iznosi oko 310 kJ/mol. Iz literature je poznato da energija tripletnog stanja antracena iznosi oko 170 kJ/mol.[139] Prema tome, energijski gledano, prijenos energije s pobuđenog spoja na $^3O_2$ mogao bi se događati i iz singletnog i iz tripletnog pobuđenog stanja antracena. Nadalje, u principu je moguće da se prijenos energije događa iz S_1 na $^3O_2$ pri čemu se generira $^1O_2$ i antracen u tripletnom pobuđenom stanju, koji bi mogao generirati još jednu molekulu $^1O_2$ prijenosom energije na tripletni kisik. Na temelju preparativnih ozračivanja nije moguće utvrditi koje pobuđeno stanje je zaslužno za generiranje singletnog kisika. Kako je u literaturi poznato da antracenski derivati podliježu reakciji 9,10-cikloadicije sa singletnim kisikom,[182,183] ukoliko bi antracenski derivat pri ozračivanju u prisutnosti kisika ostao nepromijenjen, to bi značilo da vjerojatno nije došlo do generiranja singletnog kisika.

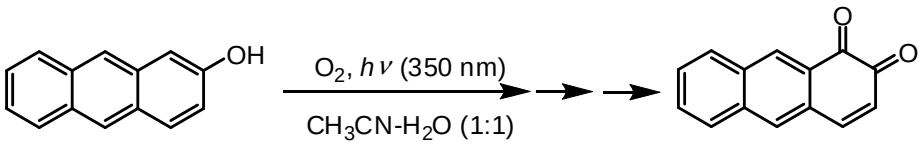
2-Hidroksimetilantracen (**89**) ozračen u prisutnosti O_2 daje antrakinon-2-karboksilnu kiselinu (**90**), što ukazuje da je **89** vjerojatno fotosenzibilizator koji dovodi do nastajanja singletnog kisika koji reagira s antracenom (shema 75). U prvom koraku vjerojatno dolazi do [4+2] cikloadicije singletnog kisika s antracenom na 9,10-položaju, nakon čega se nastali endo-peroksid otvori dajući odgovarajući antrakinon. Oksidacija hidroksimetilnog supstituenta do kiseline je u tom slučaju očekivan proces, s obzirom da je fotooksidacija 2-hidroksimetilantrakinona u O_2-zasićenoj otopini poznata iz literature.[184]



89 **90**

Shema 75. Ozračivanje 2-hidroksimetilantracena (**89**) u prisustvu kisika.

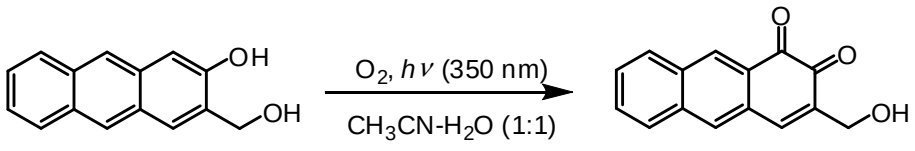
2-Antrol (**64**) također ne ostaje nepromijenjen ozračivanjem u prisustvu kisika. Iz fotosmjese je nakon ozračivanja izoliran 1,2-antrakinon (**91**), čiji je nastanak također vjerojatno uzrokovan reakcijom sa singletnim kisikom (shema 76). Struktura spoja **91** potvrđena je usporedbom NMR spektra izoliranog produkta s literaturno poznatim.[138] Ovdje se singletni kisik nije adirao na položaje 9,10- antracena, već je djelovao kao oksidans. Iz literature je poznato da singletni kisik može djelovati kao oksidans na niz različitih derivata.[185] U svim navedenim fotokemijama, oksidacija odgovarajućih antracena u antrakinone ne događa se ukoliko se kisikom zasićena otopina antracenskog derivata drži u mraku, što također ukazuje na fotokemijski put generiranja reaktivnog singletnog kisika.



64 **91**

Shema 76. Ozračivanje 2-antrola **64** u prisustvu kisika.

U konačnici je bilo zanimljivo vidjeti koji produkt će nastati ozračivanjem spoja **14** u prisutnosti O_2, s obzirom da sadrži strukturne karakteristike oba spoja – **64** i **89**. Iz fotosmjese je izoliran 1,2-antrakinon **91**, u kojem je ostala sačuvana hidroksimetilna skupina (shema 77). Kako nije dobiven 9,10-antrakinon, hidroksimetilna skupina se nije mogla oksidirati istim putem kao u spoju **89**. Hidroksimetilna skupina u spojevima **14** i **92** pokazala se neobično stabilnom u oksidacijskim uvjetima.



14 **92**

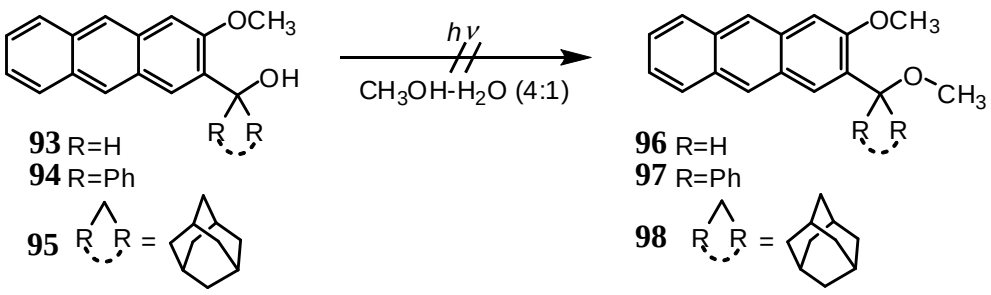
Shema 77. Ozračivanje spoja **14** u prisustvu kisika.

Izolacija produkata reakcije sa singletnim kisikom **90**-**92** neizravno potvrđuje da se singletni kisik u fotokemijskim eksperimentima generira prijenosom energije s antracena na tripletni kisik. To znači da spojevi **14**, **64** i **89**, a vjerojatno i ostali antracenski derivati **15**-**19** pobudom u S_1 podliježu međusustavnom križanju (ISC, engl. *intersystem crossing*), čime prelaze u tripletno pobuđeno stanje, koje svoju energiju može prenijeti tripletnom kisiku prevodeći ga u singletni. Na temelju visokih kvantnih prinosa fluorescencije (*vide infra*), vrlo slabog intenziteta signala tripletnog pobuđenog stanja (LFP-om se niti ne vidi) (§4.5.6), opravdano je za pretpostaviti da je kvantni prinos međusustavnog križanja (ISC-a) nizak. Međutim, uz prisustvo kisika kvantni prinos ISC-a može se povećati zbog mogućnosti spinske katalize.

Svi produkti preparativnih ozračivanja koji su uspješno izolirani i pročišćeni okarakterizirani su spektroskopskim metodama.

4.5.3. Fotometanoliza

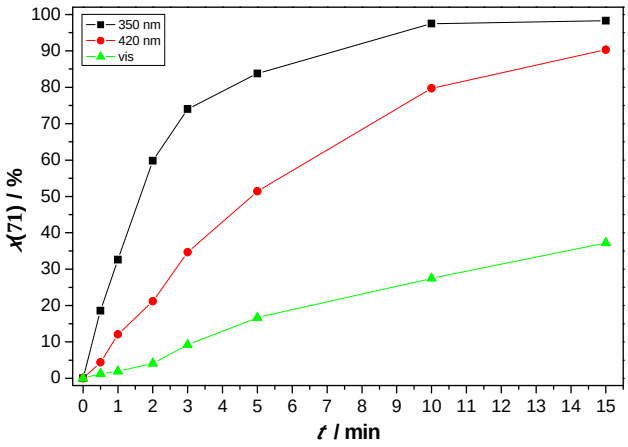
Reakcija fotometanolize može se u principu događati preko karbokationa i preko QM.[21] Ukoliko se događa preko karbokationa, tada bi učinkovitosti fotometanolize iz derivata **14**, **16** i **17** trebale biti jednake ili bar slične učinkovitostima reakcije iz odgovarajućih derivata u seriji spojeva **93**-**95**, u kojima je hidroksilna skupina 2-antrola zaštićena metilnom skupinom (shema 78).



Shema 78. Fotokemija metiliranih antrola **93-95**.

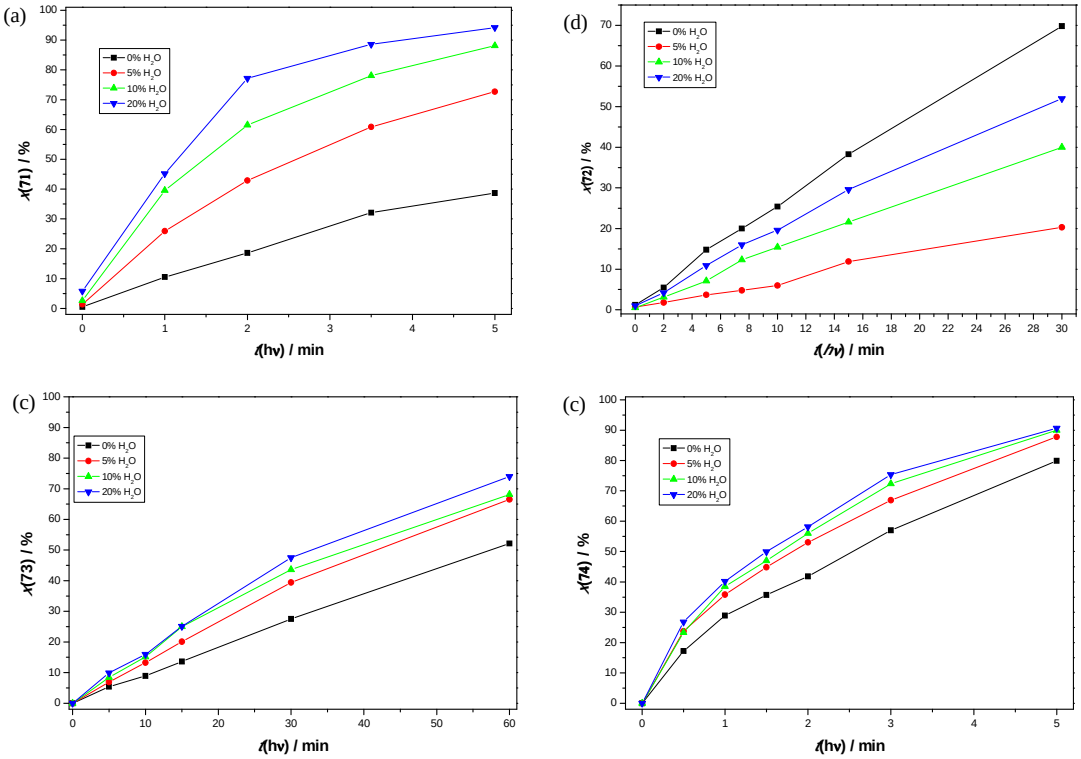
Provedeno je istovremeno ozračivanje otopina spojeva **14**, **16** i **17** te **93-95** u CH_3OH-H_2O (4:1) i HPLC-om su praćene konverzije u fotoprodukte. Utvrđeno je da kod derivata **93-95**, koji nemaju slobodnu fenolnu OH skupinu, ne dolazi do fotosolvolize (shema 78). Tako je npr. u vremenu kad je za spoj **16** postignuta konverzija od 72 %, spoj **94** ostao u potpunosti nepromijenjen. Ovaj eksperiment potvrđuje da je za nastanak produkta fotosolvolize nužna slobodna fenolna OH skupina te da se proces ne odvija mehanizmom koji primarno uključuje heterolitičko cijepanje C-OH veze (alkoholna OH skupina) i nastajanje karbokationa.

Studirana je fotometanoliza spoja **14** u CH_3OH-H_2O (4:1) pri čemu je otopina spoja iste koncentracije ozračivana različitim valnim duljinama zračenja (350 nm, 420 nm, vidljivo svjetlo) (slika 62). Utvrđeno je da dolazi do nastanka fotoprodukta čak i kad se otopina ozračuje vidljivim svjetlom. To je važan podatak jer govori u prilog tome da je moguće svjetlom >350 nm generirati QM, što je od iznimnog značaja zbog potencijalne primjene ovih spojeva u biološkim sustavima.

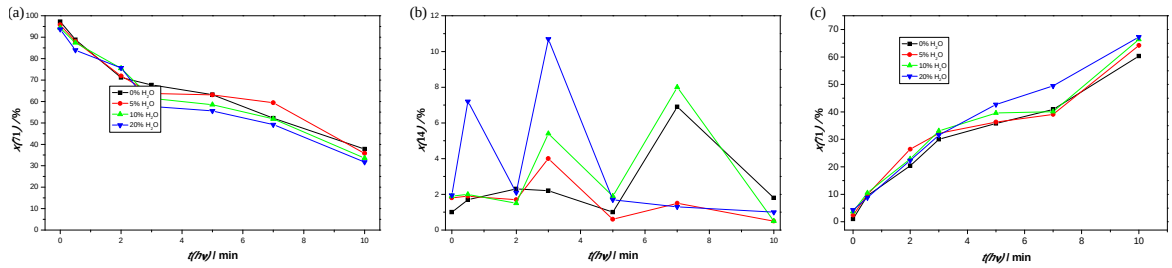


Slika 62. Nastajanje fotoprodukta **71** tijekom ozračivanja spoja **14** u CH_3OH-H_2O (4:1) zračenjem različitih valnih duljina.

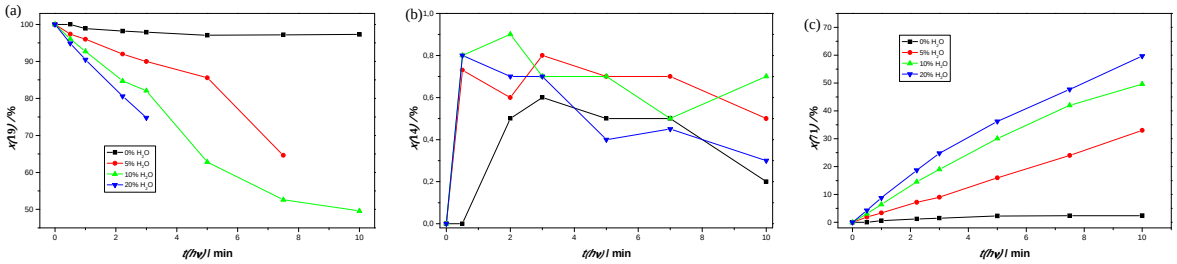
Provedeni su i eksperimenti u kojima je utvrđeno kako udio vode u metanolu utječe na brzinu reakcije fotometanolize. Pripravljene su metanolne otopine spojeva **14**-**19** s udjelima vode 0, 5, 10 i 20 %, propuhane su s N_2 i istovremeno ozračivane na 350 nm. Konverzija je praćena HPLC-om. Rezultati su prikazani slikama 63-65.



Slika 63. Ovisnost udjela fotoprodukta o udjelu vode u metanolu i o vremenu ozračivanja za spoj: (a) **14**; (b) **15**; (c) **16** i (d) **17**.



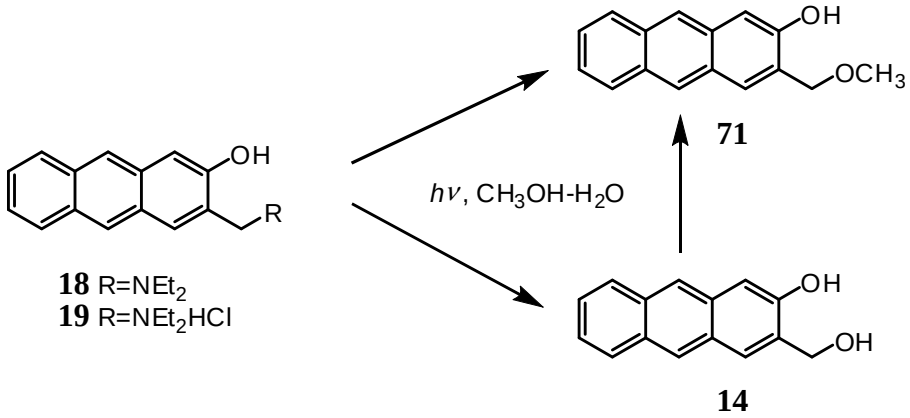
Slika 64. Ovisnost udjela pojedinog spoja o udjelu vode u metanolu i o vremenu ozračivanja za amin **18**. (a) Udio početnog spoja **18**; (b) udio produkta fotohidrolize **14**; (c) udio produkta fotometanolize **71**.



Slika 65. Ovisnost udjela pojedinog spoja o udjelu vode u metanolu i o vremenu ozračivanja za sol **19**. (a) Udio početnog spoja **19**; (b) udio produkta fotohidrolize **14**; (c) udio produkta fotometanolize **71**.

Na slici 63 uočljivo je da se fotometanoliza učinkovito događa i bez prisustva vode, što je u skladu s očekivanim mehanizmom intramolekulskog prijenosa protona u pobuđenom stanju (ESIPT). Međutim, također je uočljivo da fotometanoliza postaje još učinkovitija dodatkom vode. Ukoliko se krivulje usporede, iz relativnog razmaka krivulja pri različitim udjelima vode se može zaključiti da je najveći utjecaj udjela vode na učinkovitost fotometanolize kod spoja **14**, a najmanji kod spojeva **16** i **17**. Kod spoja **14** je metilenska skupina (CH_2) nesupstituirana pa je manje hidrofobna i s manje steričkih smetnji. Iz tog razloga OH skupine spoja **14** mogu ostvariti bolje interakcije s vodom nego što je to kod ostalih spojeva. Kad je prisutna voda, otvorena je mogućnost i za otapalom potpomognut ESPT preko mreže vodikovih veza pa su vjerojatno ESIPT i otapalom (vodom) potpomognut ESIPT u kompeticiji. Poznato je kako dodatak vode u metanolnu otopinu pospješuje reakciju disocijacije fenolne OH skupine i povećava konstantu brzine reakcije disocijacije,[157d] što je vjerojatan razlog zašto je fotometanoliza učinkovitija u prisustvu vode. Razlika u učinkovitosti fotometanolize u čistom metanolu i kad je dodana voda je nešto manje izražena kod derivata **15** koji ima dvije metilne skupine, a još manje kod spojeva **16** i **17** s velikim nepolarnim supstituentima fenilom, odnosno adamantanom. Kod njih nepolarno okruženje oko OH skupina, kao i steričke smetnje vjerojatno utječu na ostvarivanje vodikovih veza između molekula vode i OH skupina, pa se može očekivati da se ESPT na molekule vode odvija s manjom konstantom brzine,[157d] što ima za posljedicu manji porast učinkovitosti fotometanolize s porastom udjela vode. Stoga je, u usporedbi s podacima za spoj **14**, konverzija fotometanolize pri većem udjelu vode kod spojeva **16** i **17** sličnija konverziji bez prisutnosti vode.

Kod derivata **18** i **19**, koji su amini, u otopini CH_3OH-H_2O može dolaziti do reakcije fotometanolize, ali i do reakcije fotohidrolize u kojoj nastaje spoj **14**, koji daje isti produkt fotometanolize **71** (shema 79).



Shema 79. Fotometanoliza u derivatima **18** i **19**.

Kod amina **18** učinkovitost fotometanolize ne ovisi o udjelu vode (slika 64c), dok kod derivata **19**, koji je sol, fotometanoliza pokazuje ovisnost o udjelu vode u metanolu i bez prisutnosti vode se gotovo i ne događa (slika 65c). Dok se kod spoja **18** može događati ESIPT, kod soli **19** je to nemoguće jer je amino-skupina već u početku protonirana pa se fotodeaminacija može događati otapalom potpomognutim ESPT-om ili stupnjevitim mehanizmom koji uključuje karbokatione. Navedeno je u jako dobrom slaganju s opažanjima kod fotodeaminacije Mannichovih derivata *p*-krezola (§4.3.8), što govori u prilog tome da su mehanizmi reakcije fotodeaminacije za antracenske derivate **18** i **19** isti kao kod odgovarajućih Mannichovih derivata (**4**, odnosno **5**), ili su jako slični.

4.5.4. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **14-19**

Određeni su kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **14-19** u otopinama CH_3OH-H_2O (4:1) simultanom upotrebom triju primarnih aktinometara: ferioksalatnog (Φ_{254nm} = 1,25 ± 0,03),[139,140] KI/KIO_3 (Φ_{254nm} = 0,74 ± 0,02)[140,141] i valerofenona (Φ_{254nm} = 0,65 ± 0,03).[142] S obzirom da i fotoprodukti nastali fotosolvolizom spojeva **14-19** apsorbiraju pri 254 nm, eksperimenti su provedeni s niskim konverzijama (<30 %). Sastav ozračene otopine analiziran je HPLC-om čime su dobiveni podaci o konverziji. Ovdje prikazana vrijednost kvantnih prinosa je srednja vrijednost triju mjerenja (tablica 16).

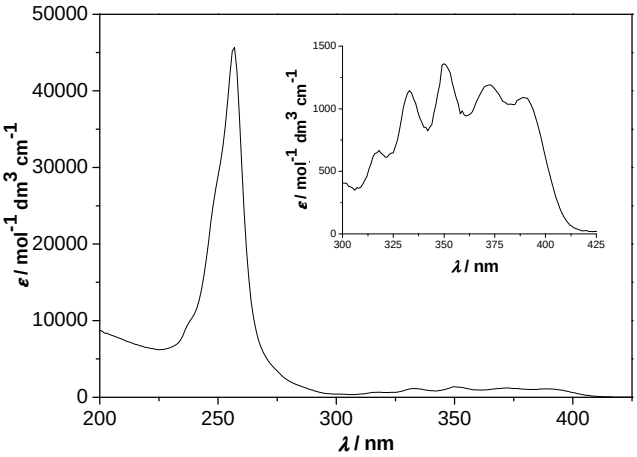
Tablica 16. Kvantni prinosi reakcije fotometanolize za spojeve **14**-**18** u CH_3OH-H_2O (4:1).

Spoj	Φ
14	0,222 ± 0,005
15	0,015 ± 0,001
16	0,023 ± 0,001
17	0,325 ± 0,007
18	0,22 ± 0,01
19	0,148 ± 0,009

Fotometanoliza se najučinkovitije događa kod adamantanskog derivata **17**, a najmanje učinkovito kod metilnog derivata **15**. Kod amina **18** se fotometanoliza događa učinkovitije nego kod soli **19**, što je obrnuti trend u odnosu na Mannichove derivate *p*-krezola. Moguće objašnjenje je što su ovdje na aminu vezane etilne skupine, dok su kod derivata *p*-krezola bile metilne, što može imati utjecaj na nukleofugalnost izlazeće skupine, kao i na povratnu reakciju kojom se regenerira početni spoj.

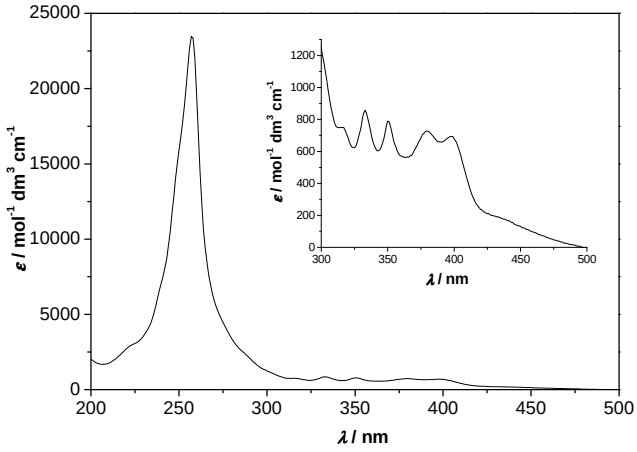
4.5.5. Fotofizička svojstva spojeva **14**-**19**

Apsorpcijski spektri spojeva **14**-**17** vrlo su slični te je na primjeru spoja **14** to pokazano slikom 66. Kod antracenskih derivata se u apsorpcijskim spektrima pojavljuju dvije skupine maksimuma koje pripadaju različitim stanjima elektronske ekscitacije. Jaki maksimum pri 254 nm pripada S_0-S_2 apsorpciji. Druga skupina maksimuma, koji su slabiji i protežu se otprilike od 300-425 nm, sastoji se od pet maksimuma koji su zapravo vibracijske podrazine; njihova razlika u frekvenciji je konstantna i može se pripisati C-H savijanju koje se pojavljuje u IR spektrima oko 1450 cm^{-1}.[186] Vrpce pri 300-425 nm su oko 50 nm batokromno pomaknute u odnosu na nesupstituirani antracen.



Slika 66. Apsorpcijski spektar spoja **14** u CH_3CN.

Apsorpcijski spektri amina **18** i soli **19** slični su spektrima spojeva **14-17**, s tom razlikom da se apsorpcijske vrpce najniže energije protežu do oko 500 nm. U spoju **19** amino-skupina je protonirana jer se radi o soli, dok u otopini amina **18** vjerojatno egzistira vrsta koja je zwitterion te su to mogući uzroci apsorpcije pri većim valnim duljinama. To govori u prilog tome da je kod amina **18** već u osnovnom stanju OH skupina deprotonirana. Apsorpcijski spektar soli **19** prikazan je slikom 67.



Slika 67. Apsorpcijski spektar soli **19** u CH_3CN.

Kako bi se dobio bolji uvid u kiselo-bazna svojstva derivata 2-antrola u osnovnom i pobuđenom stanju određene su konstante ravnoteže disocijacije 2-antrola (**64**) u S_0 i S_1 UV-vis i fluorescencijskim titracijama u CH_3CN-H_2O (1:9) (Dodatak, prilozi 6-8). UV-vis i fluorescencijskom titracijom dobivena je vrijednost pK_a = 9,40 ± 0,03 za disocijaciju u

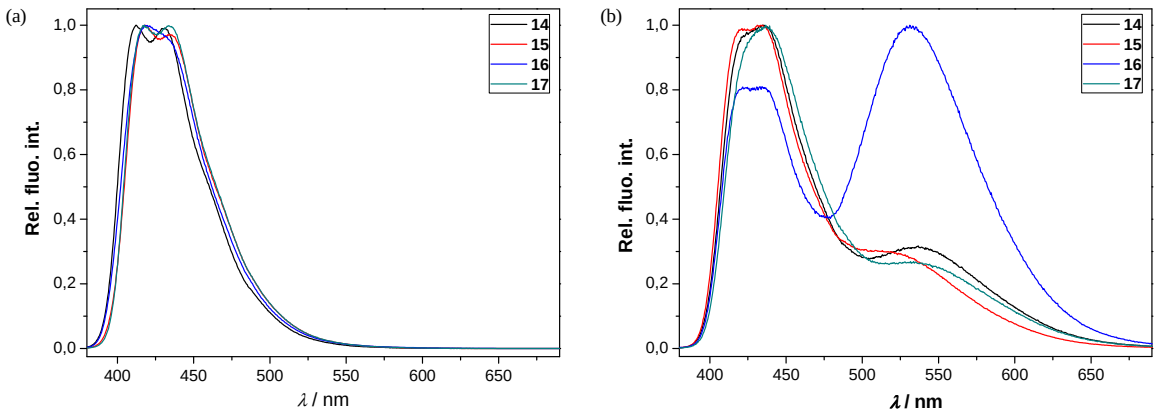
osnovnom stanju, dok je fluorescencijskom titracijom određena i pK_a* = 2,13 ± 0,01 za disocijaciju u pobuđenom stanju. Dobivene vrijednosti su u relativno dobrom slaganju s vrijednostima poznatim iz literature (10,05 i 2,25).[187] Razlika u konstanti disocijacije za osnovno i pobuđeno stanje je gotovo osam redova veličine. Poznato je da intramolekulska vodikova veza s benzilnim alkoholom povećava kiselost kod derivata 2-naftola,[76] pa je za očekivati da će vrijednosti konstanti disocijacije za spojeve **14**-**17** biti nešto niže od one određene za spoj **64**. Kod derivata koji su amini, **18** i **19**, očekivana vrijednost konstanti ravnoteže disocijacije je za red ili dva reda veličine manja nego kod spoja **64**, s obzirom da je efekt smanjenja vrijednosti pK_a uzrokovan intramolekulskom vodikovom vezom već primijećen i diskutiran kod Mannichovih derivata *p*-krezola (§4.3.6).

Opće je prihvaćeno da se procesi prijenosa protona kod fenola i naftola odvijaju preko singletnih pobuđenih stanja,[98,157] pa je za očekivati da je i kod derivata 2-antrola tako. Kako bi se dobio bolji uvid u svojstva i reaktivnost spojeva **14**-**19** u singletnom pobuđenom stanju provedene su studije njihovih fluorescencijskih svojstava. Fluorescencijski kvantni prinosi mjereni su u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1) upotrebom kinin-sulfata u H_2SO_4 (c = 0,05 mol dm^{-3}) kao standarda (Φ = 0,53).[145] Fluorescencijski spektri spojeva snimani su u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1). Vremena života singletnih pobuđenih stanja izmjerena su SPC metodom. Zbog usporedbe mjerenja su provedena i na 2-antrolu (**64**), koji ne može dati QM, ali podliježe reakciji fotodisocijacije, i spoju **93** koji je na fenolnoj OH skupini metiliran pa ne može doći do fotodisocijacije. Rezultati su prikazani tablicom 17.

U CH_3CN su fluorescencijski spektri spojeva **14**-**17** karakterizirani jakom fluorescencijskom vrpcom pri 420 nm. U otopini CH_3CN-H_2O (1:1) pojavljuje se dodatna vrpca u emisijskom spektru pri 535 nm, koja se može pripisati nastanku fenolata u pobuđenom stanju (slika 68).

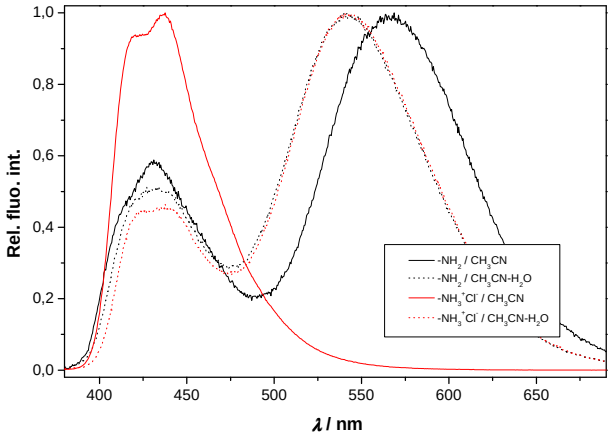
Tablica 17. Fluorescencijska svojstva spojeva **14**-**19**, **64** i **93**.

Spoj	Φ (CH_3CN)	Φ (CH_3CN-H_2O)	τ (CH_3CN) / ns	τ (CH_3CN-H_2O) / ns
14	0,73 ± 0,03	0,33 ± 0,01	24,9 ± 0,2	0,1 fenolat 8,60 ± 0,01 fenolat 20,8 ± 0,1 fenol
15	0,80 ± 0,05	0,54 ± 0,02	23,6 ± 0,2	3,7 ± 0,1 fenolat 13,76 ± 0,01 fenolat 20,8 ± 0,1 fenol
16	0,86 ± 0,01	0,39 ± 0,01	17,8 ± 0,1	1,8 ± 0,2 fenolat 8,1 ± 0,2 fenolat 24,5 ± 0,1 fenol
17	0,79 ± 0,01	0,29 ± 0,02	21,8 ± 0,1	2,1 ± 0,1 fenolat 10,10 ± 0,01 fenolat 19,8 ± 0,1 fenol
18	0,10 ± 0,03[a]	0,27 ± 0,06[a]	2,3 ± 0,3 (7 %) 16,3 ± 1 (93 %)	2,0 ± 0,1 fenolat 7,2 ± 0,1 fenolat 23,2 ± 0,1 fenol
19	0,45 ± 0,05	0,25 ± 0,06[a]	9,0 ± 0,1 (2 %) 27,3 ± 0,1	2,0 ± 0,1 fenolat 6 ± 1 fenolat 23,0 ± 0,1 fenol
64	0,88 ± 0,05	0,57 ± 0,02	25,3 ± 0,1	15,4 ± 0,1 fenolat 25,3 ± 0,1 fenol
93	0,85 ± 0,1	0,85 ± 0,1	25,1 ± 0,1	28,4 ± 0,1



Slika 68. Normalizirani fluorescencijski emisijski spektri spojeva **14**-**17** u: (a) CH_3CN i (b) CH_3CN-H_2O (1:1).

Fluorescencijski spektar spoja **18** u CH_3CN karakteriziran je s dvije fluorescencijske vrpce pri 430 nm i 565 nm. Vrpca pri 565 nm može se pripisati fenolatu. Molekula je djelomično deprotonirana već u osnovnom stanju, kako se može vidjeti iz apsorpcijskog spektra, temeljem vrpce od 450-500 nm (slika 69). Antrolna OH skupina je deprotonirana na susjednu amino-skupinu, što je dodatno stabilizirano stvaranjem intramolekulske vodikove veze te do prijenosa protona djelomično već dolazi u osnovnom stanju. Ipak, vrpca pri 570 nm odgovara fenolatu nastalom u S_1, jer se prilikom snimanja fluorescencijskih spektara odabire valna duljina gdje apsorbira fenol, a ne fenolat. Ni u osnovnom, ni u pobuđenom stanju (ESIPT), kod spoja **18** nije nužno posredovanje protičnog otapala za prijenos protona, jer se on prenosi duž već postojeće vodikove veze. Kod soli **19** nije moguća vodikova veza između vodika s antrolne OH skupine i dušika amino-skupine, jer je amin protoniran. Stoga ne dolazi do ESIPT-a pa se u spektru snimljenom u CH_3CN uočava samo vrpca pri 430 nm, koja pripada spoju s nedisociranom OH skupinom. Kad je prisutna voda, fluorescencijski spektri spojeva **18** i **19** postaju gotovo identični, što sugerira da je u oba slučaja u vodenoj otopini u osnovnom stanju amino-skupina protonirana te do deaminacije u pobuđenom stanju dolazi nakon ESPT-a na molekule otapala (vode).



Slika 69. Normalizirani fluorescencijski emisijski spektri spojeva **18** i **19** u: (a) CH_3CN i (b) CH_3CN-H_2O (1:1).

U vodenoj otopini ne dolazi samo do deaktivacije u osnovno stanje uz zračenje, već je otvoren put i neradijativnoj relaksaciji putem fotodisocijacije. Zbog toga su kvantni prinosi fluorescencije za sve spojeve znatno niži u vodenoj otopini u odnosu na CH_3CN, osim kod amina **18**, gdje je kvantni prinos fluorescencije više nego dvostruko veći u CH_3CN-H_2O, nego

u čistom CH_3CN. Dodatno, kvantni prinosi fluorescencije su za spojeve **14-17** u oba otapala niži nego za **64** i **93**, kod kojih ne može doći do stvaranja QM. Kod spoja **93** nema slobodne fenolne OH skupine pa ne može doći do fotodisocijacije tako da kvantni prinos fluorescencije ne ovisi o tome je li prisutna voda ili ne. Kako **64** ne može dati QM, ali podliježe fotodisocijaciji, kvantni prinos fluorescencije je niži za oko 35 % kad je prisutna voda, što je vjerojatno uzrokovano fotodisocijacijom u S_1. Kvantni prinosi fluorescencije spojeva **14-17** su otprilike 55 % niži kad je prisutna voda, što je vjerojatno uzrokovano fotokemijskim putem kojim nastaju QM. Vremenski razlučena mjerenja pokazala su da su antracenski derivati **14-17** karakterizirani opadanjem intenziteta fluorescencije u CH_3CN koje se može opisati jednoeksponencijalnom funkcijom, dok je poznato da se kod 2-metoksiantracena dobro opisuje dvoeksponencijalnom funkcijom.[188] Razlog dvoeksponencijalnosti je postojanje dvaju rotamera kod 2-metoksiantracena (rotacija oko egzocikličke C2-O veze), koji su karakterizirani različitim vremenima života singletnog pobuđenog stanja. Zanimljivo, isti efekt nije primijećen kod derivata **93**, koji je derivat 2-metoksiantracena, što se može objasniti postojanjem samo jednog rotamera zbog otežane rotacije oko C2-O veze uzrokovane vodikovom vezom s OH skupinom u blizini. Dodatak vode mijenja kinetiku opadanja fluorescencije. Tako za 2-antrol (**64**) opadanje intenziteta fluorescencije postaje dvoeksponencijalno s rastućom komponentom (karakterizira ju negativni predeksponencijalni faktor, a pripisuje se fenolatu), koja doprinosi više pri većim valnim duljinama. Za spojeve **14-19** najbolje slaganje dobiva se upotrebom troeksponencijalne funkcije s dvije rastuće komponente koje više doprinose pri većim valnim duljinama. Iako se na temelju dobivenih rezultata ne može dobiti potpuno razjašnjenje kinetike opadanja fluorescencije, ovaj rezultat je u dobrom slaganju s pretpostavkom da je fotodisocijacija antrolne OH skupine u spojevima **14-19** u S_1 zapravo okidač za eliminaciju OH (ukupni gubitak H_2O), čime se generira QM.

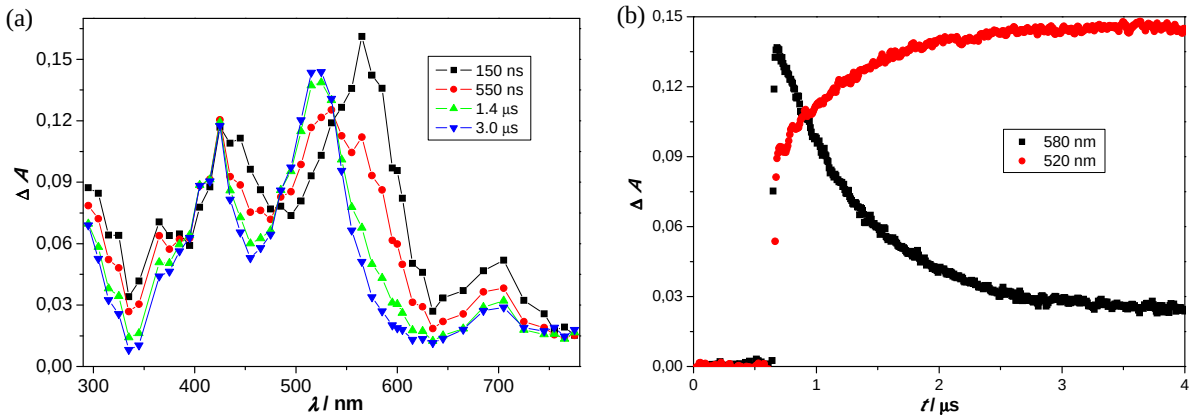
4.5.6. Laserska pulsna fotoliza (LFP) spojeva **14-19**

Kako bi se studirali intermedijeri koji nastaju u fotokemiji spojeva **14-19** provedene su LFP studije. Tranzijentni spektri snimani su uz pobudu Nd:YAG laserom na 354 nm. Mjerenja su provedena u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1). Otopine su propuhane s N_2 ili O_2 kako bi se utvrdilo postoje li u fotokemiji vrste u tripletnom stanju ili radikali, koji će se gasiti s O_2. Provedene su i LFP studije na spojevima **64**, **93** i **95**, koji ne mogu dati QM, kako bi se

rezultati mogli usporediti sa spojevima **14**-**19**. U tranzijentnim apsorpcijskim spektrima spojeva **14**-**17** u CH_3CN (N_2 ili O_2 propuhanom) primjećuju se vrpce s maksimumom pri 370 i 700 nm (τ = 0,6-2,5 μs), koje se ne gase s kisikom (Dodatak, prilozi 10 i 11). Taj je tranzijent također prisutan u tranzijentnim spektrima 2-antrola (**64**) (τ = 2,1 μs, Dodatak, prilog 9) te 2-metoksi derivata **93** i **95** (τ = 2,5, odnosno 3,6 μs, Dodatak, prilog 12), a pripisan je radikal-kationu koji je vjerojatno nastao jednofotonskom oksidacijom. Naime, intenzitet tranzijentne apsorpcije pri 700 nm ovisi linearno o intenzitetu laserskog pulsa. U vodenoj otopini karakterističnu signal radikal-kationa na 700 nm nije detektiran, osim za metoksi-derivate **93** i **95**. Umjesto toga, vidljiva je apsorpcijska vrpca na 400-500 nm čija se kinetika nestajanja opisuje višeeksponencijalnim funkcijama. U vodenoj otopini fenolni radikal-kationi se deprotoniraju do fenoksilnih radikala.[168,169] Tako je logično da se radikal-kation može detektirati u vodenoj otopini samo kod spojeva **93** i **95** kojima je fenolna skupina zaštićena. Dodatno, u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1) su primijećeni tranzijenti s apsorpcijom pri kraćim valnim duljinama u rasponu od 400-600 nm. Nestajanje tih tranzijenata ne može se opisati monoeksponencijalnom funkcijom, što govori u prilog tome da je prisutno nekoliko različitih vrsta. Glavni doprinos vrpci više je centriran prema kraćim valnim duljinama (400-500 nm) i nestaje sporije (npr. za fenilni spoj **16** je $\tau \approx$ 10-100 μs i $\tau \approx$ 0,1-2 s), a može se također vidjeti i u tranzijentnim spektrima 2-antrola (**64**). Na gašenje tog tranzijenta ne utječe prisutnost O_2 i H_2O, stoga su ove vrpce u spektrima pripisane fenoksil-radikalima, što je u slaganju sa spektrima i kinetikom nestajanja poznatim iz literature.[168,169,189] Dodatno, pokazano je da se tranzijentna apsorpcija pri 500-600 nm, koja opada multieksponencijalnom kinetikom, gasi u prisutnosti nukleofila, a O_2 je ne gasi. Ovaj tranzijent vjerojatno se može pripisati QM ili nekim drugim elektrofilnim česticama. Međutim, kako je kinetika gašenja kompleksna, a tranzijentna apsorpcija koja se vjerojatno može pripisati QM preklapa se s tranzijentnom apsorpcijom nekoliko drugih vrsta, LFP studije u CH_3CN i CH_3CN-H_2O (1:1) ne pružaju čvrst dokaz postojanja QM.

Znatno jednostavnija slika dobivena je kad su LFP eksperimenti provođeni u 2,2,2-trifluoretanolu (TFE). TFE je polarno nenukleofilno otapalo u kojem su elektrofilne vrste kao što su QM[19,21,22,23d,74,98a] i karbokationi[170] karakterizirani duljim vremenom života. U LFP mjerenjima za spoj **16** u O_2-propuhanom TFE primijećen je jaki tranzijent koji nastaje unutar vremena laserskog pulsa, čiji je apsorpcijski maksimum pri 580 nm. Tranzijent nestaje

(k = 1,4×10^6 s^{-1}; τ = 690 ± 10 ns) dajući novu vrstu koja apsorbira pri 520 nm (slika 70), koja je duže živuća (k = 1,4×10^4 s^{-1}; τ = 84 ± 3 μs) (slika 70).



Slika 70. (a) Tranzijentni apsorpcijski spektar spoja **16** u O_2-propuhanom TFE; (b) rast tranzijentne apsorpcije pri 520 nm (odgovara kationu **16**$^+$) i pad pri 580 nm (odgovara **QM16**).

Dodatkom etanolamina, za kojeg je poznato da gasi QM (§4.3.2 i §4.4.3) mijenja se izgled spektra. Opadanje tranzijentne apsorpcije pri 580 nm je sporije, a pri 520 nm brže, što na poslijetku rezultira jednom vrpcom u spektru. To sugerira da su u otopini prisutne dvije vrste koje su u ravnoteži koja ovisi o pH (etanolamin je baza). Vrsta koja apsorbira pri 520 nm gasi se nukleofilima, neovisno o gašenju tranzijenta pri 580 nm. Konstante brzine gašenja dane su u tablici 18.

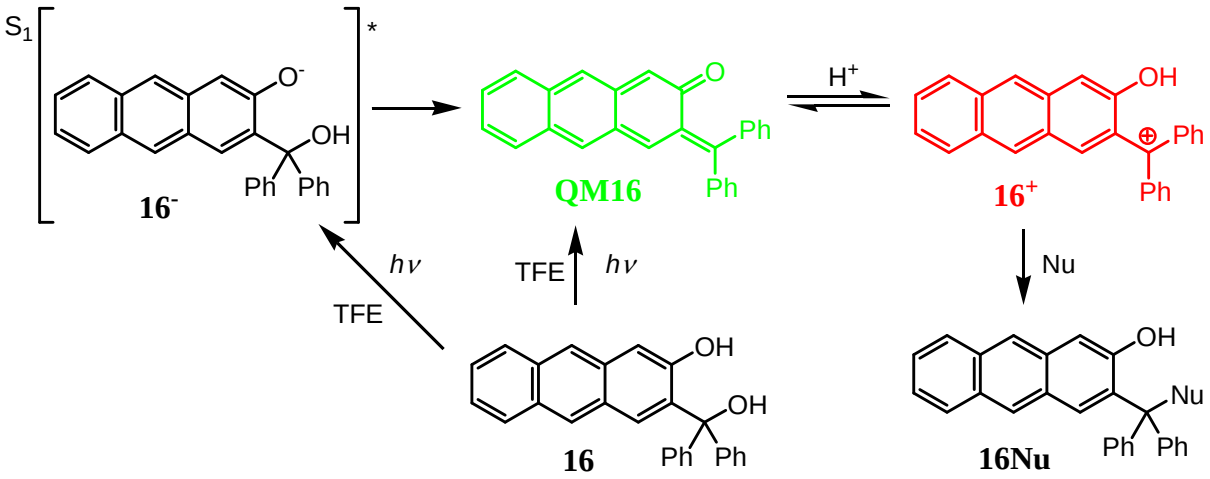
Tablica 18. Konstante brzina gašenja kationa **16**$^+$ s nukleofilima[a]

Nukleofil	k_q / s^{-1} mol^{-1} dm^3
CH_3OH	9,8 × 10^3
H_2O	1,6 × 10^3
NaN_3	2,1 × 10^8

[a] Mjerenja su provedena u TFE zasićenim zrakom.

S obzirom na podatke dobivene iz eksperimenata gašenja, kao i položaja maksimuma u apsorpcijskom spektru (usporedbom s literaturno poznatim spektrom tritilnog kationa),[190] dugoživući tranzijent s apsorpcijskim maksimumom pri 520 nm može se asignirati kao kation **16**$^+$. S obzirom da je kraćeživući tranzijent s apsorpcijskim maksimumom pri 580 nm osjetljiv

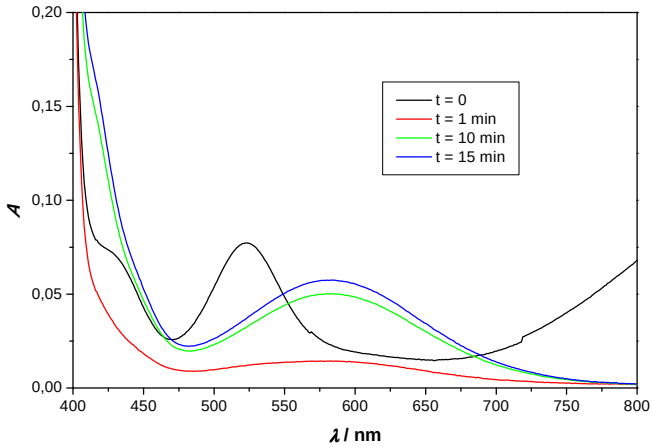
na pH i u ravnoteži s kationom **16**$^+$, on se vjerojatno može pripisati **QM16**. U LFP studijama provedenim u TFE prva vrsta koja je detektirana je **QM16**, koji nestaje protoniranjem u kation **16**$^+$ (shema 80).



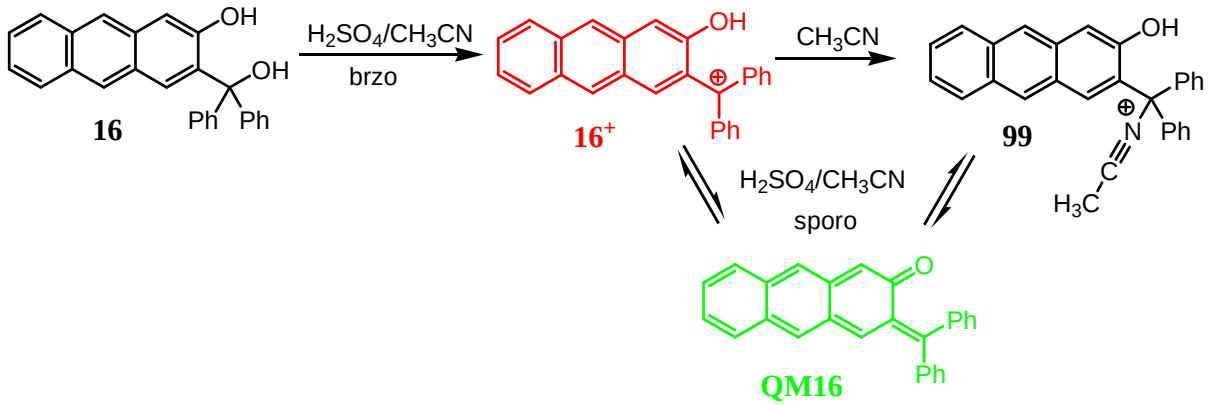
Shema 80. Fotokemija spoja **16**.

Kation **16**$^+$ u reakcijama s nukleofilima daje odgovarajuće adukte **16Nu**. Zanimljivo, pokazano je da se tranzijent koji je pripisan **QM16** ne gasi s etanolaminom (u rasponu koncentracija 0,001-0,25 mol dm^{-3}). To se može objasniti bazičnošću etanolamina (pK_a = 9,5), što sprječava brzo protoniranje **QM16** i generiranje kationa **16**$^+$.

Pokazano je da se kation **16**$^+$ može generirati u CH_3CN otopini termičkom kiselo-kataliziranom reakcijom. Tako generirani **16**$^+$ detektiran je UV-vis spektroskopijom (slika 71). Dodatkom H_2SO_4 (c = 0,25 mol dm^{-3}) u otopinu spoja **16** u CH_3CN boja se odmah mijenja u crvenu. Apsorpcijski spektar ima maksimum pri 520 nm, s dodatnom vrpcom pri višim valnim duljinama (>700 nm), koji podsjeća na tranzijentni spektar spoja **16** mjeren u TFE i 1,1,1,3,3,3-heksafluorizopropanolu (HFIP) nakon nestajanja kratkoživuće vrste asignirane kao **QM16**. Tranzijent u CH_3CN nestaje (τ = 0,63 ± 0,02 min) najvjerojatnije dajući adukt s CH_3CN **99**, što rezultira obezbojenjem otopine. Međutim, kroz 45-60 min pojavljuje se nova vrsta koja apsorbira između 500 i 700 nm, što se opaža kao zelena boja otopine. Zelena boja vjerojatno je uzrokovana s **QM16** generiranim u termičkoj kiselo kataliziranoj reakciji (shema 81).

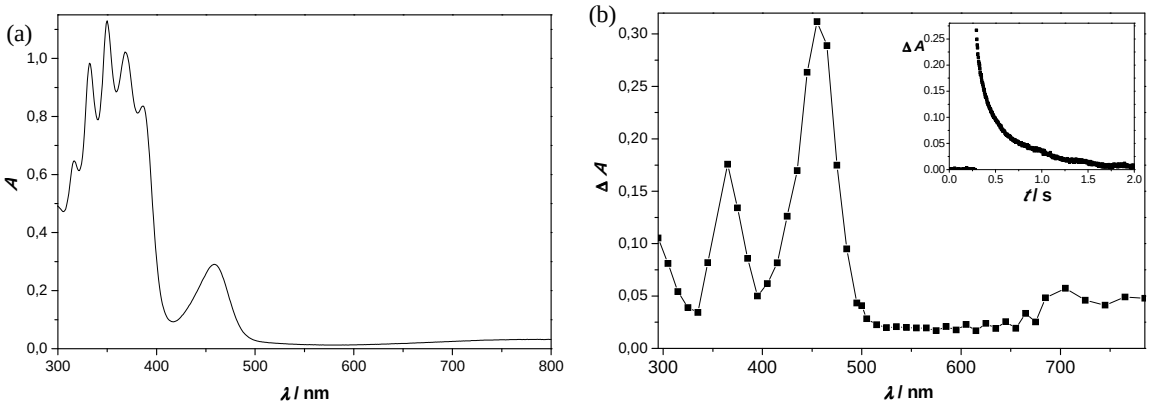


Slika 71. Apsorpcijski spektar mjeren u navedenim vremenskim razmacima nakon dodatka H_2SO_4 (c = 0,25 mol dm^{-3}) u CH_3CN otopinu spoja **16**.



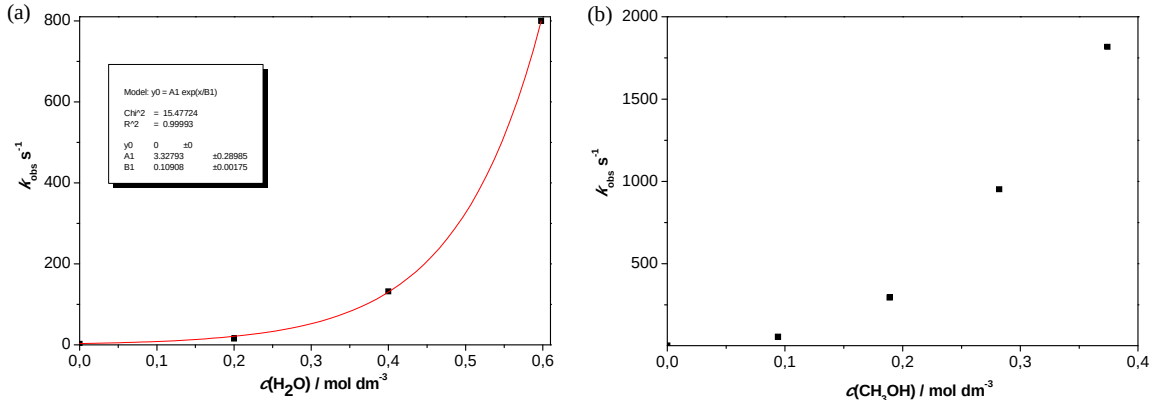
Shema 81. Termičke kiselo katalizirane reakcije spoja **16**.

U tranzijentnim apsorpcijskim spektrima spojeva **14-17** dominantne vrste su fenoksilni radikali i radikal-kationi. Međutim, dodatkom nukleofila uočljivo je da se kinetika nestajanja tranzijentnih vrsta koje apsorbiraju na 400-600 nm mijenja. Navedeno sugerira da se uz radikale i radikal-katione detektiraju i elektrofilne čestice. Međutim, zbog kompleksnosti uslijed prisutnosti većeg broja čestica detaljna kinetička analiza nije provedena. Iznimka je adamantilni derivat za koji je u 1,1,1,3,3,3-heksafluorizopropanolu (HFIP) detektiran odgovarajući kation s maksimumom apsorpcije pri 458 nm (slika 72).



Slika 72. (a) Apsorpcijski spektar i (b) tranzijentni apsorpcijski spektar spoja **17** u N_2-propuhanom 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropanolu (HFIP). Umetak: opadanje tranzijenta pri 450 nm.

Tranzijent se gasi nukleofilima (CH_3OH, H_2O) pri čemu je opažena eksponencijalna ovisnost konstante brzine nestajanja o koncentraciji nukleofila (slika 73). Takvo opažanje govori u prilog kompleksnog višemolekulskog mehanizma.



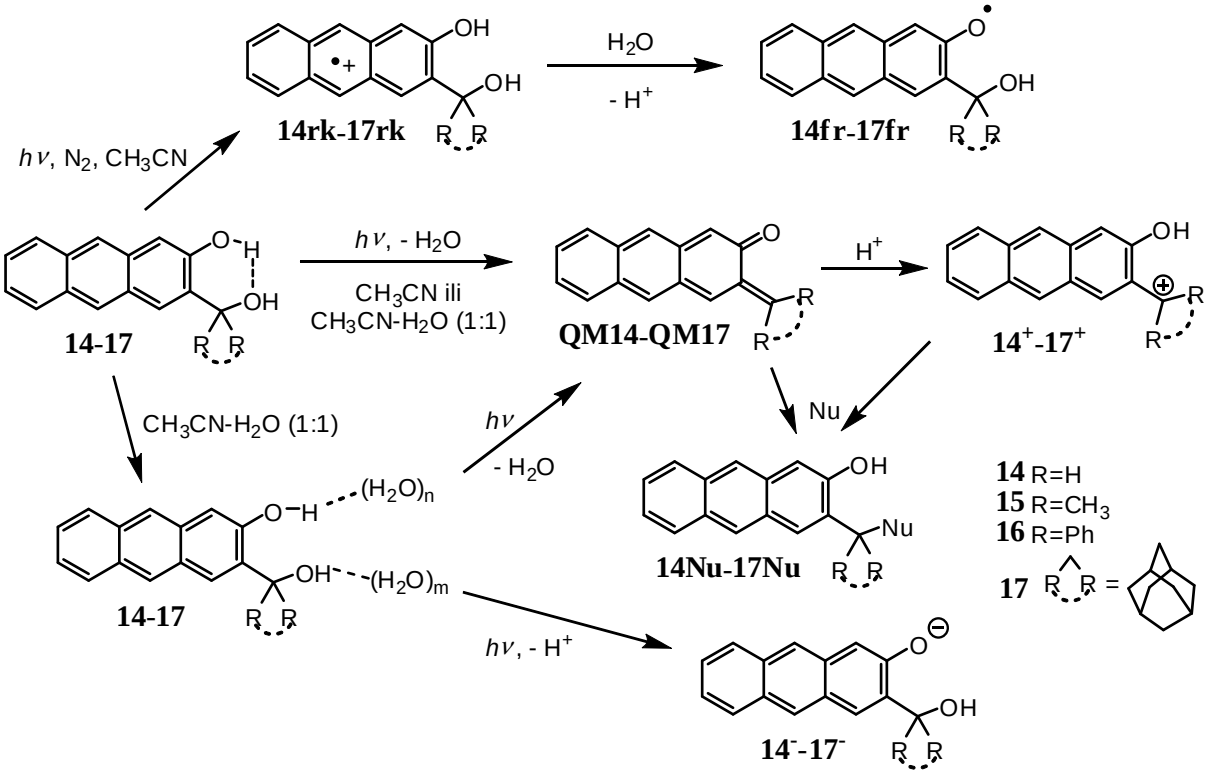
Slika 73. Ovisnost brzine gašenja tranzijenta (kod spoja **17**) pri 450 nm o koncentraciji: (a) vode; (b) metanola.

Iz LFP studija aminskih derivata **18** i **19** ne mogu se donositi konkretni zaključci jer se pokazalo da nakon laserskog pulsa dolazi do tranzijentne apsorpcije gotovo u cijelom području snimanja spektra (350-750 nm).

4.5.7. Mehanizmi fotokemijskih reakcija

Nakon pobuđivanja 2,3-supstituiranih antracenskih derivata **14**-**18** u S_1 događa se učinkovit ESIPT u kojem se proton s fenolne OH skupine prenosi na alkoholnu OH skupinu ili amino-skupinu u susjedstvu duž već postojeće intramolekulske vodikove veze pa nije nužno posredovanje protičnog otapala. Međutim, kod spojeva **14**-**17** se u vodenom mediju proces događa još učinkovitije, jer su vjerojatno ESIPT i otapalom (vodom) potpomognut ESPT u kompeticiji. Očekivano je da se ESPT u vodenom mediju odvija s većom konstantom brzine,[157d] što ima za posljedicu učinkovitije generiranje QM, a time i učinkovitiju reakciju fotometanolize kad je prisutna voda. Prijenos protona je spregnut s dehidratacijom, odnosno deaminacijom, pri čemu nastaju odgovarajući QM, koji su na neizravan način dokazani izolacijom adukata iz preparativnih fotokemijskih eksperimenata. Kvantni prinosi fluorescencije u CH_3CN su za spojeve **14**-**19** znatno niži nego za **64**, **93** i **95**, koji ne mogu dati QM. To govori u prilog tome da postoji učinkovit put neradijativne relaksacije, a to je vjerojatno ES(I)PT. Nadalje, u CH_3CN-H_2O (1:1) je kvantni prinos fluorescencije kod spojeva **14**-**17** i **19** još niži, što ukazuje da je otvoren dodatni put neradijativne relaksacije u kojem osim ESIPT-a dolazi vjerojatno i do otapalom (vodom) potpomognutog ESPT-a. Kako se pokazalo u eksperimentima u kojima je praćena učinkovitost fotometanolize o udjelu vode u metanolu, učinkovitost fotoreakcije jako raste s porastom udjela vode kod nesupstituiranog (CH_2) derivata **14**, dok s povećanjem supstituenata s Me na Ph i adamantil učinkovitost fotometanolize sve manje ovisi o dodanoj vodi. Vjerojatno je ESPT kod sterički zahtjevnijih, nepolarnijih spojeva donekle ometan pa se deprotoniranje na molekule vode odvija s manjom konstantom brzine, što ima za posljedicu manji porast učinkovitosti fotometanolize. U LFP mjerenjima uočljiva je tranzijentna apsorpcija koja odgovara radikal-kationima **14rk**-**17rk** (370 i 700 nm), koji su u prisustvu vode ugašeni zbog brzog deprotoniranja kojim daju fenoksil-radikale **14fr**-**17fr** (400-500 nm). Provedene su LFP studije spoja **16** u TFE iz kojih se može zaključiti da nakon pobude najprije dolazi do dehidratacije u S_1, pri čemu nastaje kratkoživući **QM16** (τ = 690 ± 10 ns), koji se protonira dajući dugoživući kation $\mathbf{16}^+$ (τ = 84 ± 3 μs). Kation $\mathbf{16}^+$ se učinkovito gasi s nukleofilima te su određene konstante brzine reakcije.
Kod ostalih spojeva mehanistička slika nije toliko jednostavna, jer u tranzijentnim spektrima postoji apsorpcija uzrokovana s više različitih vrsta (radikal-kationi, fenoksil-radikali).

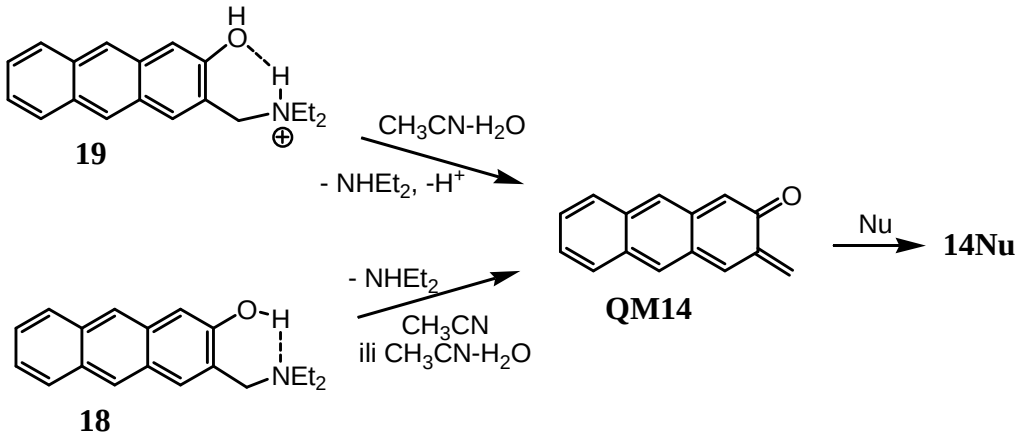
S obzirom na sve navedeno, može se predložiti mehanizam fotodehidratacije u spojevima **14-17**, koji je prikazan shemom 82.



Shema 82. Mehanizmi fotokemijskih reakcija spojeva **14-17**.

Kod aminskih derivata **18** i **19** LFP studije nažalost ne daju podatke o mehanizmu fotokemijske reakcije, ali se iz fluorescencijskih spektara i studija ovisnosti učinkovitosti fotometanolize o udjelu vode u metanolu mogu donijeti zaključci o mehanizmu reakcije fotodeaminacije. U fluorescencijskim spektrima slobodnog amina **18** u CH_3CN postojanje vrpce pri većim valnim duljinama govori u prilog tome da se u pobuđenom stanju događa intramolekulski prijenos protona (ESIPT) duž već postojeće vodikove veze te za njega nije nužno posredovanje protičnog otapala. Kod soli **19** u fluorescencijskim spektrima snimanim u CH_3CN izostaje vrpca pri većim valnim duljinama jer prijenos protona s antrolne OH skupine na amino-skupinu nije moguć. Dodatkom vode spektar se mijenja i pojavljuje se vrpca pri većim valnim duljinama koja odgovara fenolatnom obliku spoja, nastalom prijenosom protona u pobuđenom stanju na molekule vode. U eksperimentima gdje je praćena učinkovitost fotometanolize o udjelu vode u metanolu primijećeno je da se kod slobodnog amina **18** fotometanoliza događa učinkovitije pri većem udjelu vode, a kod soli **19**

učinkovitost fotometanolize ne ovisi o udjelu vode, što je u jako dobrom slaganju s ranije opisanim fotometanolizama za Mannichove derivate *p*-krezola (§4.3.3). Na temelju svih navedenih rezultata, predložen je mehanizam reakcije fotodeaminacije u derivatima **18** i **19** (shema 83), koji se jako dobro slaže s predloženim mehanizmom fotodeaminacije kod Mannichovih derivata *p*-krezola (§4.3.8).



Shema 83. Mehanizam fotodeaminacije u derivatima **18** i **19**.

4.5.8. Antiproliferativna ispitivanja

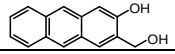
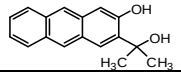
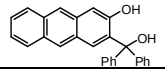
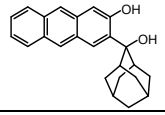
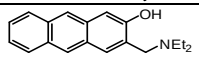
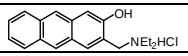
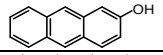
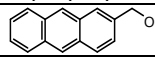
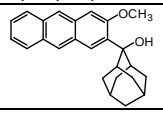
Spojevima **14-19** ispitana je antiproliferativna aktivnost na tri humane stanične linije karcinoma: HCT 116 (karcinom debelog crijeva), MCF-7 (karcinom dojke) i H 460 (karcinom pluća). Zbog usporedbe paralelno je određena antiproliferativna aktivnost i spojevima **68**, **89** i **95**, koji ne mogu dati QM. Stanice su inkubirane sa spojevima i držane u mraku, ili ozračivane s 350, 420 nm ili umjetnim vidljivim svjetlom kroz ukupno 3 dana, svaki dan po 5 ili 15 min, već kako je naznačeno u tablici 19. Aktivnost stanica utvrđena je MTT testom.[171] Aktivnosti su izražene kao IC_{50} vrijednosti (koncentracija spoja koja uzrokuje 50 % inhibicije rasta stanica). Rezultati testiranja prikazani su tablicom 19.

Kod svih spojeva u seriji **14-19** antiproliferativna aktivnost je pojačana ozračivanjem, što je vjerojatno uzrokovano fotogeneriranjem QM nakon ozračivanja blisko-vidljivim (350 nm) i vidljivim (420 nm, bijelim) svijetlom. Efekt je najizraženiji kod derivata **14**, koji nije citotoksičan bez izlaganja svjetlu, ali mu se citotoksičnost ozračivanjem povećava za >100 puta. Međutim, vrlo je čudno povećanje antiproliferativne aktivnosti uslijed ozračivanja kod spoja **89**, koji ne može dati QM. Moguće da uslijed pobude spoj **89** djeluje kao senzibilizator

na tripletni kisik pri čemu se generira singletni kisik, koji djeluje antiproliferativno. Također, i kod 2-antrola (**64**) antiproliferativna aktivnost je donekle povećana ozračivanjem, što se vjerojatno može objasniti istim mehanizmom. Generiranje singletnog kisika kod spojeva **14**, **64** i **89** dokazano je u preparativnim fotokemijskim eksperimentima provedenim u otopinama zasićenim s O_2, gdje spojevi vjerojatno djeluju kao fotosenzibilizatori. Kako se generiranje singletnog kisika vjerojatno događa s niskim kvantnim prinosom, to kod spojeva **14**-**19** tek malo pridonosi ukupnom povećanju antiproliferativne aktivnosti prilikom ozračivanja, pa se može pretpostaviti da fotogenerirani QM imaju najveću ulogu u povećanju antiproliferativne aktivnosti prilikom ozračivanja. Spoj **95** također ne može dati QM i on pokazuje antiproliferativnu aktivnost u mikromolarnim koncentracijama, međutim antiproliferativna ispitivanja na tom spoju pokazala su se vrlo nereproducibilnima, pa za ovaj spoj nije moguće iznositi neke konkretnije zaključke.

Gledajući cijelu seriju antracenskih spojeva **14**-**19**, najjednostavniji derivat **14** pokazao je najveću razliku u antiproliferativnoj aktivnosti između neozračenih i ozračenih staničnih linija. Bez ozračivanja ne pokazuje antiproliferativnu aktivnost (IC_{50} > 100 μmol dm^{-3}), dok uz ozračivanje pokazuje >100 puta veću antiproliferativnu aktivnost, čak i kad je ozračen svjetlom valne duljine 420 nm, koje pada u vidljivi spektar i kao takvo samo po sebi nema štetnog djelovanja na stanice. Time je ispunjen jedan od glavnih ciljeva ove disertacije – pronalazak *lead* spoja za daljnji razvoj fototerapeutika za liječenje karcinoma. Pokazano je i da se spoj **14** može upotrijebiti za *S*-alkilaciju cisteina ili *N*-alkilaciju lizina, što otvara mogućnosti primjene u biologiji i medicini za specifične reakcije s proteinima i peptidima, kao i s DNA.

Tablica 19. IC_{50} vrijednosti (μmol dm^{-3}) za spojeve **14**-**19**, **64**, **89** i **95**.

Oznaka spoja	Struktura spoja	Stanične linije											
		HCT 116				MCF-7				H 460			
		Bez *hν*	350 nm 3×5 min	420 nm 3×15 min	vis 3×15 min	Bez *hν*	350 nm 3×5 min	420 nm 3×15 min	vis 3×15 min	Bez *hν*	350 nm 3×5 min	420 nm 3×15 min	vis 3×15 min
14		>100	2 ± 0,2	1 ± 0,4	–	>100	2 ± 0,7	3 ± 0,8	–	>100	15 ± 6	10 ± 3	–
15		23 ± 4	2 ± 0,5	1 ± 0,1	–	23 ± 1	2 ± 0,6	2 ± 0,01	–	27 ± 8	10 ± 0,1	2 ± 0,5	–
16		21 ± 0,3	2 ± 0,4	2 ± 0,4	–	20 ± 0,5	4 ± 3	2 ± 0,1	–	19 ± 1	3 ± 1	2 ± 0,2	–
17		24 ± 11	8 ± 6	3 ± 1	–	9 ± 7	5 ± 2	8 ± 5	–	19 ± 8	8 ± 4	5 ± 3	–
18		>100	48±12	16 ± 2	45 ± 21	>100	23 ± 2	12 ± 5	19 ± 2	>100	≥100	18 ± 5	>100
19		17 ± 1	19 ± 1	11 ± 2	17 ± 2	28 ± 0,7	20 ± 6	9 ± 7	16 ± 0,4	≥100	31 ± 15	12 ± 2	20 ± 4
64		27±17	9 ± 8	2 ± 0,1	9 ± 7	28 ± 9	2 ± 0,7	0,9 ± 0,5	2 ± 1	23 ± 5	12 ± 2	2 ± 0,5	14 ± 2
89		>100	1 ± 0,1	2 ± 0,8	30 ± 25	0,07±0,06	0,4 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,5 ± 0,3	33 ± 15	1 ± 0,1	2 ± 0,9	8 ± 4
95		56±28	16 ± 4	29 ± 13	>100	8 ± 2	11 ± 9	3 ± 1	16 ± 6	23 ± 6	11 ± 7	12 ± 7	60 ± 27

§ 5. ZAKLJUČAK

U ovoj disertaciji studirani su mehanizmi reakcija fotodehidratacije u čvrstom stanju pri kriogenim uvjetima te fotodehidratacije i fotodeaminacije u otopinama pri sobnoj temperaturi. Kako bi se navedeni mehanizmi mogli istražiti, najprije je provedena priprava spojeva. 2-Hidroksimetilni alkohol (**1**), 2-(2-hidroksi-2-adamantil)fenol (**2**) i 3-hidroksimetil-2-naftol (**3**) nisu zahtijevali osmišljavanje sintetskog puta, jer su komercijalno dostupni (**1**) ili su sinteze poznate iz literature (**2** i **3**). Mannichovi derivati *p*-krezola: 2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol (**4**), 2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol-hidroklorid (**5**), 2,6-bis[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol (**6**) i 2,6-bis[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol-dihidroklorid (**7**) pripravljeni su reakcijom *p*-krezola s Eschenmoserovom soli u vrlo dobrim iskorištenjima. Naftalenski derivati: 4-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalen (**8**), 4-(difenilhidroksimetil)-1-(4-hidroksifenil)naftalen (**9**), 5-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalen (**10**), 1-(4-hidroksifenil)-5-(difenilhidroksimetil)naftalen (**11**), 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-hidroksifenil)naftalen (**12**) i 6-(4-hidroksifenil)-2-(difenilhidroksimetil)naftalen (**13**) pripravljeni su iz dihalogennaftalena (supstitucije 2,6-, 1,4- i 1,5-) nizom reakcija koji uključuje Suzukijevu arilaciju, Grignardovu reakciju i uklanjanje zaštitne skupine s fenolne OH skupine. Sinteze su provedene s dobrim iskorištenjima. Kako 1-brom-5-jodnaftalen (**43**) nije komercijalno dostupan, osmišljena je njegova sinteza polazeći od komercijalno dostupnog 1-nitronaftalena. Priprava antracenskih derivata: 3-hidroksimetil-2-antrola (**14**), 3-(1-hidroksi-1-metiletil)-2-antrola (**15**), 3-(difenilhidroksimetil)-2-antrola (**16**), 3-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-antrola (**17**), 3-[(dietilamino)metil]-2-antrola (**18**) i 3-[(dietilamino)metil]-2-antrol-hidroklorida (**19**) zahtijevala je osmišljavanje i optimizaciju sintetskog puta za dobivanje prekursora, 3-brom-2-antrola (**70**), što je uspješno provedeno u izvrsnim iskorištenjima i bez potrebe za kromatografskim pročišćavanjem.

Na jednostavnim modelnim spojevima **1**-**3** provedena su istraživanja reakcije fotodehidratacije pri kriogenim uvjetima uz praćenje promjena IR spektroskopijom. Istraživanje je uspješno provedeno na spoju **1**, dok su se spojevi **2** i **3** pokazali kao loši modelni sustavi zbog njihovog raspada već pri nanošenju uzorka. Utvrđeno je da kod spoja **1** nakon epitaksije na pločicu CsI pri 14 K dolazi do reakcije fotodehidratacije, nakon čega je dobivena smjesa početnog spoja **1**, odgovarajućeg kinon-metida **QM1** i benzokseta **BO1**, što

je potvrđeno usporedbom eksperimentalno dobivenih spektara i spektara **QM1** i **BO1** poznatih iz literature, kao i stvaranjem tetramera **22**, čiji se nastanak može objasniti jedino postojanjem **QM1**. Provedeni eksperimenti ne pružaju čvrst dokaz o mehanizmu reakcije koji bi uključivao: (i) ESIPT s fenolne OH skupine na alkoholnu OH skupinu, koji je spregnut s dehidratacijom; (ii) nastanak **BO1** intermedijera, nakon čega bi uslijedilo otvaranje prstena i nastanak **QM1** ili (iii) nastanak **QM1** koji se fotokemijski zatvara dajući **BO1**.

Studiran je mehanizam fotodeaminacije kod Mannichovih derivata *p*-krezola **4**-**7** te je utvrđeno da svi spojevi fotodeaminacijom daju odgovarajuće QM, koji su u CH_3CN i CH_3CN-H_2O karakterizirani dugim vremenima života (u milisekundama). Mehanizmi fotokemijskih reakcija studirani su preparativnim fotokemijskim reakcijama, praćenjem učinkovitosti reakcije fotometanolize o udjelu vode u metanolu, UV-vis i fluorescencijskom spektroskopijom te LFP-om. Utvrđeno je da se QM generiraju različitim mehanizmima ovisno da li nastaju iz derivata koji su slobodni amini ili soli. Dok se kod slobodnih amina događa učinkovit ESIPT koji je spregnut s deaminacijom, kod soli se može događati samo ESPT na molekule otapala ili se radi o mehanizmu koji uključuje stvaranje benzilnog kationa. Reakcija QM nastalog iz bis-soli **7** s nukleofilima je vrlo zanimljiva, jer je pokazano da može rezultirati vrlo dugoživućim **QM7d**, nastalim izravno iz **QM7**. Međutim, isti takav proces nije primijećen kod slobodnog amina **6**, što se može objasniti lošom nukleofugalnošću slobodne neprotonirane amino skupine. Navedeno istraživanje vrlo je važno jer je u literaturi opisano puno primjera reakcije fotodeaminacije derivata fenola, međutim, mehanizam same reakcije do sada nije bio istražen.

Istražena je fotoreaktivnost u naftalenskoj seriji spojeva **8**-**13**, koji su osmišljeni tako da se ispita optimalan supstitucijski uzorak na naftalenskom kromoforu, za najučinkovitiju reakciju fotodehidratacije. Mehanizmi fotokemijskih reakcija studirani su preparativnim fotokemijskim reakcijama, praćenjem učinkovitosti reakcije fotometanolize o udjelu vode u metanolu, UV-vis i fluorescencijskom spektroskopijom te LFP-om. Pokazano je da se fotogeneriranje QM događa i kod naftilfenolnih sustava. Utvrđeno je da svi derivati u vodenoj otopini u S_1 pobuđenom stanju podliježu deprotoniranju fenolne OH skupine, čime nastaju fenolati. Međutim, fotodehidratacija se događa samo kod spojeva **8**, **10**, **12** i **13**. Fotodehidratacija se kod spojeva **9** i **11** ne događa, što je vjerojatno uzrokovano velikim steričkim smetnjama i visokom energijom odgovarajućih **QM9** i **QM11**. Najučinkovitija reakcija fotodehidratacije događa se kod 2,6-supstituiranog derivata **12**. Međutim, zbog

općenito loše učinkovitosti reakcije fotodehidratacije (očituje se u niskim kvantnim prinosima reakcije fotometanolize), spojevi **8**-**13** nisu primjenjivi kao antiproliferativni agensi, jer bi zahtijevali vrlo duga vremena ozračivanja (300 nm), te bi do izražaja ponajprije došao antiproliferativni utjecaj UV zračenja.

U nastavku istraživanja ispitana je fotoreaktivnost u seriji spojeva **14**-**19**, derivatima 2-antrola. Mehanizmi fotokemijskih reakcija studirani su preparativnim fotokemijskim reakcijama, praćenjem učinkovitosti reakcije fotometanolize o udjelu vode u metanolu, UV-vis i fluorescencijskom spektroskopijom te LFP-om. Pokazano je da spojevi podliježu fotokemijskim reakcijama s nukleofilima: metanolom, vodom, azidom, TFE, cisteinom i lizinom. Navedene reakcije vjerojatno se događaju preko QM intermedijera. Iz LFP mjerenja provedenih u CH_3CN i CH_3CN-H_2O dobiveni su tranzijentni apsorpcijski spektri u kojima postoji apsorpcija uzrokovana s više različitih vrsta (radikal-kationi, fenoksil-radikali) pa QM na ovaj način nisu dokazani. Kod fenilnog derivata **16** puno je jednostavnija slika dobivena kad su LFP eksperimenti provedeni u TFE. Tako je pokazano da najprije nastaje **QM16** koji se protonira dajući kation $\mathbf{16}^+$ kojem su određene konstante brzine reakcije s nukleofilima. Fotokemijska reakcija dehidratacije vjerojatno najprije uključuje deprotonaciju antrolne OH skupine kao prvi korak, nakon čega dolazi do izlaska alkoholne OH skupine (OH^-). S obzirom na priličnu podudarnost u fotokemijskoj reaktivnosti, amin **18** i njegova odgovarajuća sol **19** vjerojatno podliježu reakciji fotodeaminacije istim mehanizmom koji je predložen kod Mannichovih derivata *p*-krezola. Fotogeneriranje QM iz antracenske serije, koje se može inicirati zračenjem valnih duljina >350 nm, od osobitog je značenja za primjenu u biološkim sustavima. Rezultati ispitivanja antiproliferativne aktivnosti provedenih na tri humane stanične linije karcinoma pokazuju povećanu antiproliferativnu aktivnost pri ozračivanju. To je najviše izraženo kod spoja **14** koji bez ozračivanja ne pokazuje citotoksičnost, dok pri ozračivanju pokazuje vrlo značajnu antiproliferativnu aktivnost. Zbog toga derivati antrola imaju potencijal za primjenu u fotokemoterapiji ili kao fotolabilni agensi za obilježavanje DNA, proteina ili peptida u biološkim sustavima.

§ 6. POPIS OZNAKA, KRATICA I SIMBOLA

BINOL – 1,1'-bi-2,2'-naftol

BO – benzokset

Boc – benziloksikarbonil, $(CH_3)_3COC(O)$-

Bu – butil, $CH_3(CH_2)_3$-

Cp – ciklopentadienil, $C_5H_5^-$

DDQ – 2,3-diklor-5,6-dicijano-1,4-benzokinon

DIPEA – *N*-etildiizopropilamin

DMF – *N*,*N*-dimetilformamid

DMSO – dimetil-sulfoksid

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

ESI – ionizacija elektroraspršenjem (eng. *electrospray ionization*)

ESIPT – intramolekulski prijenos protona u pobuđenom stanju (engl. *excited state intramolecular proton transfer)*

ESPT – prijenos protona u pobuđenom stanju (engl. *excited state proton transfer)*

EVE – etil-vinil-eter

HFIP 1,1,1,3,3,3-heksafluoroizopropanol

HPLC – tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (eng. *high performance liquid chromatography*)

HRMS – masena spektrometrija visoke rezolucije (eng. *high resolution mass spectrometry*)

IR – infracrveni

LFP – laserska pulsna fotoliza (engl. *laser flash photolysis*)

MALDI – matricom potpomognuta ionizacija laserskom desorpcijom (eng. *matrix assisted laser desorption/ionisation*)

MS – masena spektrometrija

MTT – naziv metode kojom se kolorimetrijski određuje postotak preživjelih stanica u antiproliferativnim ispitivanjima

NMR – nuklearna magnetska rezonancija

PG – zaštitna skupina (općenito, od engl. *protecting group*)

SCF – samousklađujuće polje (engl. *self-consistent field*), jedna od glavnih računskih metoda Hartree-Fockove optimizacije u kvantnoj kemiji

SPC – brojenje pojedinačnih fotona (engl. *single photon counting*)

TBDMS – *tert*-butildimetilsilil

TFE – 2,2,2-trifluoretanol

THF – tetrahidrofuran

TLC – tankoslojna kromatografija (engl. *thin layer chromatography*)

TMSCl trimetilsilil-klorid

QM – kinon-metid

§ 7. LITERATURNI IZVORI

1. M. Lukeman, *Quinone Methides*, urednik S. E. Rokita, John Wiley&Sons, Hoboken, 2009.
2. (a) P. Wang, Y. Song, L. Zhang, H. He, X. Zhou, *Curr. Med. Chem.* **12** (2005) 2893-2913; (b) M. Freccero, *Mini Rev. Org. Chem.* **1** (2004) 403-415.
3. (a) V. S. Li, H. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 275-283; (b) I. Han, D. J. Russell, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 1799-1807; (c) M. Tomasz, A. Das, K. S. Tang, M. G. J. Ford, A. Minnock, S. M. Musser, M. J. Waring, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 11581-11593.
4. (a) B. R. J. Abdella, J. Fisher, *Environ. Health Perspect.* **64** (1985) 4-18; (b) G. Gaudiano, M. Frigerio, P. Bravo, T. H. Koch, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 6704-6709; (c) G. Gaudiano, T. H. Koch, *Chem. Res. Toxicol.* **4** (1991) 2-16.
5. P. Wan, D. W. Broumische, C. Z. Chen, J. Cole, M. Lukeman, M. Xu, *Pure Appl. Chem.* **73** (2001) 529-534.
6. P. Wan, B. Barker, L. Diao, M. Fisher, Y. Shi, C. Yang, *Can. J. Chem.* **74** (1996) 465-475.
7. (a) K. Ramakrishnan, J. Fisher, *J. Med. Chem.* **29** (1986) 1215-1221; (b) J. L. Bolton, S. B. Turnipseed, J. A. Thompson, *Chem. Biol. Interact.* **107** (1997) 185-200; (c) H. M. Awad, M. G. Boersma, S. Boeren, P. J. van Bladeren, J. Vervoort, I. M. C. M. Rietjens, *Chem. Res. Toxicol.* **16** (2003) 822-831.
8. (a) E. Modica, R. Zanaletti, M. Freccero, M. Mella, *J. Org. Chem.* **66** (2001) 41-52; (b) S. Arumugam, J. Guo, N. E. Mbua, F. Friscourt, N. Lin, E. Nekongo, G.-J. Boons, V. V. Popik, *Chem. Sci.* **5** (2014) 1591-1598.
9. (a) M. A. Lewis, D. Graff Yoerg, J. L. Bolton, J. A. Thompson, *Chem. Res. Toxicol.* **9** (1996) 1368-1374; (b) P. Pande, J. Shearer, J. Yang, W. Greenbern, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 6773-6779; (c) E. E. Weinert, S. E. Rokita, *Chem. Res. Toxicol.* **18** (2005) 1970-1970.
10. D. C. Thompson, K. Perera, R. London, *Chem.-Biol. Interact.* **126** (2000) 1-14.
11. Q. Zhuo, K. D. Turnbull, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 2847-2851.

12. R. W. Van De Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* ***58*** (2002) 5367-5405.
13. N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj, *Curr. Org. Chem.* **18** (2014) 3-18.
14. A. Sharma, I. O. Santos, P. Gaur, V. F. Ferreira, C. R. S. Garcia, D. R. da Rocha, *Eur. J. Med. Chem.* **59** (2013) 48-53.
15. D. C. Thompson, K. Perera, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **209** (1995) 6-11.
16. M. Azoulay, F. Chalard, J.-P. Gesson, J.-C. Florent, C. Monnereta, *Carbohydr. Res.* **332** (2001) 151-156.
17. S.-T. Huanga, K.-N. Tinga, K.-L. Wang, *Anal. Chim. Acta* **620** (2008) 120-126.
18. T. P. Pathak, M. S. Sigman, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 9210-9215.
19. N. Basarić, I. Žabčić, K. Mlinarić-Majerski, P. Wan, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 102-116.
20. N. Basarić, N. Cindro, Y. Hou, I. Žabčić, K. Mlinarić -Majerski, P. Wan, *Can. J. Chem.* **89** (2011) 221-234.
21. (a) N. Basarić, N. Cindro, D. Bobinac, K. Mlinarić-Majerski, L. Uzelac, M. Kralj, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.* **10** (2011) 1910-1925; (b) N. Basarić, N. Cindro, D. Bobinac, L. Uzelac, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.* **11** (2012) 381-396.
22. J. Veljković, L. Uzelac, K. Molčanov, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj, P. Wan, N. Basarić, *J. Org. Chem.* **77** (2012) 4596-4610.
23. (a) F. Doria, S. N. Richter, M. Nadai, S. Colloredo-Mels, M. Palumbo, M. Freccero, *J. Med. Chem.* **50** (2007) 6570-6579; (b) S. N. Richter, S. Maggi, S. Colloredo Mels, M. Palumbo, M. Freccero, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 13973-13979; (c) D. Verga, M. Nadai, F. Doria, C. Percivalle, M. Di Antonio, M. Palumbo, S. N. Richter, M. Freccero, *J. Am. Chem. Soc*. **132** (2010) 14625-14637.
24. E. Weinert, R. Dondi, S. Colloredo-Melz, K. N. Frankenfield, C. H. Mitchell, M. Freccero, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 11940-11947.
25. P. T. Martone, J. M. Estevez, F. Lu, K. Ruel, M. W. Denny, C. Somerville, J. Ralph, *Curr. Biol.* **19** (2009) 169-175.
26. A. C. Allison, R. Cacabelos, V. R. Lombardi, X. A. Alvarez, C. Vigo, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **25** (2001) 1341-1357.
27. R. Kannaiyan, K. A. Manu, L. Chen, F. Li, P. Rajendran, A. Subramaniam, P. Lam, A. P. Kumar, G. Sethi, *Apoptosis*. **16** (2011) 1028-1041.

28. T. Murayama, Y. Eizuru, R. Yamada, H. Sadanari, K. Matsubara, G. Rukung, F. M. Tolo, G. M. Mungai, M. Kofi-Tsekpo, *Antivir. Chem. Chemother.* **18** (2007) 133-139.
29. J. Avilla, A. Teixidò, C. Velázquez, N. Alvarenga, E. Ferro, R. Canela, *J. Agr. Food Chem.* **48** (2000) 88-92.
30. S. M. Kupchan, A. Karim, C. Marcks, *J. Am. Chem. Soc.* **90** (1968) 5923-5924.
31. V. K. Bajpai, M. Na, S. C. Kang, *Food Chem. Toxicol.* **48** (2010) 1945-1949.
32. U. Kolak, A. Kabouche, M. Öztürk, Z. Kabouche, G. Topçu, A. Ulubelen, *Phytochem. Anal.* **20** (2009) 320-327.
33. N. Kusumoto, T. Ashitani, T. Murayama, K. Ogiyama, K. Takahashi, *J. Chem. Ecol.* **36** (2010) 1381-1386.
34. N. Kusumoto, T. Ashitani, Y. Hayasaka, T. Murayama, K. Ogiyama, K. Takahashi, *J. Chem. Ecol.* **35** (2009) 635-642.
35. H. B. Bodea, A. Zeeck, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2000) 323-328.
36. D. A. Bolon, *J. Org. Chem.* **35** (1970) 3666-3670.
37. G. G.-H. Qiao, K. Lenghaus, D. H. Solomon, A. Reisinger, I. Bytheway, C. Wentrup, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 9806-9811.
38. M. Yato, T. Ohwanda, K. Shudo, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 5341-5342.
39. (a) Q. Zeng, S. E. Rokita, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 9080-9081; (b) S. E. Rokita, J. Yang, P. Pande, W. A. Greenberg, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 3010-3012; (c) W. F. Veldhuyzen, A. J. Shallop, R. A. Jones, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 11126-11132; (d) W. F. Veldhuyzen, P. Pande, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 14005-14013; (e) Q. Zhou, S. E. Rokita, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **100** (2003) 15452-15457; (f) E. E. Weinert, K. N. Frankenfield, S. E. Rokita, *Chem. Res. Toxicol.* **18** (2005) 1364-1370; (g) H. Wang, M. S. Wahi, S. E. Rokita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **47** (2008) 1291-1293; (h) H. Wang, S. E. Rokita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **49** (2010) 5957-5960; (i) C. S. Rossiter, E. Modica, D. Kumar, S. E. Rokita, *Chem. Commun.* **47** (2011) 1476-1478.
40. K. Fries, *Liebigs Ann. Chem.* **339** (1907) 350-356.
41. P. D. Gardner, R. L. Brandon, H. Sarrafizadeh, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 5515.
42. (a) H. Amouri, J. Le Bras, *Acc. Chem. Res.* **35** (2002) 501-510; (b) H. Amouri, Y. Besace, J. L. Bras, J. Vaissermann, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 6171-6172.
43. A. Arduini, A. Bossi, A. Pochini, R. Ungaro, *Tetrahedron* **41** (1985) 3095-3103.

44. P. D. Gardner, H. S. Rafsanjani, L. Rand, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 3364-3367.

45. (a) S. R. Angle, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 4524-4528; (b) S. R. Angle, W. Yang, *Tetrahedron Lett.* **33** (1992) 6089-6092.

46. (a) O. Bilgic, D. W. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* (1980) 1233-1239; (b) J. L. Asherson, O. Bilgic, D. W. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1981) 3041-3047.

47. D. N. Nicolaides, S. G. Adamopoulos, E. J. Hatzigrigoriou, K. E. Litinas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1991) 3159-3164.

48. E. Breuer, D. Melumad, *Tetrahedron Lett.* **10** (1969) 1975-1877.

49. V. A. Osyanin, D. V. Osipov, Y. N. Klimochkin, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 5505-5520.

50. M. Pisova, M. Soucek, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **47** (1982) 838-842.

51. (a) C. Selenski, T. R. R. Pettus, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 9196-9203; (b) D. W. R. W. Van, D. J. Magdziak, J. N. Chau, T. T. R. Pettus, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 6502-6503; (c) R. M. Jones, C. Selenski, T. R. R. Pettus, *J. Org. Chem.* **67** (2002) 6911-6915.

52. International Program of Chemical Safety, *Environmental health criteria 227 (Fluoride)*, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO), Ženeva, 2002., str. 100.

53. (a) H. E. Zimmerman, V. R. Sandel, *J. Am. Chem. Soc.* **85** (1963) 915-922; (b) H. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 8988-8991.

54. C. S. Rajesh, R. S. Givens, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 611-618.

55. (a) M. Fagnoni, A. Albini, *Acc. Chem. Res.* **38** (2005) 713-721; (b) M. De Carolis, S. Protti, M. Fagnoni, A. Albini, *Angew. Chem., Int. Ed.* **44** (2005) 1232-1236; (c) M. Slegt, S. Hermen, H. S. Overkleeft, G. Lodder, *Eur. J. Org. Chem.* (2007) 5364-5375; (d) V. Dichiarante, M. Fagnoni, *Synlett* (2008) 787-800; (e) S. Lazzaroni, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 206-211; (f) V. Dichiarante, M. Fagnoni, A. Albini, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 1282-1289; (g) S. Lazzaroni, S. Protti, M. Fagnoni, A. Albini, *Org. Lett.*, **11** (2009) 349-352; (h) V. Dichiarante, M. Fagnoni, A. Albini, *Green Chem.* **11** (2009) 942-945; (i) S. Lazzaroni, D. Dondi, A. Albini, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 315-323; (j) M. Terpolilli, D. Merli, S. Protti, V. Dichiarante, M. Fagnoni A. Albini, *Photochem. Photobiol. Sci.* **10** (2011) 123-127.

56. G. Grabner, C. Richard, G. Köhler, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 11470-11480.

57. P. J. Kropp, *Acc. Chem. Res.* **17** (1984) 131-137.

58. O. L. Chapman, C. L. McIntosh, *J. Chem. Soc. D: Chem. Commun.* (1971) 383-384.

59. A. Padwa, G. A. Lee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* (1972) 795-796.

60. (a) P. Wang, H. Hu, Y. Wang, *Org. Lett.* **9** (2007) 1533-1535; (b) P. Wang, Y. Wang, H. Hu, C. Spencer, X. Liang, L. Pan, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 6152-6157; (c) H. Yang, F. Mu, P. Wang, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 8955-8961.
61. J.-H. Kim, F. Huang, M. Ly, R. J. Linhardt, *J. Org. Chem.* **73** (2008) 9497-9500.
62. J. F. Ireland, P. A. H. Wyatt, *Adv. Phys. Org. Chem.* **12** (1976) 131-221.
63. N. Agmon, *J. Phys. Chem. A* **109** (2005) 13-35.
64. L. M. Tolbert, K. Solntsev, *Acc. Chem. Res.* **35** (2002) 19-27.
65. M. Kasha, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **82** (1986) 2379-2392.
66. (a) P. Seiler, J. Wirz, *Tetrahedron Lett.* **20** (1971) 1683-1686; (b) P. Seiler, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta* **55** (1971) 2693-2712; (c) H. Huber, C. Pascual, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta* **55** (1972) 2712-2716.
67. M. Gomberg, *J. Am. Chem. Soc.* **35** (1913) 1035-1042.
68. T. W. Lewis, D. Y. Curtin, I. C. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 5717-5725.
69. (a) S. Hamai, H. Kokubun, *Z. Phys. Chem.* **88** (1974) 211-214; (b) S. Hamai, H. Kokubun, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **47** (1974) 2085-2088.
70. (a) P. Wan, B. Chak, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* (1986) 1751-1756; (b) L. Diao, C. Yang, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 5369-5370.
71. B. Baker, L. Diao, P. Wan, *J. Photochem. Photobiol. A. Chem.* **104** (1997) 91-96.
72. (a) L. Diao, C. Yang, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 5369-5370; (b) L. Diao, P. Wan, *Can. J. Chem.* **86** (2008) 105-118.
73. Y. Shi, P. Wan, *Can. J .Chem.* **83** (2005) 1306-1323.
74. (a) D. Brousmiche, M. Xu, M. Lukeman, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 12961-12970; (b) M. Xu, M. Lukeman, P. Wan, *Photochem. Photobiol.* **82** (2006) 50-56.
75. M. Xu, C. Z. Chen, P. Wan, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **198** (2008) 26-33.
76. S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 11892-11899.
77. A. Kulikov, S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Org. Chem*. **73** (2008) 7611-7615.
78. (a) S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc*. **133** (2011) 15730-15736; (b) S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc*. **134** (2012) 8408-8411.
79. H. Meier, *Molecules* **17** (2012) 1548-1570.
80. H. Tomioka, T. Matsushita, *Chem. Lett.* (1997) 399-400.

81. (a) Y. Chaing, A. J. Kresge, Y. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **122** (2000) 9854-9855; (b) Y. Chaing, A. J. Kresge, Y. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **123** (2001) 8089-8094; (c) Y. Chaing, A. J. Kresge, Y. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 717-722.
82. Y. Chaing, A. J. Kresge, Y. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 6349-6356.
83. K. Nakatani, N. Higashida, I. Saito, *Tetrahedron Lett.* **38** (1997) 5005-5008.
84. J. Matsumoto, M. Ishizu, R.-I. Kawano, D. Hesaka, T. Shiragami, Y. Hayashi, T. Yamashita, M. Yasuda, *Tetrahedron* **61** (2005) 5735-5740.
85. P. Wang, R. Liu, X. Wu, H. Ma, X. Cao, P. Zhou, J. Zhang, X. Weng, X.-L. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 1116-1117.
86. D. Verga, S. N. Richter, M. Palumbo, R. Gandolfi, M. Freccero, *Org. Biomol. Chem.* **5** (2007) 233-235.
87. C. Percivalle, A. La Rosa, D. Verga, F. Doria, M. Mella, M. Palumbo, M. Di Antonio, M. Freccero, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 3096-3106.
88. M. Di Antonio, F. Doria, S. N. Richter, C. Bertipaglia, M. Mella, C. Sissi, M. Palumbo, M. Freccero, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 13132-13141.
89. (a) M. Nadai, F. Doria, M. Di Antonio, G. Sattin, L. Germani, C. Percivalle, M. Palumbo, S. N. Richter, M. Freccero, *Biochemie* **93** (2011) 1328-1340; (b) F. Doria, M. Nadai, M. Folini, M. Di Antonio, L. Germani, C. Percivalle, C. Sissi, N. Zaffaroni, S. Alcaro, A. Artese, S. N. Richter, M. Freccero, *Org. Biomol. Chem.* **10** (2012) 2798-2806; (c) F. Doria, M. Nadai, M. Folini, M. Scalabrin, L. Germani, G. Sattin, M. Mella, M. Palumbo, N. Zaffaroni, D. Fabris, M. Freccero, S. N. Richter, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 78-81.
90. E. Rommel, J. Wirz, *Helv. Chim. Acta.* **60** (1977) 38-42.
91. H. Kang, S. E. Rokita, *Nucl. Acid. Res.* **24** (1996) 3896-3902.
92. (a) R. S. Givens, D. Heger, B. Hellrung, Y. Kamdzhilov, M. Mac, P. G. Conrad, E. Cope, J. I. Lee, J. F. Mata-Segrada, R. L. Cshowen, J. Wirz, *J. Am. Chem. Soc.* **130** (2008) 3307-3309; (b) M. Xu, M. Lukeman, P. Wan, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **204** (2009) 52-62; (c) H.-Y. An, W. M. Kwok, C. Ma, X. Guan, J. T. W. Kan, P. H. Toy, D. L. Philips, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 5837-5851.
93. (a) Ĺ. Klíčová; P. Šebej, T. Šolomek, B. Hellrung, P. Slavíček, P. Klán, D. Heger, J. Wirz, *J. Phys. Chem. A* **116** (2012) 2935-2944; (b) B. P. Ngoy, P. Šebej, T. Šolomek, B.

H. Lim, T. Pastierik, B. S. Park, R. S. Givens, D. Heger, P. Klán, *Photochem. Photobiol. Sci.* **11** (2012) 1465-1475.

94. P. Kalnderopoulos, K. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 6290-6295.
95. (a) K. L. Foster, S. Baker, D. W. Brousmiche, P. Wan, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **129** (1999) 157-163; (b) M. Fischer, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 2680-2681; (c) M. Fischer, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 4555-4562.
96. T. Murohoshi, K. Kaneda, M. Ikegami, T. Arai, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2** (2003) 1247-1249.
97. (a) M. Lukeman, P. Wan, *Chem. Commun*. (2001) 1004-1005; (b) M. Lukeman, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc*. **124** (2002) 9458-9464.
98. (a) M. Lukeman, D. Veale, P. Wan, V. R. Munasinghe, J. E. T. Corrie, *Can. J. Chem.* **82** (2004) 240-253; (b) S. P. Webb, L. A. Philips, S. W. Yeh, L. M. Tolbert, J. H. Clark, *J. Phys. Chem*. **90** (1986) 5154-5164.
99. (a) M. Lukeman, P. Wan, *J. Am. Chem.Soc*. **125** (2003) 1164-1165; (b) N. Basarić, N. Došlić, J. Ivković, Y. H. Wang, M. Mališ, P. Wan, *Chem. Eur. J.* **18** (2012) 10617-10623.
100. M. Flegel, M. Lukeman, P. Wan, *Can. J. Chem.* **86** (2008) 161-169.
101. M. Kumar, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci.* **7** (2008) 1544-1554.
102. M. Lukeman, M.-D. Burns, P. Wan, *Can. J. Chem*. **89** (2011) 433-440.
103. (a) M. Flegel, M. Lukeman, L. Huck, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc*. **126** (2004) 7890-7897; (b) N. Basarić, P. Wan, *J. Org. Chem*. **71** (2006) 2677-2686; (c) Y.-H. Wang, P. Wan, *Photochem. Photobiol. Sci*. **10** (2011) 1934-1944.
104. (a) M. Isaks, K. Yates, P. Kalanderopoulos, *J. Am. Chem. Soc*. **106** (1984) 2728-2730; (b) F. Doria, C. Percivalle, M. Freccero, *J. Org. Chem*. **77** (2012) 3615-3619.
105. P. G. McCracken, J. L. Bolton, G. R. J. Thatcher, *J. Org. Chem.* **62** (1997) 1820-1825.
106. J. L. Bolton, S. B. Turnipseed, J. A. Thompson, *Chem.-Biol. Interact.* **107** (1997) 185-200.
107. (a) I. A. McDonald, P. L. Nyce, M. J. Jung, J. S. Sabol, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 887-890; (b) Q. Wang, J. K. Myers, J. D. Cohen, T. S. Widlanski, *J. Am. Chem. Soc.* **117** (1995) 11049-11054; (c) J. K. Storwell, T. S. Widlanski, T. G. Kutaleladze, R. T. Raines, *J. Org. Chem.* **60** (1995) 6930-6936; (d) D. Cabaret, S. A. Adediran, M. J. G. Gonzalez, R. F. Pratt, M. Wakselman, *J. Org. Chem.* **64** (1999) 713-720.

108. (a) P. Wang, R. Liu, X. Wu, H. Ma, X. Cao, P. Zhou, J. Zhang, X. Weng, X. L. Zhang, X. Zhou, L. Weng, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) 1116-1117; (b) D. Verga, S. N. Richter, M. Palumbo, R. Gandolfi, M. Freccero, *Org. Biomol. Chem.* **5** (2007) 233-235.

109. S. E. Wolkenberg, D. L. Boger, *Chem. Rev.* **102** (2002) 2477-2495.

110. (a) V. S. Li, H. Kohn, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 275-283; (b) I. Han, D. J. Russell, H. Kohn, *J. Org. Chem.* **57** (1992) 1799-1807; (c) M. Tomasz, A. Das, K. S. Tang, M. G. J. Ford, A. Minnock, S. M. Musser, M. J. Waring, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 11581-11593.

111. C. Tan, H. Tasaka, K.-P. Yu, M. L. Murphy, D. A. Karnofsky, *Cancer* **20** (2006) 333-353.

112. (a) F. A. Fornari, J. K. Randolph, J. C. Yalowich, M. K. Ritke, D. A. Gewirtz, *Mol. Pharmacol.* **45** (1994) 649-656; (b) R. L. Momparler, M. Karon, S. E. Siegel, F. Avila F, *Cancer Res.* **38** (1976) 2891-2895.

113. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, 6. izdanje, W. H. Freeman and Company, New York, 2007, str. 791-792.

114. T. H. Koch, B. L. Barthel, B. T. Kalet, D. L. Rudnicki, G. C. Post, D. J. Burkhart, *Top. Curr. Chem.* **283** (2008) 141-170.

115. (a) D. L. Boger, D. S. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** (1995) 3642-3649; (b) M. A. Warpehoski, D. E. Harper, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 7573-7580; (c) D. L. Boger, B. Bollinger, D. L. Hertzog, D. S. Johnson, H. Cai, P. Mésini, R. M. Garbaccio, Q. Jin, P. A. Kitos, *J. Am. Chem. Soc.* **119** (1997) 4987-4998; (d) D. L. Boger, A. Santillán Jr., M. Searcey, Q. Jin, *J. Am. Chem. Soc.* **120** (1998) 11554-11557.

116. N. Hoffmann, *Photochem. Photobiol. Sci.* **11** (2012) 1613-1641.

117. (a) D. Bethea, B. Fullmer, S. Syed, G. Seltzer, J. Tiano, C. Rischko, L. Gillespie, D. Brown, F. P Gasparro, *J. Dermatol. Sci.* **19** (1999) 78-88; (b) M. E. Tamesis, M. G Morelli, *Pediatr Dermatol* **27** (2010) 437-445.

118. J. Chen, L. Keltner, J. Christophersen, F. Zheng, M. Krouse, A. Singhal, S.-S. Wang, *Cancer J.* **8** (2002) 154-163.

119. C. Frochot, *Basic Principles of Photodynamic Therapy*, predavanje (1/3), Ljetna škola fotokemije: "Fundamentals and applications", Holland Research School of Molecular Chemistry, Wijk aan Zee, Nizozemska, 2012.

120. A. Griesbeck, M. Oelgemöller, F. Ghetti (urednici), *Handbook of organic photochemistry and photobiology*, CRC Press, Boca Raton, 3. izdanje, 2012., poglavlja 62 i 64.
121. (a) J. K. Myers, J. D. Cohen, T. S. Widlanski, *J. Am. Chem. Soc*. **117** (1995) 11049-11054; (b) S.-K. Chung, J. W. Lee, N. Y. Shim, T. W. Kwon, *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **6** (1996) 1309-1312.
122. J. Jiang, D. Zeng, S. Li, *ChemBioChem.* **10** (2009) 635-638.
123. E. B. Skibo, C. Xing, *Biochemistry* **37** (1998) 15199-15213.
124. (a) Q. Zhou, K. D. Turnbull, *J. Org. Chem*. **65** (2000) 2022-2029; (b) Q. Zhou, K. D. Turnbull, *J. Org. Chem*. **66** (2001) 7072-7077; (c) B. A. Bakke, M. C. McIntosh, K. D. Turnbull, *J. Org. Chem*. **70** (2005) 4338-4345.
125. Q. Zhou, Y. Qu, J. B. Mangrum, X. Wang, *Chem. Res. Toxicol*. **24** (2011) 402-411.
126. H. He, T. Tian, P. Wang, L. Wu, J. Xu, X. Zhou, X. Zhang, X. Cao, X. Wu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 3013-3016.
127. J. J. Talley, I. A. Evans, *J. Org. Chem.* **49** (1984) 5267-5269.
128. P. E. Georghion, M. Ashran, H. J. Clase, J. N. Bridson, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 1819-1826.
129. LJ. Kovačević, I. Žugaj, *Kemijski elementi*, Media Sci, Zagreb, 1996.
130. J. Houben, T. Weyl (urednici), *Methoden der Organische Chemie*, 4. Izdanje, Vol. 11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Njemačka, 1957., str. 756.
131. A. Tamiselvi, G. Muyesh, *Inorg. Chem.* **50** (2011) 749-756.
132. A. Z. Shikhmamedbekova, G. B. Bairamov, *Katalit. Prevrashch. Kislorod. i Serosoderzh. Organ. Soedin., Baku* (1983) 74-8.
133. Q. Liu, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 2552-2553.
134. S. Cao, R. Christiansen, X. Peng, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 9050-9058.
135. E. Rochlin, Z. Rappoport, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 216-226.
136. C. E. Aroyan, A. Dermenci, S. J. Miller, *J. Org. Chem.* **75** (2010) 5784-5796.
137. sdbs.db.aist.go.jp/sdbs/
138. K. Krohn, H. Rieger, K. Khanbabaee, *Chem. Ber.* **122** (1989) 2323-2330.
139. M. Montalti, A. Credi, L. Prodi, M. T. Gandolfi, *Handbook of Photochemistry*, 3.izdanje, CCR, Taylor&Francis, New York, 2006.
140. S. Goldstein, J. Rabani, *J. Photochem. Photobiol.* **193** (2008) 50-55.

141. R. O. Rahn. *Photochem. Photobiol.* **66** (1997) 450-455.

142. H. J. Kuhn, S. E. Braslavsky, R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **76** (2004) 2105-2146.

143. (a) H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. D. Zuberbuhler, *Talanta* **32** (1985) 95-101; (b) H. Gampp, M. Maeder, C. J. Meyer, A. D. Zuberbuhler, *Talanta* **32** (1985) 257-264.

144. I. B. Berlman, *Handbook of Fluorescent Spectra of Organic Molecules*, Academic Press, New York, 1971.

145. K. Gustav, U. Kempka, J. Sühnel, *Chem. Phys. Lett.* **71** (1980) 280-283.

146. Y. Liao, C. Bohne, *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 734-743.

147. J.-S. Taylor, *Pure Appl. Chem.* **67** (1995) 183-190.

148. (a) J. B. Chaires, *Biopolymers* **44** (1997) 201-215; (b) R. Palchaudhuri, P. J. Hergenrother, *Curr. Opin. Biotechnol.* **18** (2007) 497-503.

149. (a) H. Tomioka, *Pure Appl. Chem.* **69** (1997) 837-840, (b) M. Sauter, W. Adam, *Acc. Chem. Res.* **28** (1995) 289-298; (c) D. Shanks, H. Frisell, H. Ottosson, L. Engman, *Org. Biomol. Chem.* **4** (2006) 846-852.

150. (a) A. Mayer, H. Meier, *Tetrahedron Lett.* **35** (1994) 2161-2164; (b) H. Meier, A. Mayer, D. Groschl, *Sulfur Rep.* **16** (1994) 23-56; (c) H. Meier, H.-L. Eckes, H.-P. Niedermann, H. Kolshorn, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **26** (1986) 1046-1048; (d) K. Kanakarajan, H. Meier, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 881-883.

151. (a) W. Adam, L. Hadjiarapoglou, K. Peters, M. Sauter, *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 8603-8608; (b) W. Adam, M. Sauter, C. Zuenkler, *Chem. Ber.* **127** (1994) 1115-1118.

152. (a) E. Yoshioka, S. Kohtani, H. Miyabe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **50** (2011) 6638-6642; (b) E. Yoshioko, S. Kohtani, H. Miyabe, *Org. Lett.* **12** (2010) 1956-1959.

153. H. Günzler, H.-U. Gremlich, *Uvod u infracrvenu spektroskopiju*, Školska knjiga, Zagreb, 2006.

154. M. Letulle, P. Guenot, J. L. Ripoll, *Tetrahedron Lett.* **32** (1991) 2013-2016.

155. A. F. Barrero, J. F. Quilez del Moral, M. Mar Herrador, P. Arteaga, M. Cortes, J. Benitesa, A. Rosellona, *Tetrahedron* **62** (2006) 6012-6017.

156. E. E. Weinert, R. Dondi, S. Colloredo-Melz, K. N. Frankenfield, C. H. Mitchell, M. Freccero, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 11940-11947.

157. (a) J. Lee, G. W. Robinson, S. P. Webb, L. A. Philips, J. H. Clark, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 6538-6542; (b) G. W. Robinson, *J. Phys. Chem.* **95** (1991) 10386-10391; (c) L. M. Tolbert, J. E. Haubrich, *J. Am. Chem. Soc.* **116** (1994) 10593-10600; (d) K. M.

Solntsev, D. Huppert, N. Agmon, L. M. Tolbert, *J. Phys. Chem. A* **104** (2000) 4658-4669.

158. E. Pines, *The Chemistry of Phenols*, urednik Z. Rappoport, Wiley, New York, 2003.
159. W. Brown, B. Iverson, E. Anslzn, C. Foote, *Organic Chemistry*, 7. izdanje, Cengage Learning, 2013., str. 892.
160. D. Kanamori, A. Furukawa, T.-A. Okamura, Hitoshi Yamamoto, N. Ueyama, *Org. Biomol. Chem.* **3** (2005) 1453-1459.
161. (a) H. Wang, S. E. Rokita, *Angew. Chem., Int. Ed.* **49** (2010) 5957-5960; (b) C. S. Rossiter, E. Modica, D. Kumary, S. E. Rokita, *Chem. Comm.* **47** (2011) 1476-1478.
162. Đ. Škalamera, K. Mlinarić-Majerski, L. Uzelac, M. Kralj, P. Wan, N. Basarić, *Photochem. Photobiol. Sci.* **12** (2013) 2043-2056.
163. P. Wan, D. Shukla, *Chem. Rev.* **93** (1993) 571-584.
164. N. Basarić, N. Došlić, J. Ivković, Y.-H. Wang, J. Veljković, K. Mlinarić-Majerski, P. Wan, *J. Org. Chem.* **78** (2013) 1811-1823.
165. (a) M. Lukeman, P. Wan, *Handbook of organic photochemistry and photobiology*, urednici W. Horspool, F. Lenci, CRC Press, Boca Raton, 2. izdanje, 2004, poglavlje 39, str. 1-19; (b) M. M. Toteva, J. P. Richard, *Adv. Phys. Org. Chem.* **45** (2011) 39-91.
166. J. K. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 5441-5444.
167. M. Fisher, P. Wan, *J. Am. Chem. Soc.* **121** (1999) 4555-4562.
168. (a) E. J. Land, G. Porter, *Trans. Faraday Soc.* **59** (1963) 2016-2026; (b) D. Shukla, N. P. Schepp, N. Mathivanan, L. J. Johnston, *Can. J. Chem.* **75** (1997) 1820-1829; (c) H. Mohan, R. Hermann, S. Naumov, J. P. Mittal, O. Brede, *J. Phys. Chem. A* **102** (1998) 5754-5762.
169. (a) E. J. Land, G. Porter, E. Strachan, *Trans. Faraday Soc.* **57** (1961) 1885-1893; (b) W. T. Dixon, D. Murphy, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2* **72** (1976) 1221-1230; (c) F. G. Brodwell, J.-P. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **113** (1991) 1736-1743; (d) T. A. Gadosy, D. Shukla, L. J. Johnston, *J. Phys. Chem. A* **103** (1999) 8834-8839.
170. (a) R. A. McClelland, C. Chan, F. L. Cozens, A. Modro, S. Steenken, *Angew. Chem., Int. Ed.* **30** (1991) 1337-1339; (b) F. L. Cozens, V. M. Kanagasabapathy, R. A. McClelland, S. Steenken, *Can. J. Chem.* **77** (1999) 2069-2082.
171. (a) T. Mossman, *J. Immunol. Methods* **65** (1983) 55-63; (b) M. R. Boyd, D. P. Kenneth, *Drug Dev. Res.* **34** (1995) 91-109.

172. (a) L. Ferrari, I. M. Hunsberger, H. S. Gutowsky, *J. Org. Chem* **25** (1960) 485-486; (b) J. L. Ferrari, I. M. Hunsberger, H. S. Gutowsky, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 1247-1255.

173. (a) W. Reusch, R. Le Mahieu, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 3068-3072; (b) M. Konieczny, R. G. Harvey, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 4813-4816.

174. (a) J. L. Hallman, R. A. Bartach, *J. Org. Chem.* **56** (1991) 6243-6245; (b) J.-F. Lohier, K. Wright, C. Peggion, F. Formaggio, C. Toniolo, M. Wakselman, J.-P. Mazaleyrat, *Tetrahedron* **62** (2006) 6203-6213.

175. Z. Lu, S. J. Lord, H. Wang, W. E. Moerner, R. J. Twieg, *J. Org. Chem.* **71** (2006) 9651-9657.

176. (a) B. Huang-Minlon, *J. Am. Chem. Soc.* **68** (1946) 2487-2488; (b) L. A. Paquette, A. Leone-Bay, *J. Am. Chem. Soc.* **105** (1983) 7352-7358; (c) N. R. Schmuff, B. M. Trost, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 1404-1412.

177. (a) G. S. Panson, C. E. Weill, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 6107-6109; (b) T. R. Criswell, B. H. Klanderman, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 770-774; (c) R. S. Coleman, M. A. Mortensen, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 1215-1219.

178. P. T. Corbett, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Eur. J.* **14** (2008) 2153-2166.

179. D. Verga, C. Percivalle, F. Doria, A. Porta, M. Freccero, *J. Org. Chem.* **76** (2011) 2319-2323.

180. G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. Balaram Gupta, R. Malhotra, *J. Org. Chem.* **44** (1979) 1247-1251.

181. C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem. Rev.* **103** (2003) 1685-1757.

182. N. J. Turro, V. Ramamurthy, J. C. Scaiano, *Principles of Molecular Photochemistry*, University Science Books, Sausalito, California, 2009.

183. J.-M. Aubry, C. Pierlot, J. Rigaudy, R. Schmidt, *Acc. Chem. Res.* **36** (2003) 668-675.

184. M. Lukemann, M. Xu, P. Wan, *Chem. Commun.* (2002) 136-137.

185. M. N. Alberti, M. Orfanopoulus, *Chem. Eur. J.* **16** (2010) 9414-9421.

186. R. N. Jones, *Chem. Rev.* **41** (1947) 353-371.

187. L. M. Rubeko, B. M. Uzhinov, *J. Appl. Spectrosc.* **30** (1979) 326-330.

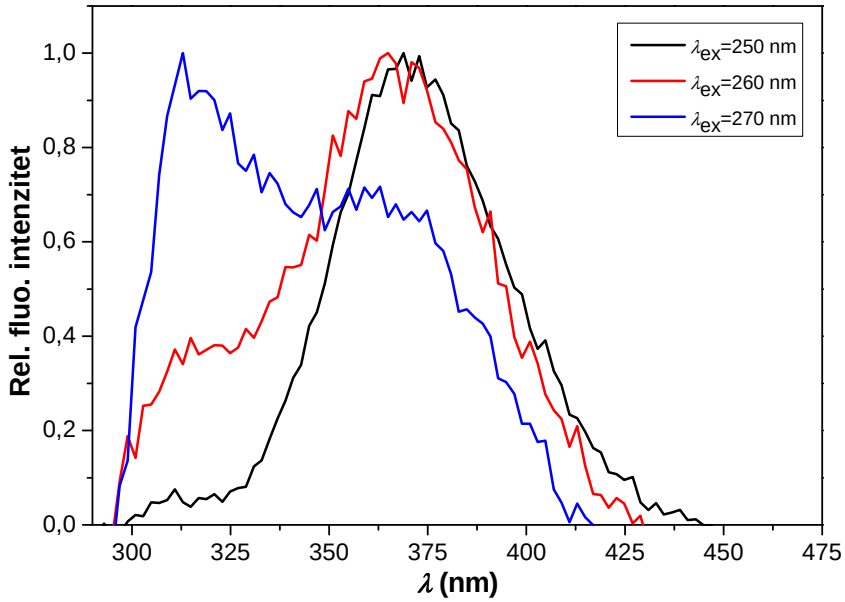
188. M. Albrecht, C. Bohne, A. Graznhan, H. Ihmels, T. C. S. Pace, A. Schnurpfeil, M. Waidelich, C. Yihwa, *J. Phys. Chem. A* **111** (2007) 1036-1044.

189. (a) M. H. Kleinman, J. H. Flory, D. A. Tomalia, N. J. Turro, *J. Phys. Chem. B* **104** (2000) 11472-11479; (b) L. Pretali, F. Doria, D. Verga, A. Profumo, M. Freccero, *J. Org. Chem.* **74** (2009) 1034-1041.

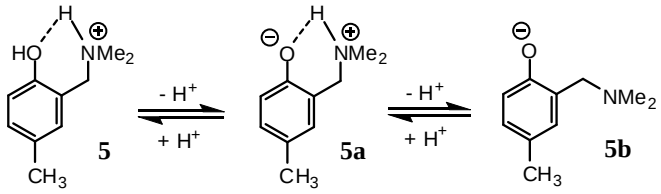
190. (a) R. A. McClelland, N. Banait, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **108** (1986) 7023-7027; (b) R. A. McClelland, V. M. Kanagasabapathy, N. S. Banait, S. Steenken, *J. Am. Chem. Soc.* **111** (1989) 3966-3972.

§ 8. DODATAK

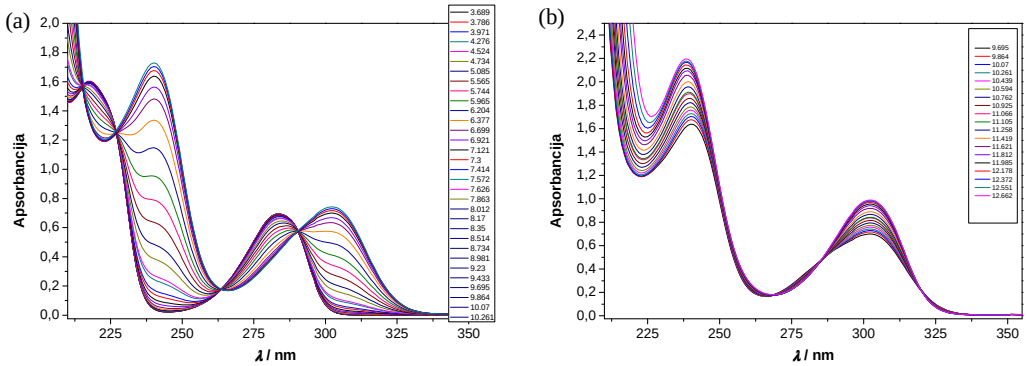
Prilog 1. Normalizirani fluorescencijski spektri spoja **7** u CH_3CN-H_2O (1:1) snimljeni pri sobnoj temperaturi.



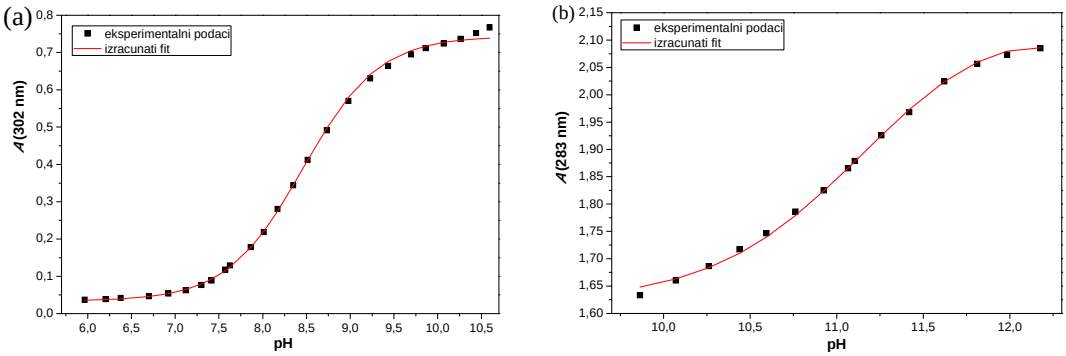
Prilog 2. Potenciometrijska titracija spoja **5**.



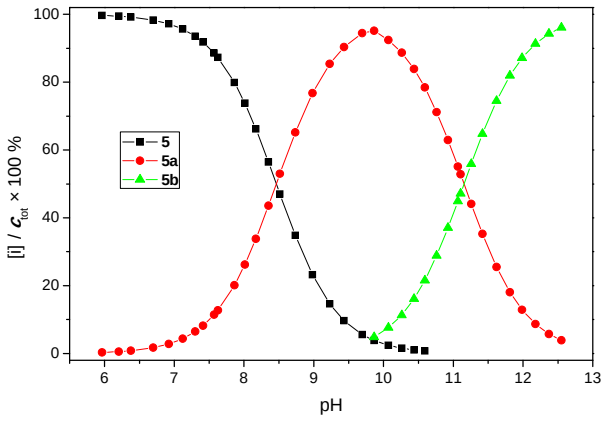
(I) Ovisnost apsorpcijskog spektra spoja **5** (c = 2,72×10^{-4} mol dm^{-3} u H_2O) o pH u (a) području pH 6,0-10,5; (b) području pH 9,5-12,5. Spektri su korigirani na razrjeđenje. Titracije su provedene uz dodavanje otopine NaOH iz kiselog prema lužnatom području.



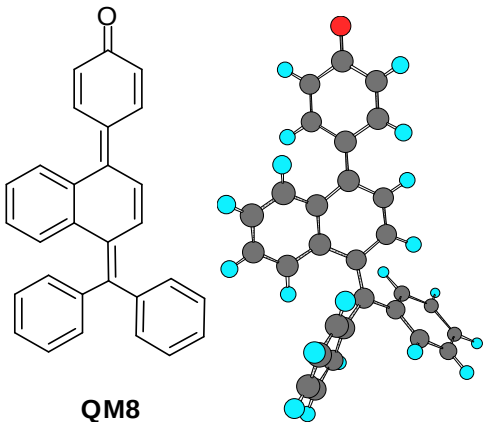
(II) Ovisnost apsorbancije spoja **5** o pH pri tri naznačene valne duljine u (a) području pH 6,0-10,5; (b) području pH 9,5-12,5. Titracije su provedene uz dodavanje otopine NaOH iz kiselog prema lužnatom području. Usporedba izračunatih (—) i eksperimentalnih podataka (▪). Spektri su korigirani na razrjeđenje.



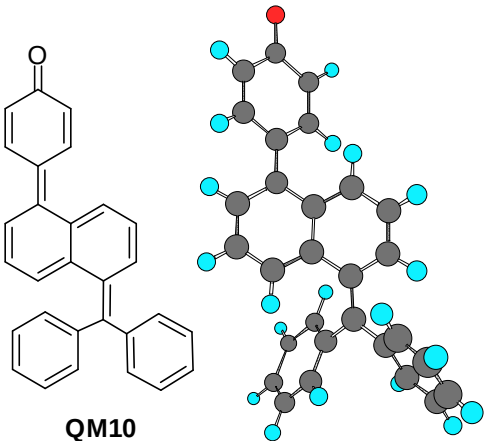
(III) Distribucijski dijagram za vrste nastale disocijacijom diprotonske kiseline **5** u ovisnosti o vrijednosti pH.



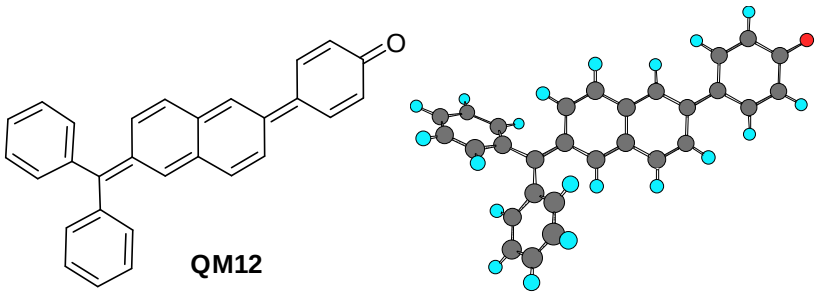
Prilog 3. Strukture **QM9**, **QM11** i **QM13** optimizirane primjenom metode B3LYP/6-31G.



QM8
SCF Energija = -1192.03626 hartree

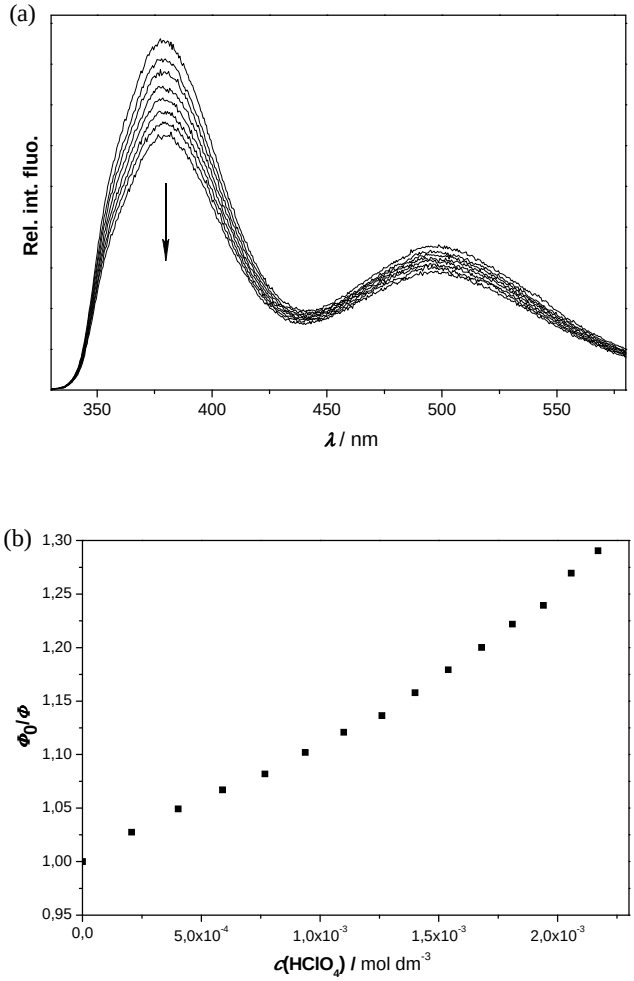


QM10
SCF energija: -1192.01954 hartree

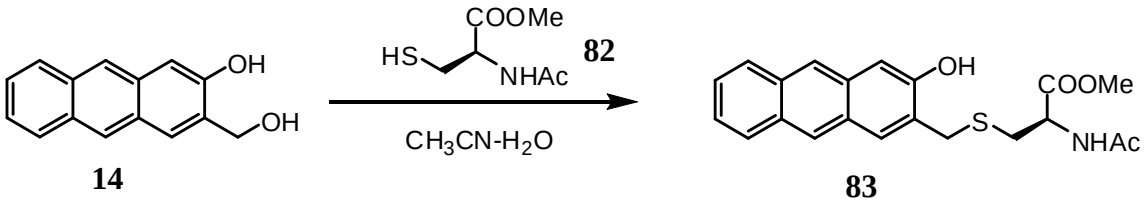


QM12
SCF energija: -1192.04308 hartree

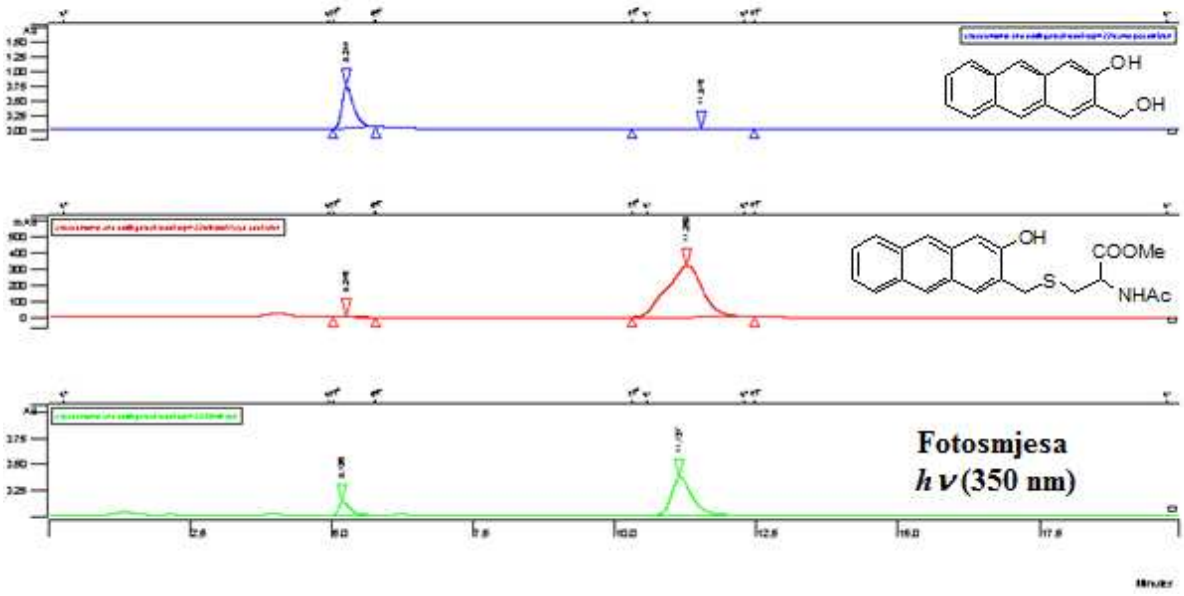
Prilog 4. Fluorescencijski spektar spoja **12** u CH_3CN-H_2O (1:1): (a) pri različitim koncentracijama $HClO_4$ i (b) odgovarajući Stern-Volmerov dijagram gašenja.



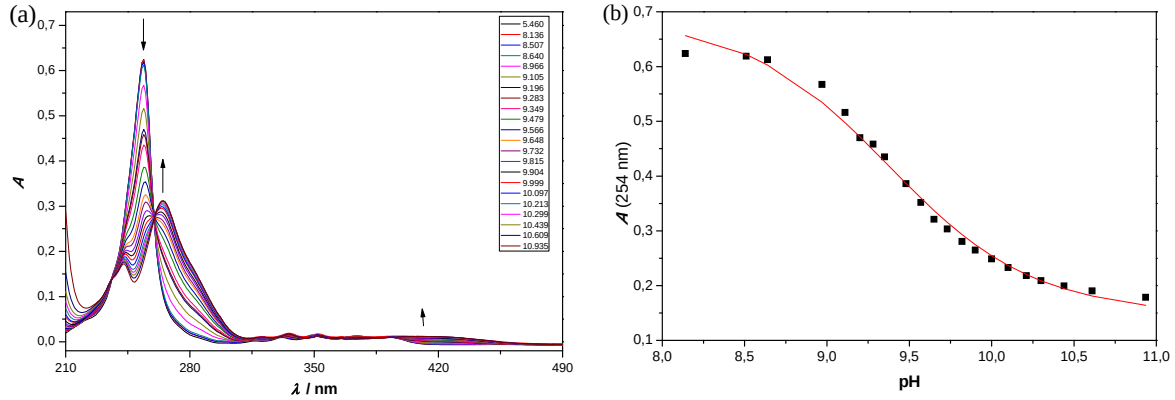
Prilog 5. Kromatogrami čistih spojeva **14** i **83** te fotosmjese nakon ozračivanja otopine koja sadrži spojeve **14**, **82** i nastali fotoprodukt **83**.



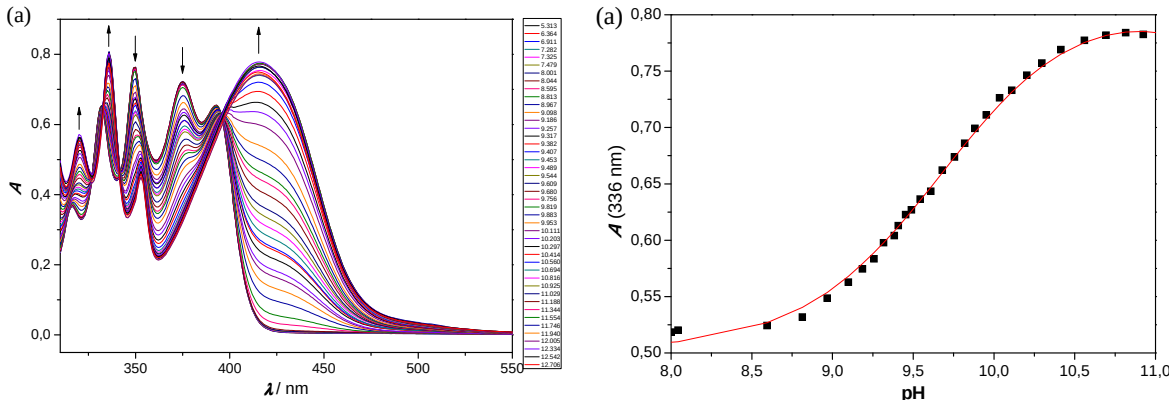
14 **83**



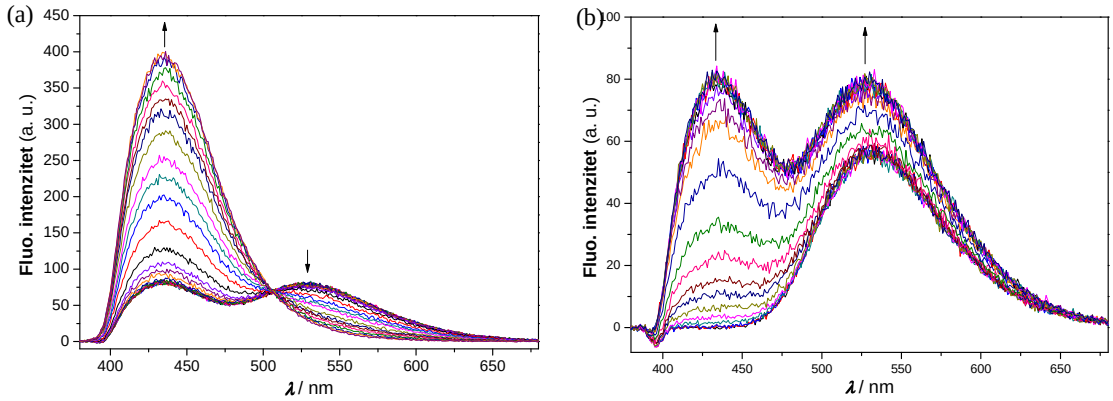
Prilog 6. **(I)** (a) Ovisnost apsorpcijskog spektra 2-antrola (**64**) (c = 5×10^{-6} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (1:9)) o pH; (b) Apsorbancija 2-antrola (**64**) (c = 5×10^{-6} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (1:9)) pri 254 nm u ovisnosti o vrijednosti pH. Usporedba izračunatih (—) i eksperimentalnih podataka (▪). Titracije su provedene uz dodavanje otopine NaOH iz kiselog prema lužnatom području. Spektri su korigirani na razrjeđenje.



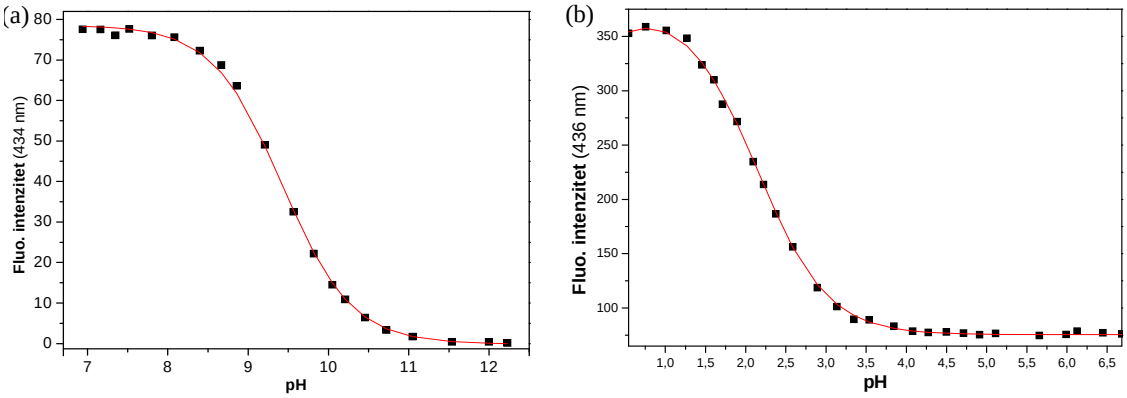
(I) (a) Ovisnost apsorpcijskog spektra 2-antrola (**64**) (c = 2,04×10^{-4} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (1:4)) o pH; (b) Apsorbancija 2-antrola (**64**) (c = 2,04×10^{-4} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (1:4)) pri 336 nm u ovisnosti o pH. Usporedba izračunatih (—) i eksperimentalnih podataka (▪). Titracije su provedene uz dodavanje otopine NaOH iz kiselog prema lužnatom području. Spektri su korigirani na razrjeđenje.



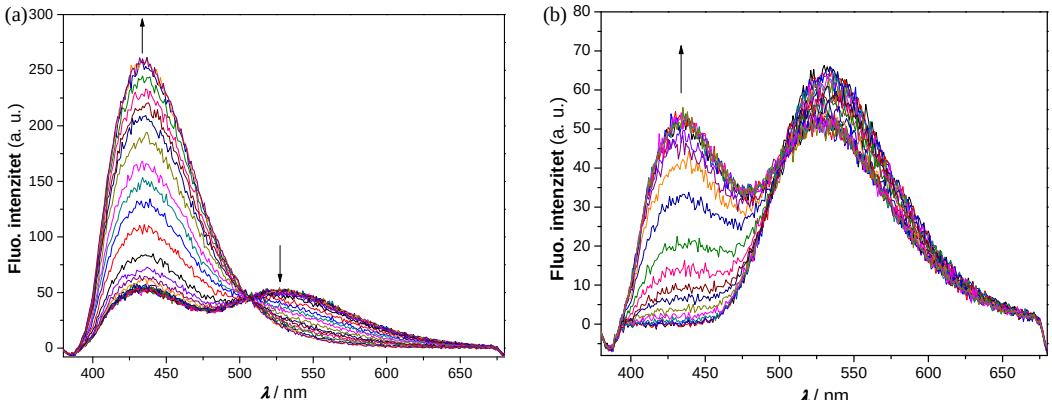
Prilog 7. **(I)** Ovisnost fluorescencijskog spektra 2-antrola (**64**) (c = 2,2×10^{-4} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (1:9), A_{350} < 0,1) o pH. Pobuda pri 350 nm. Spektri su korigirani na razrjeđenje. Područje: (a) pH > 7; (b) pH < 7.



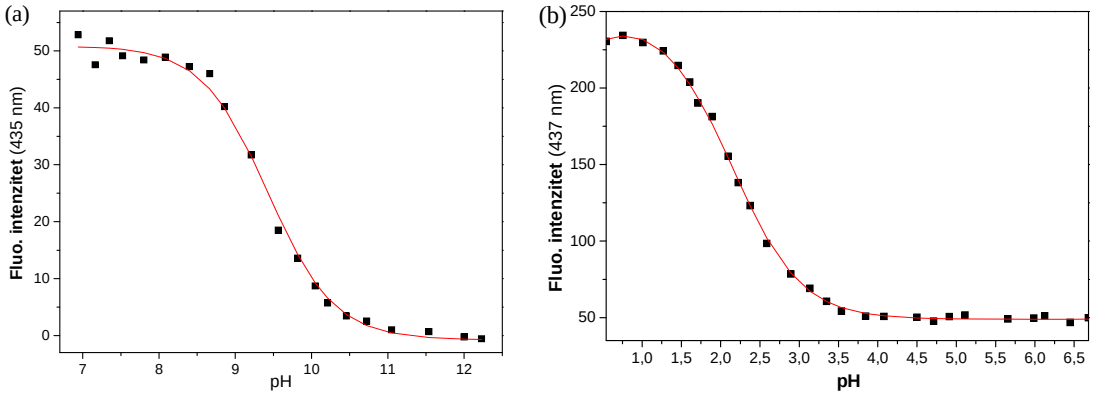
(II) Ovisnost intenziteta emisije 2-antrola (**64**) (c = 2,2×10^{-4} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (1:9), A_{350} < 0,1) o pH pri: (a) 434 nm i (b) 436 nm.



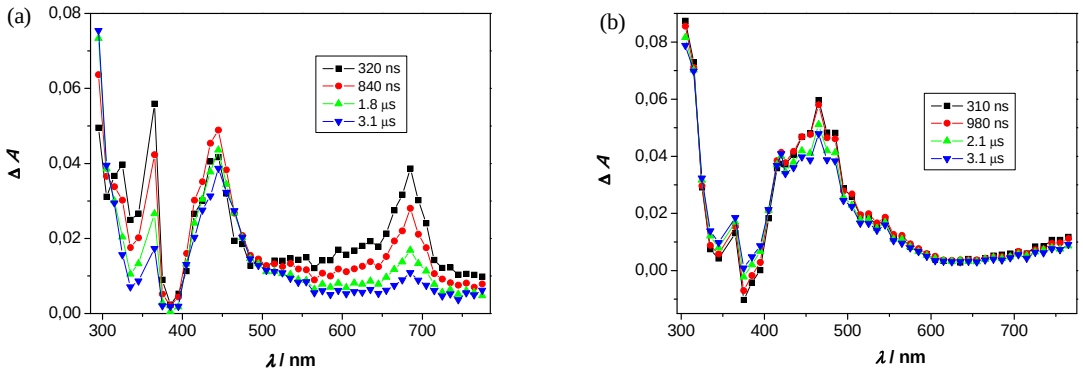
Prilog 8. **(I)** Ovisnost fluorescencijskog spektra 2-antrola (**64**) (c = 2,2×10^{-4} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (1:9), A_{350} < 0,1) o pH. Pobuda pri 342 nm (izosbestična točka). Spektri su korigirani na razrjeđenje. Područje: (a) pH > 7; (b) pH < 7.



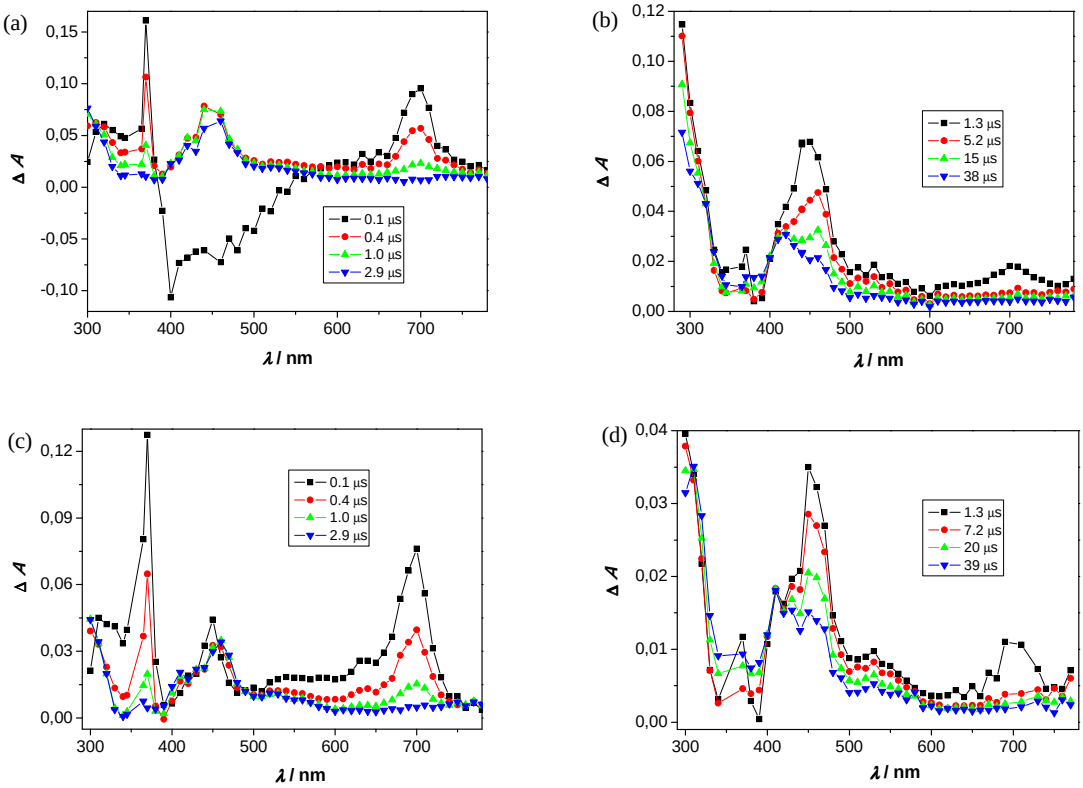
(II) Ovisnost intenziteta emisije 2-antrola (**64**) (c = 2,2×10^{-4} mol dm^{-3} u CH_3CN-H_2O (1:9), A_{350} < 0,1) o pH pri: (a) 435 nm i (b) 437 nm.



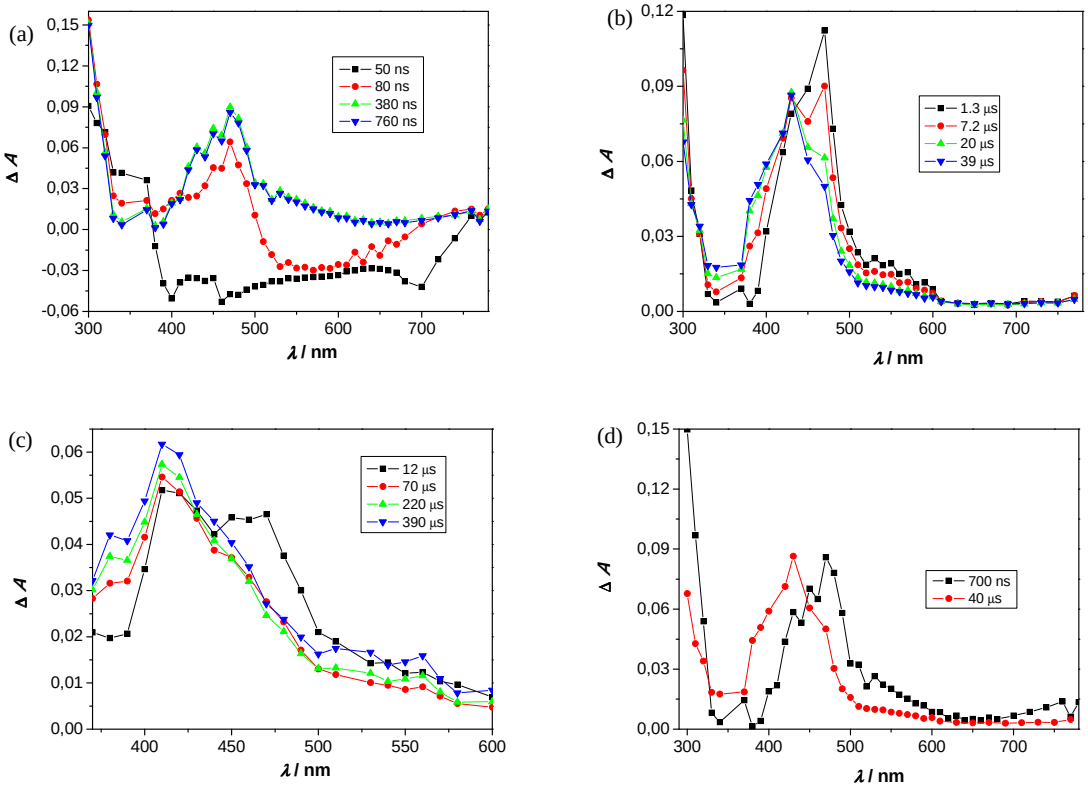
Prilog 9. Tranzijentni apsorpcijski spektri 2-antrola (**64**) u N_2-propuhanom CH_3CN (a) i CH_3CN-H_2O (1:1) (b).



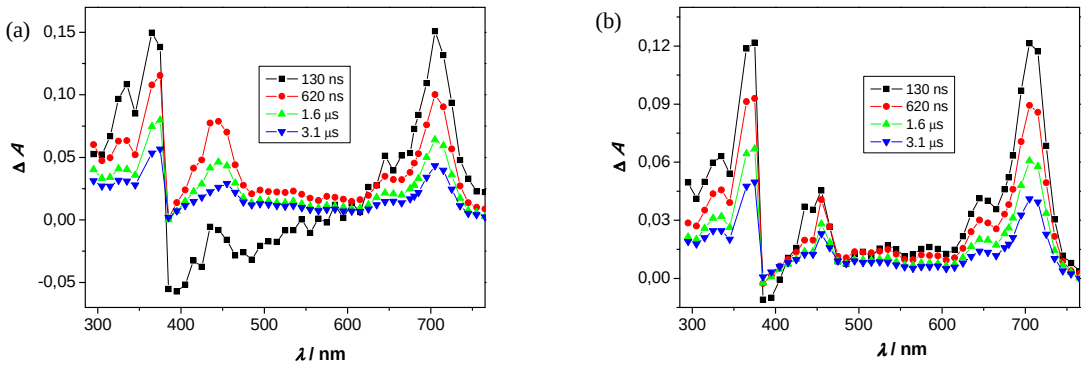
Prilog 10. Tranzijentni apsorpcijski spektri spoja **14** u (a, b) N_2-propuhanom CH_3CN i (c, d) O_2-propuhanom CH_3CN.



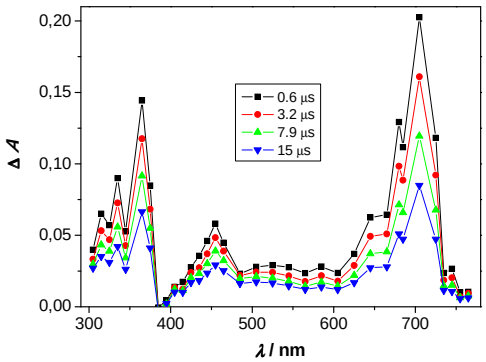
Prilog 11. Tranzijentni apsorpcijski spektri spoja **14** u (a, b) N_2-propuhanom CH_3CN-H_2O (1:1) i (c, d) O_2-propuhanom CH_3CN-H_2O (1:1).



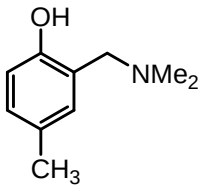
Prilog 12. **(I)** Tranzijentni apsorpcijski spektri spoja **93** u (a) N_2-propuhanom i (b) O_2-propuhanom CH_3CN.

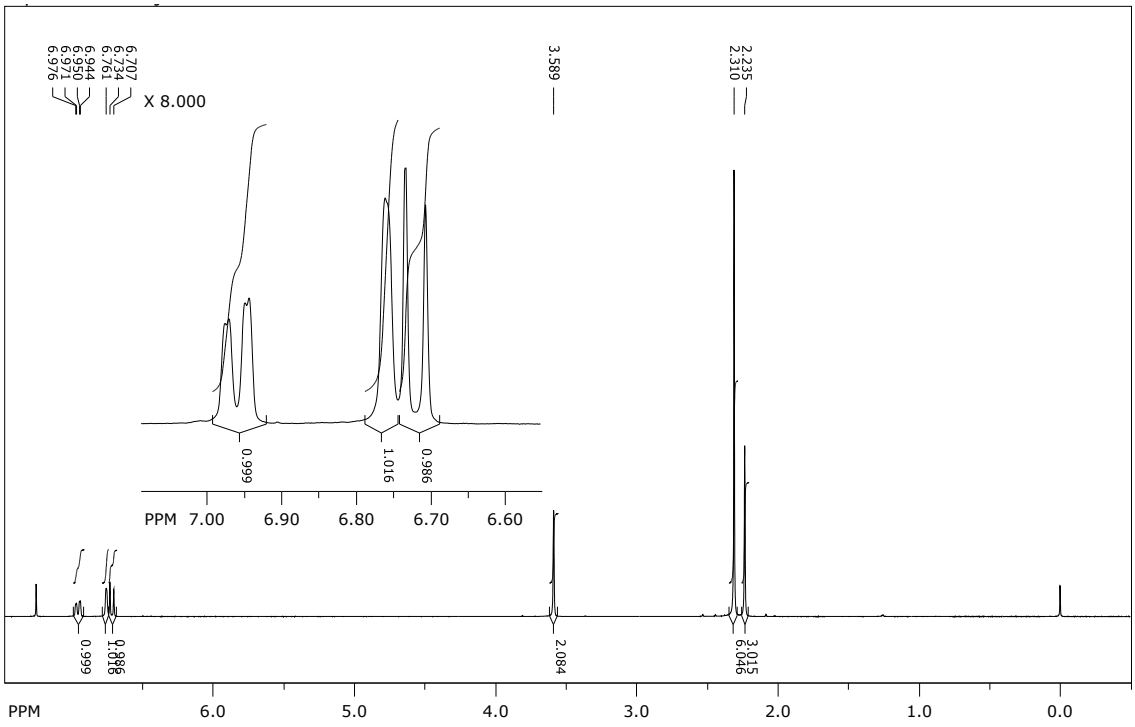


(II) Tranzijentni apsorpcijski spektri spoja **93** u O_2-propuhanom CH_3CN-H_2O (1:1).

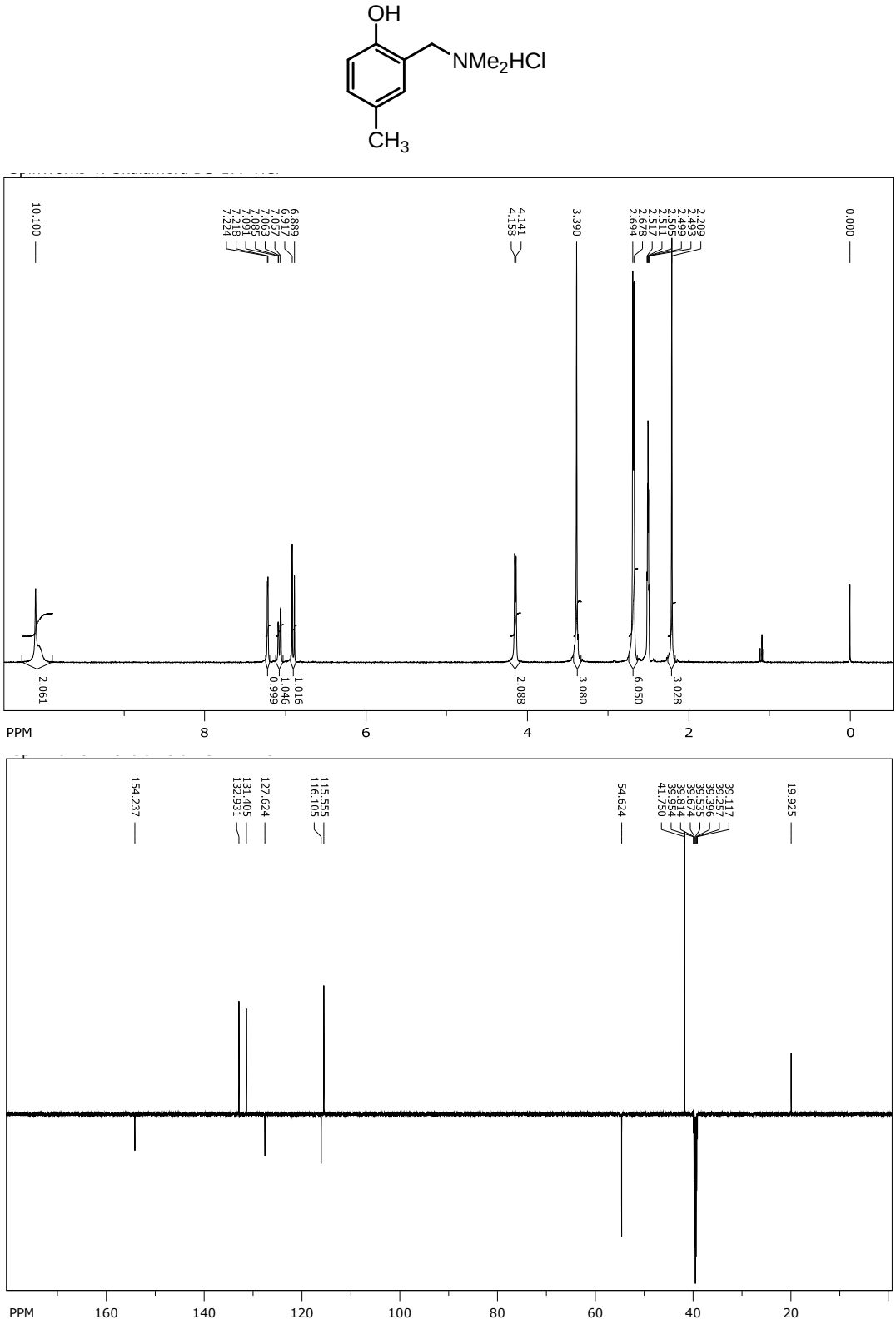


Prilog 13. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar (δ/ppm)
2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenola (**4**)

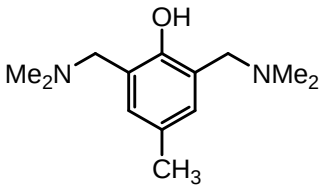


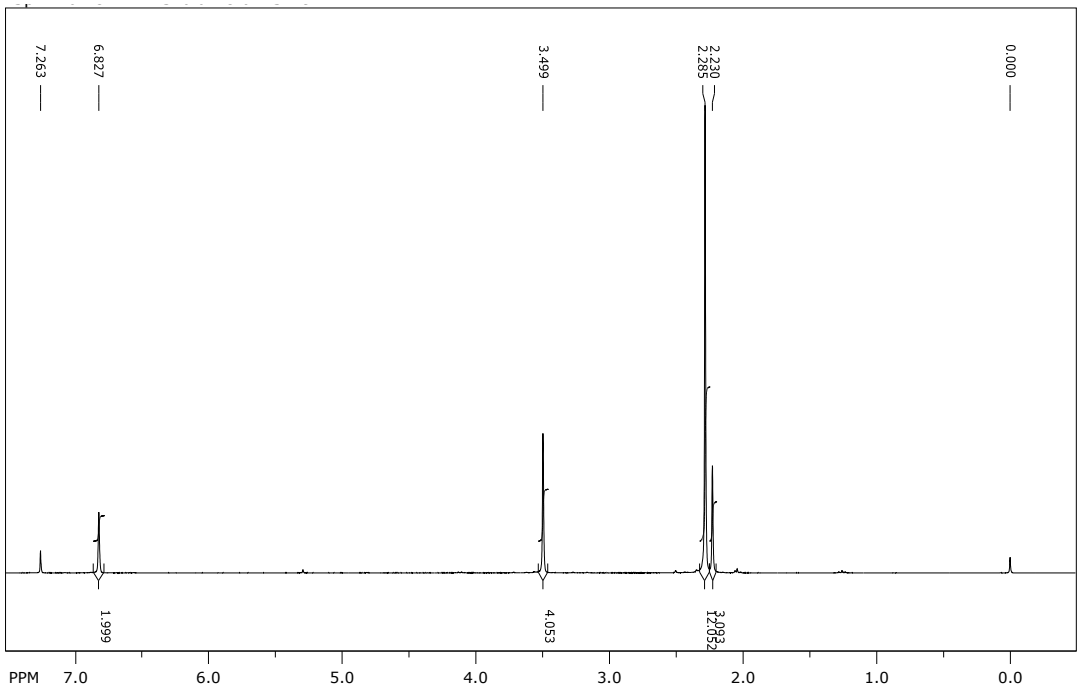


Prilog 14. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) i ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 2-[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol-hidroklorida (**5**)

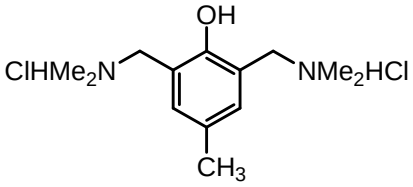


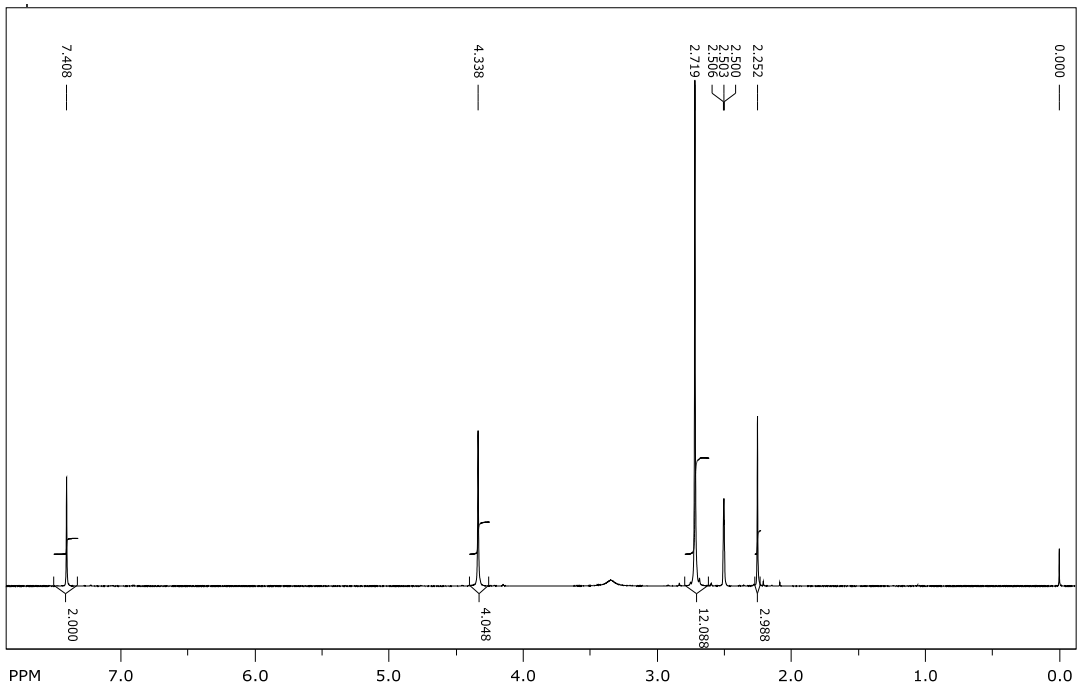
Prilog 15. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar (δ/ppm)
2,6-bis[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol (**6**)

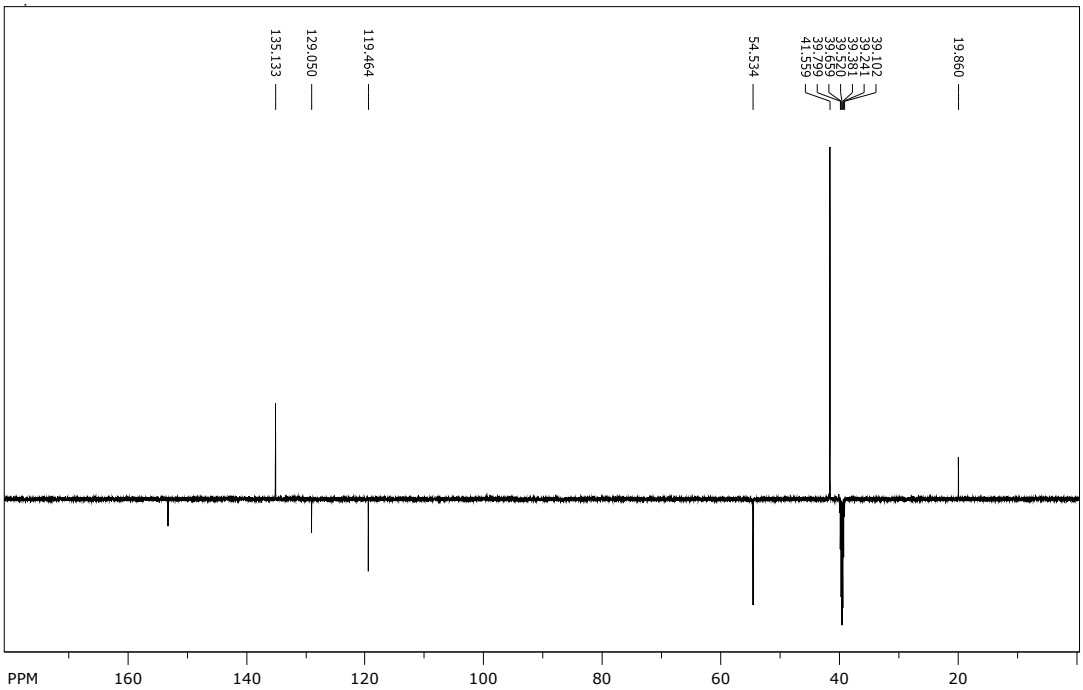




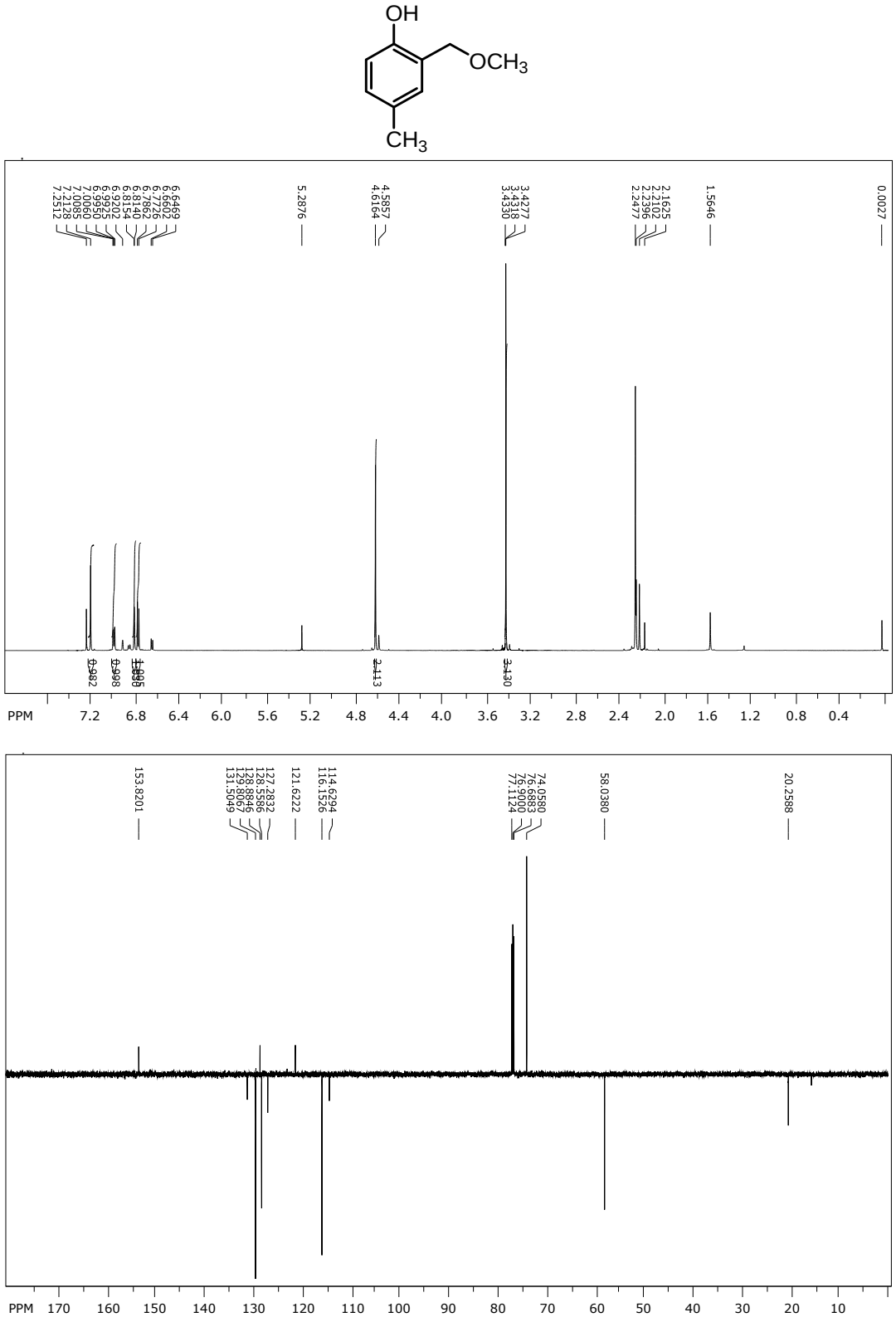
Prilog 16. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) i ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 2,6-bis[(dimetilamino)metil]-4-metilfenol-dihidroklorida (**7**)



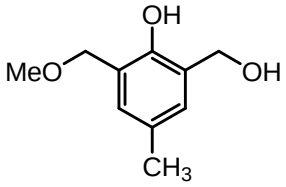


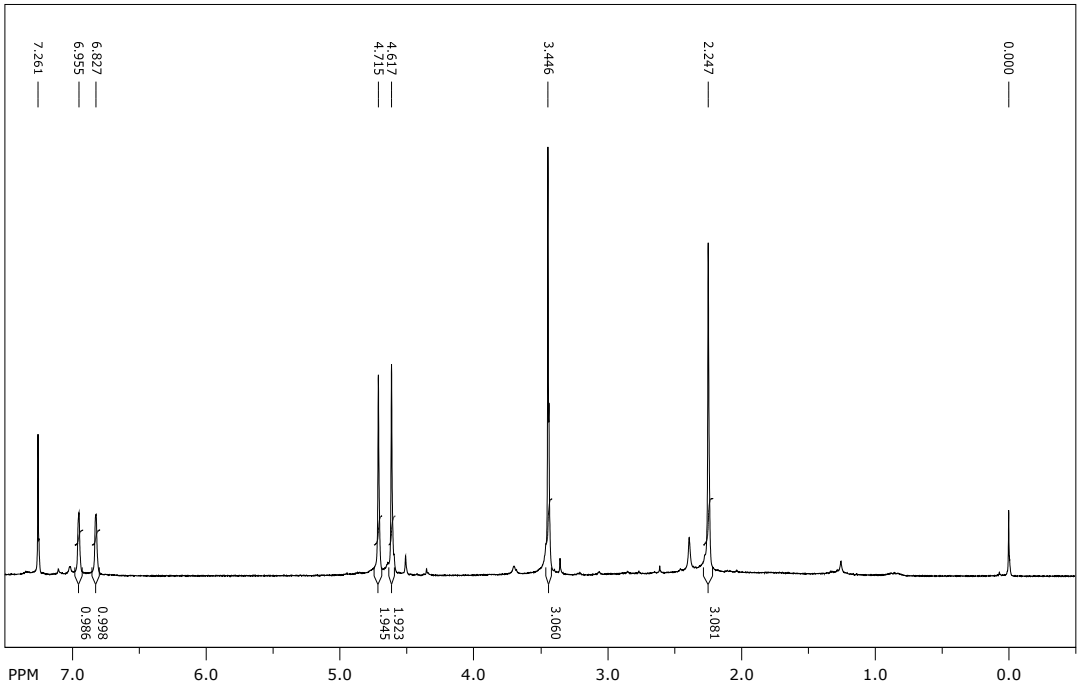


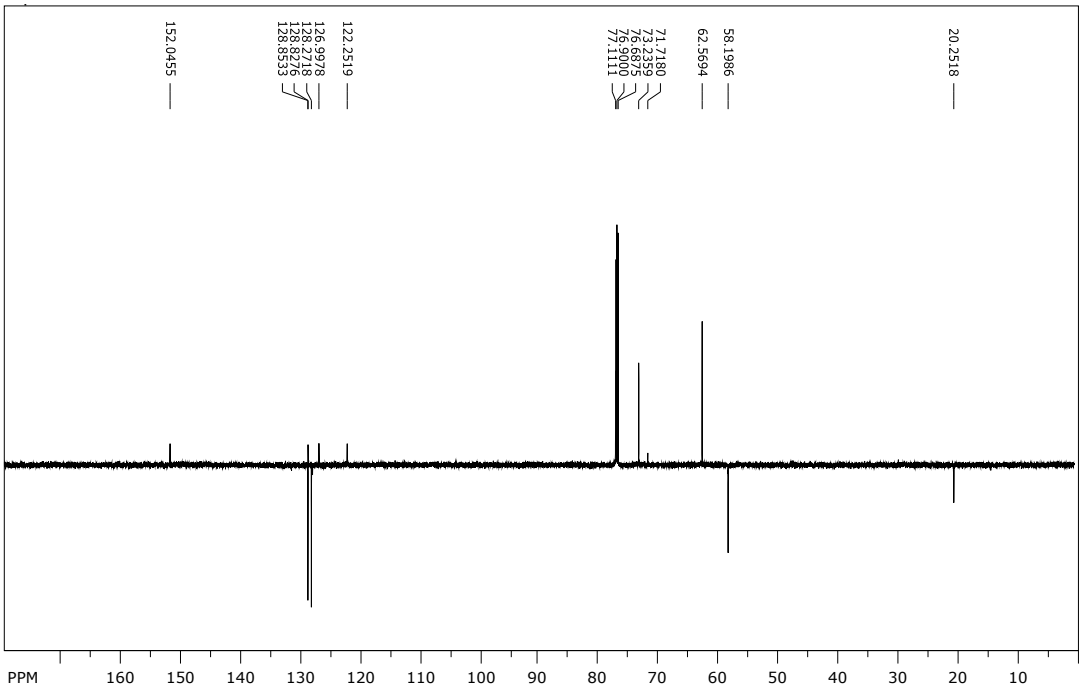
Prilog 17. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 4-metil-2-metoksimetilfenola (**25**).



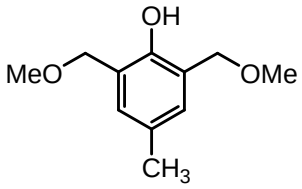
Prilog 18. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 6-hidroksimetil-4-metil-2-metoksimetilfenola (**29**).

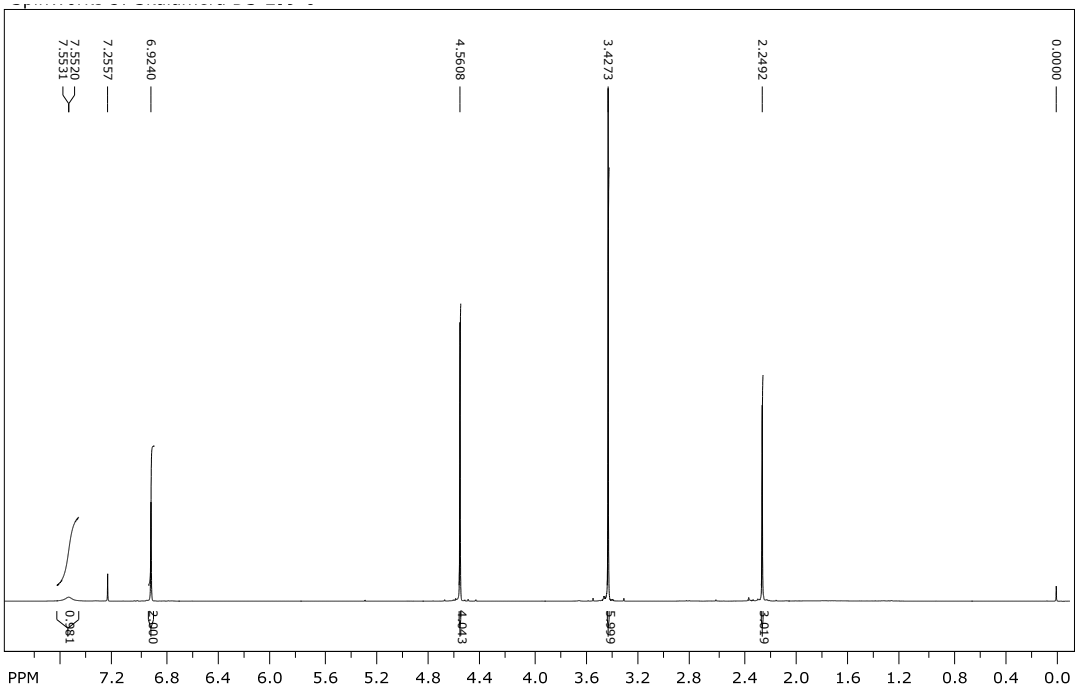


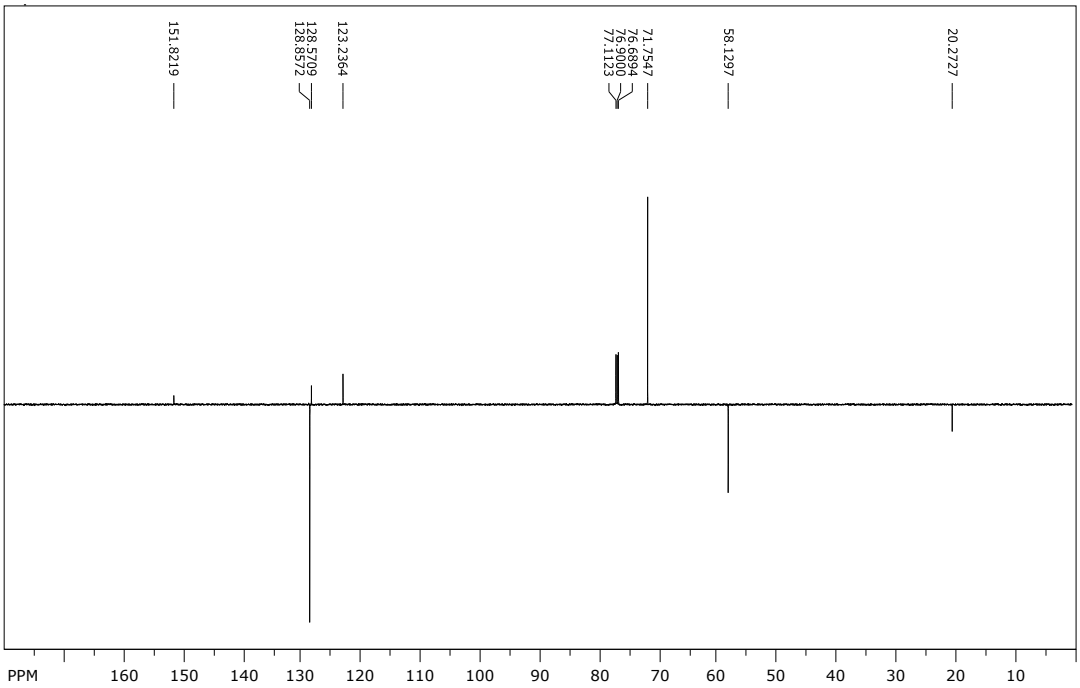




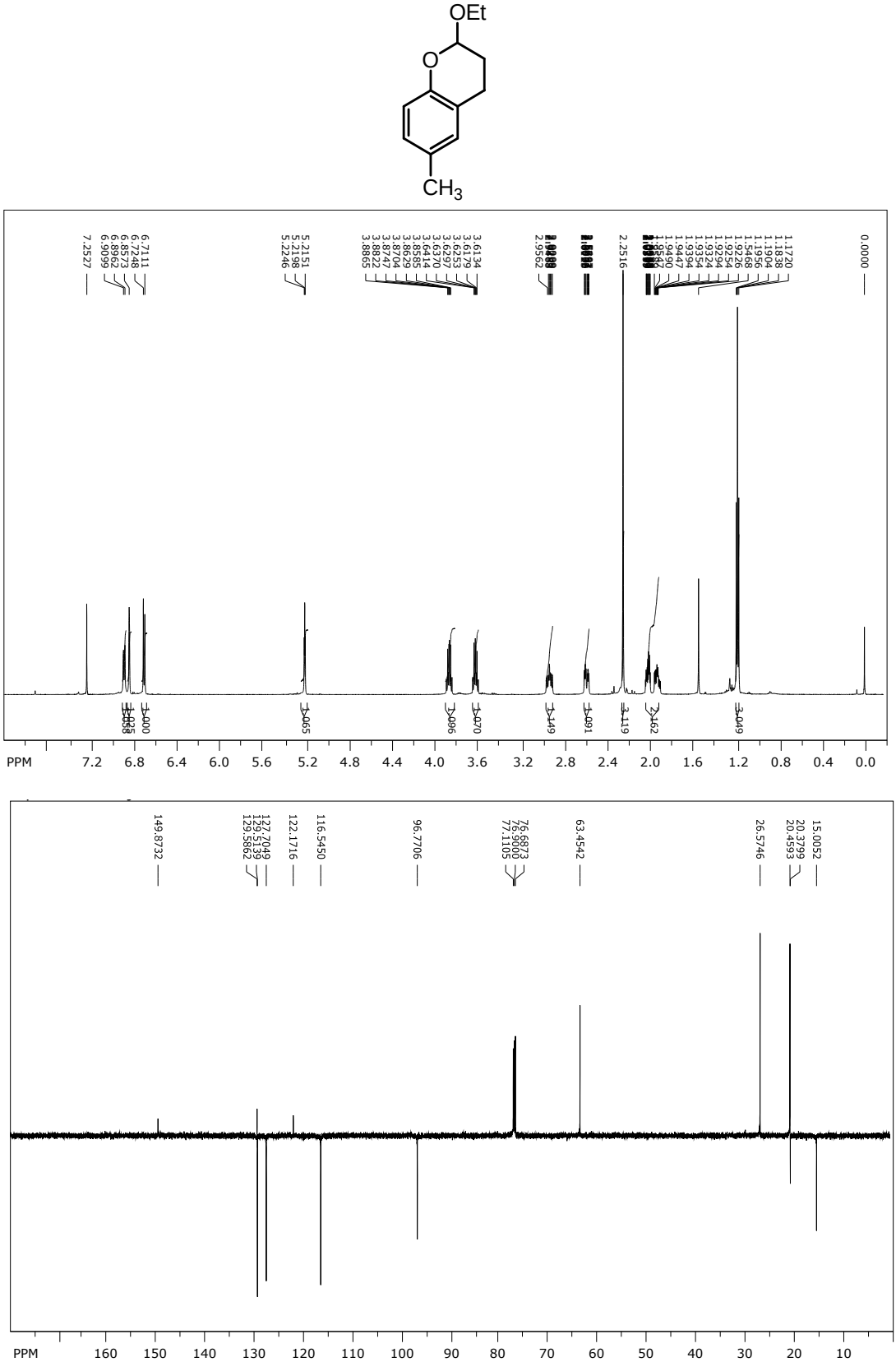
Prilog 19. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 4-metil-2,6-bis(metoksimetil)fenola (**30**).



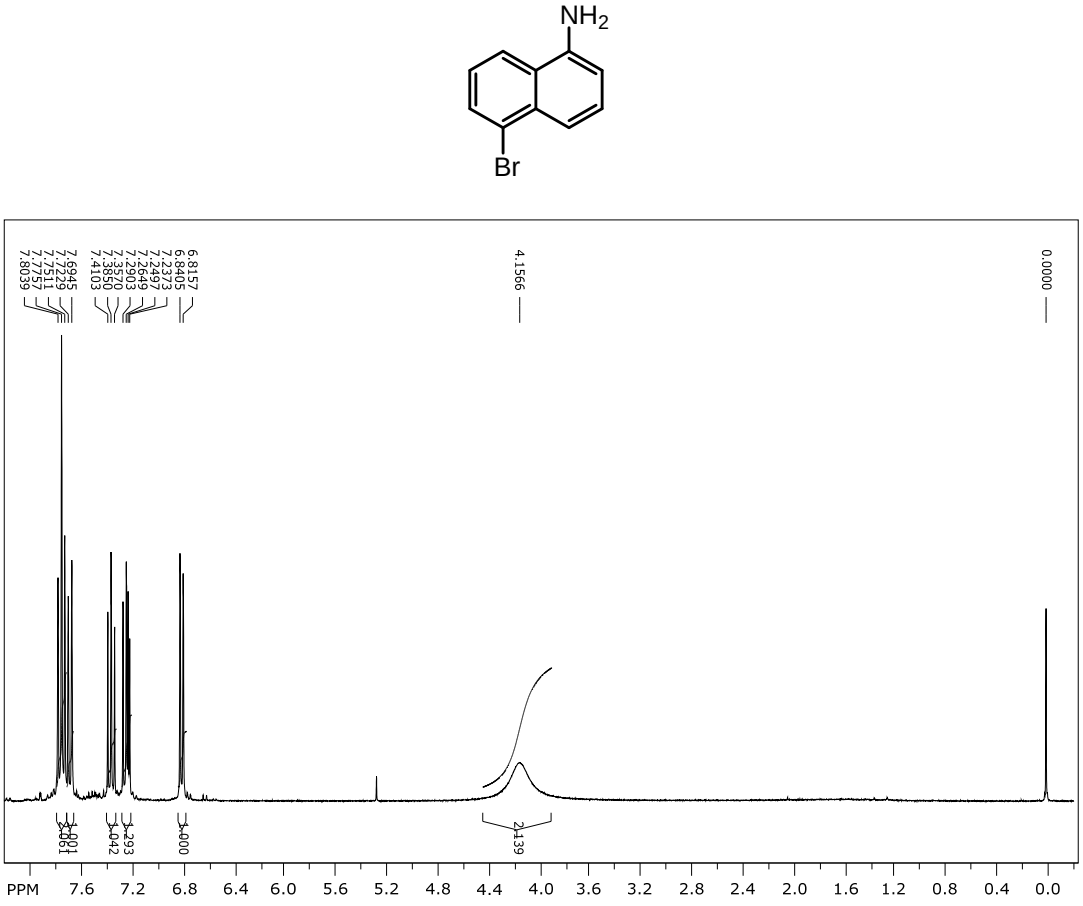




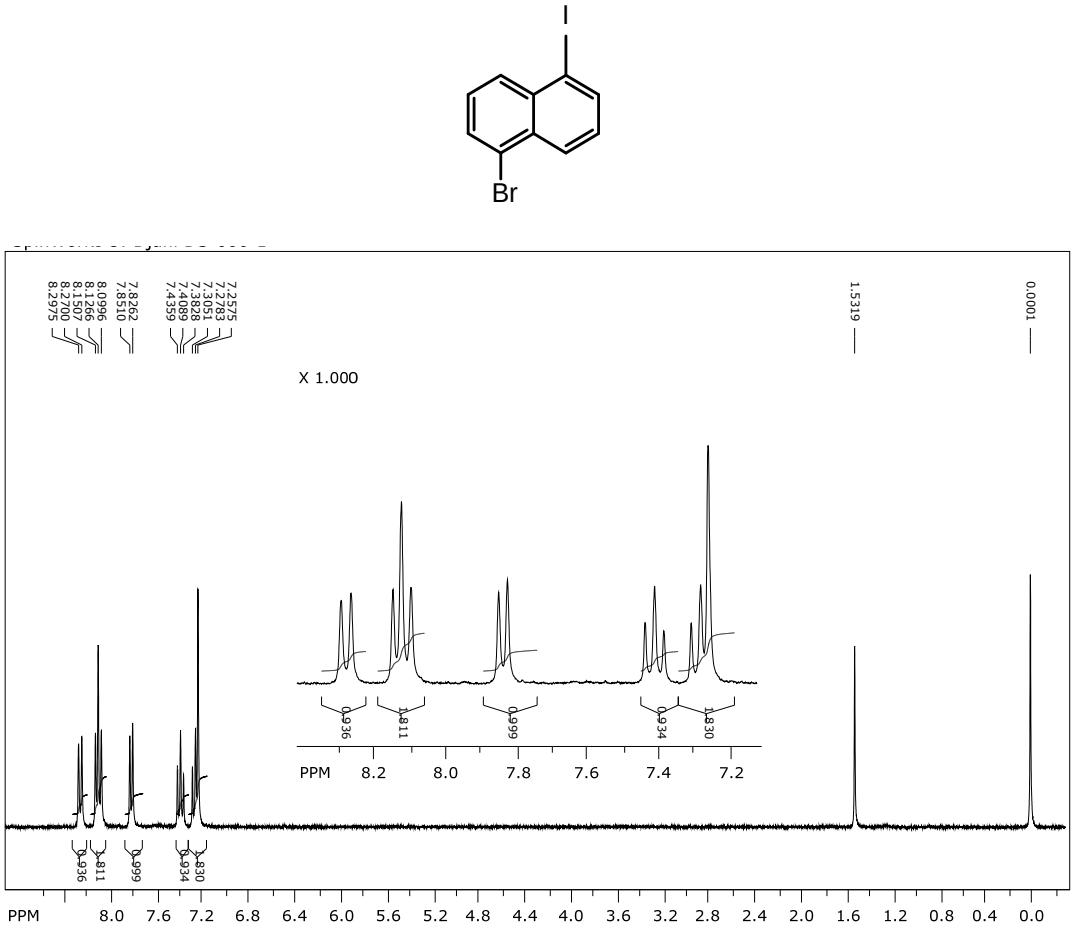
Prilog 20. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 2-etoksi-6-metilkromana (**32**).



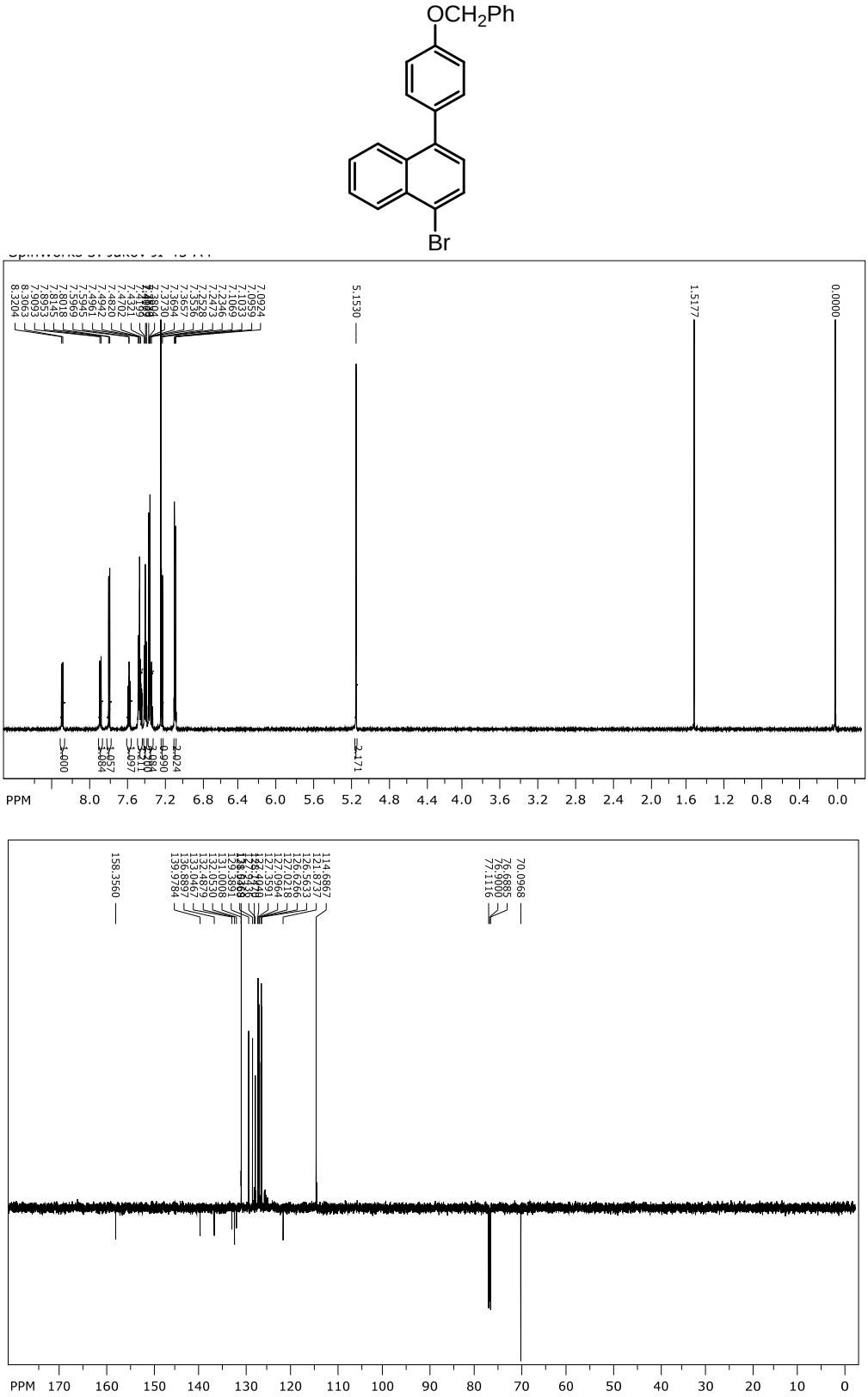
Prilog 21. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar (δ/ppm) 1-amino-5-bromnaftalena (**41**).



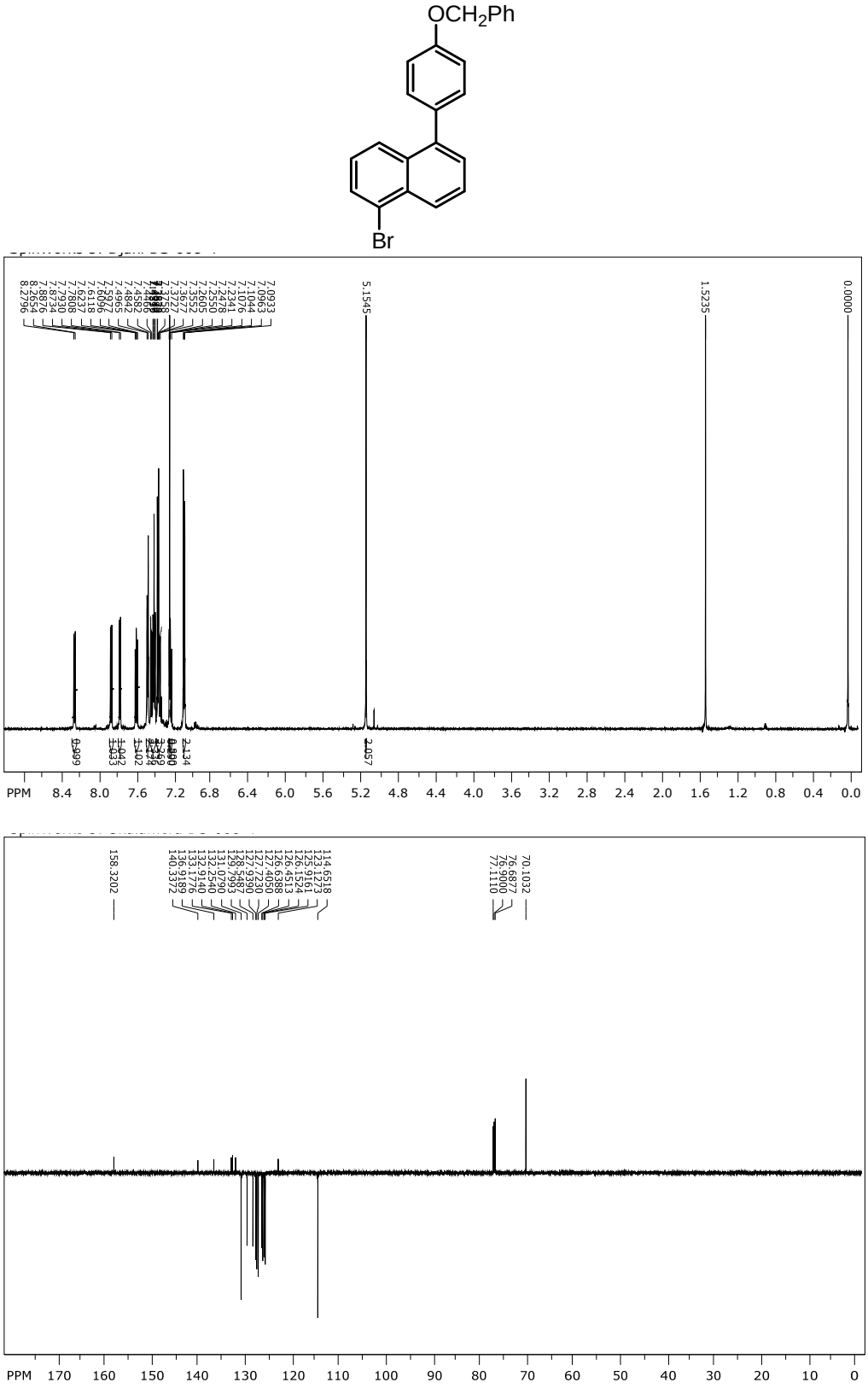
Prilog 22. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) spektar (δ/ppm) 1-brom-5-jodnaftalena (**43**).



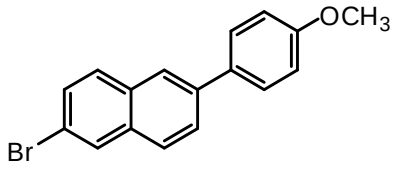
Prilog 23. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 1-(4-benziloksifenil)-4-bromnaftalena (**46**).

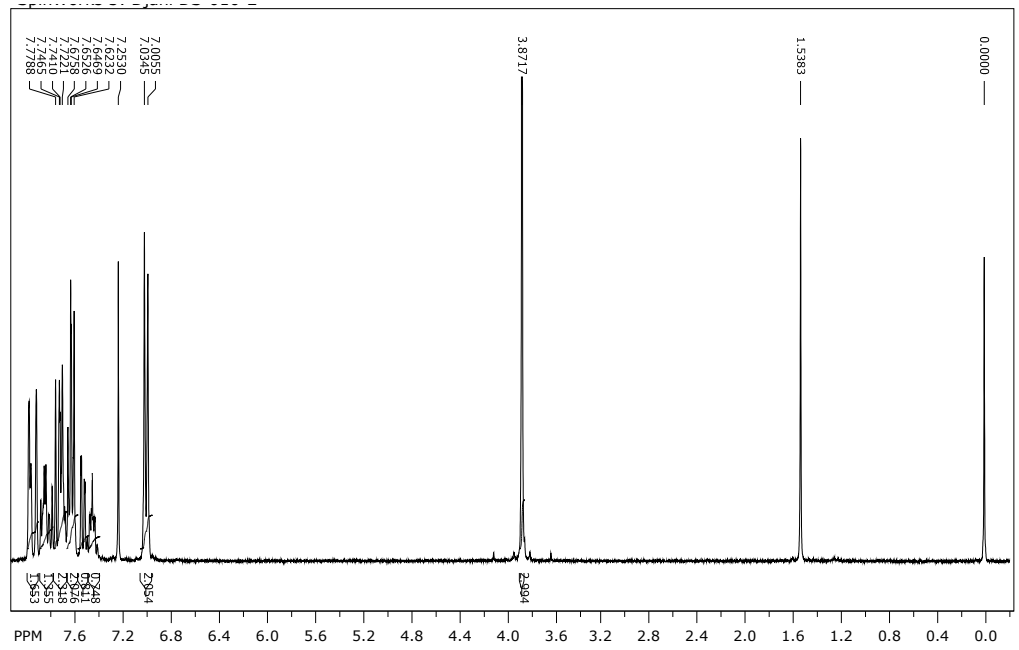


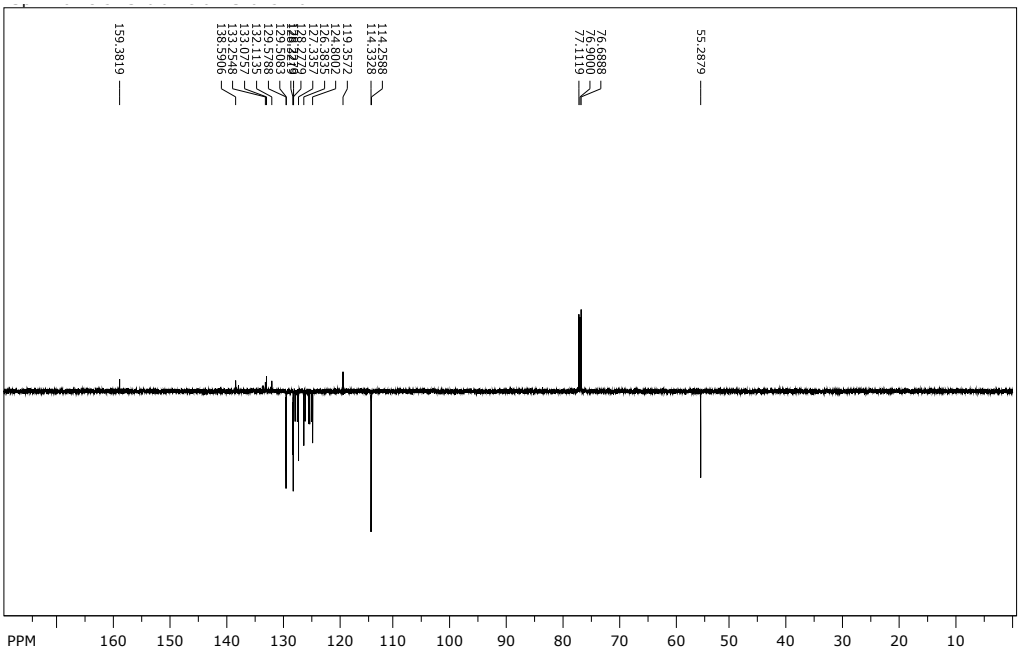
Prilog 24. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 1-(4-benziloksifenil)-5-bromnaftalena (**47**).



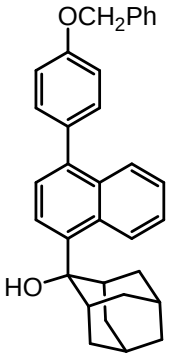
Prilog 25. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 2-brom-6-(4-metoksifenil)naftalena (**53**).

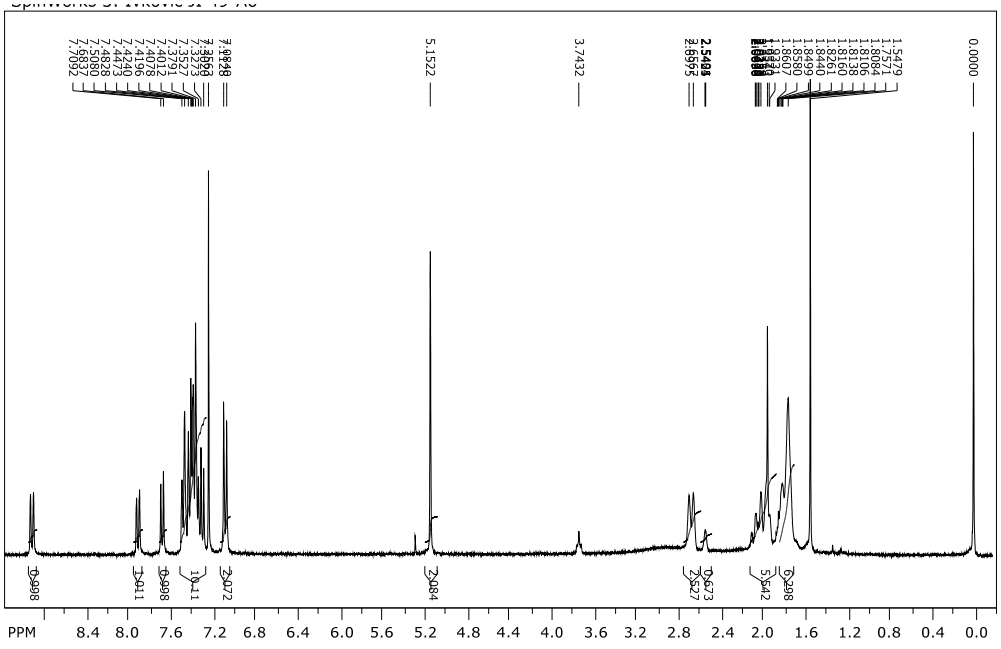


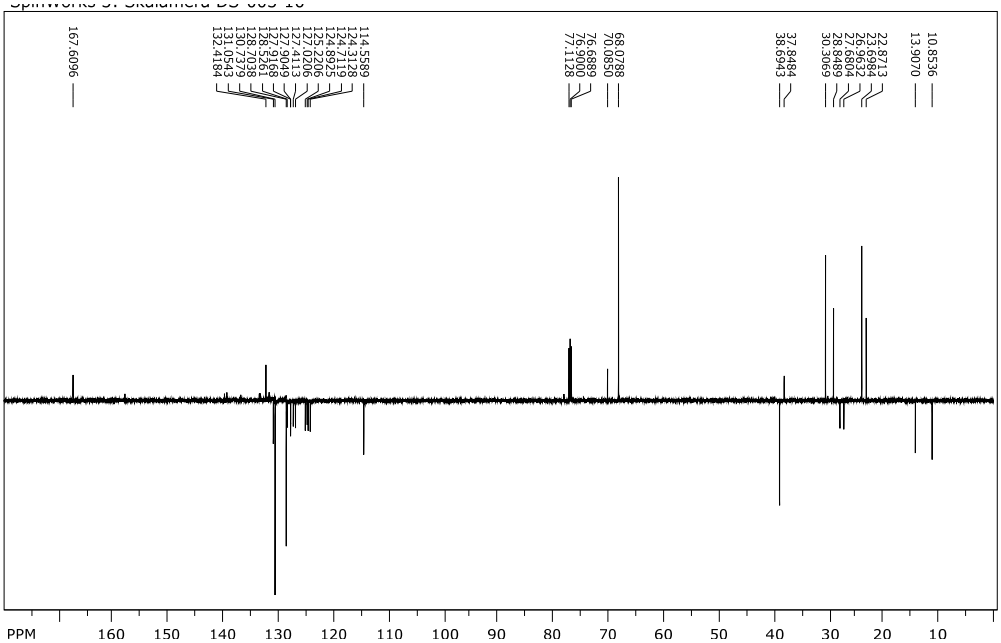




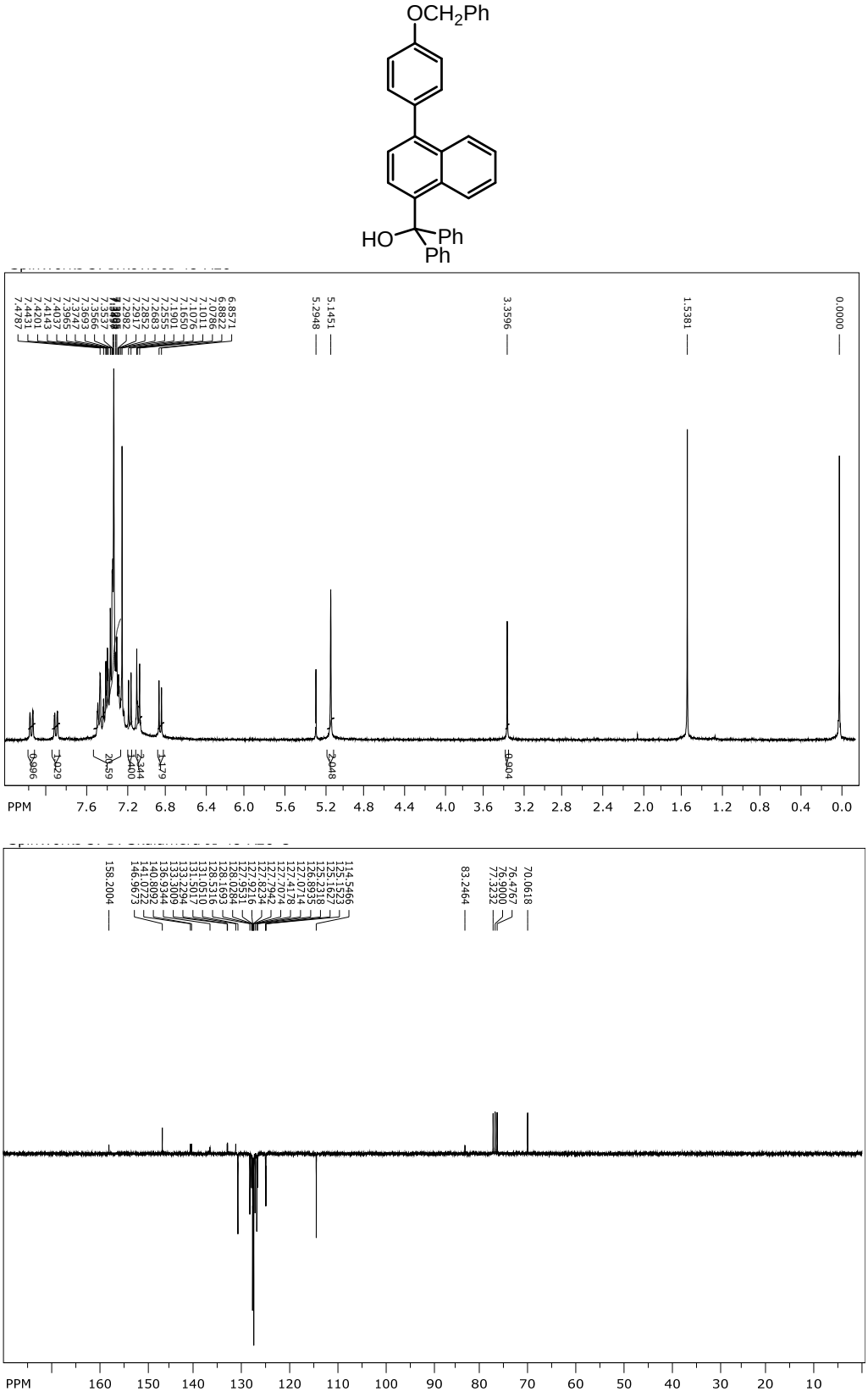
Prilog 26. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 4-(4-benziloksifenil)-1-(2-hidroksi-2-adamantil)naftalena (**48**).



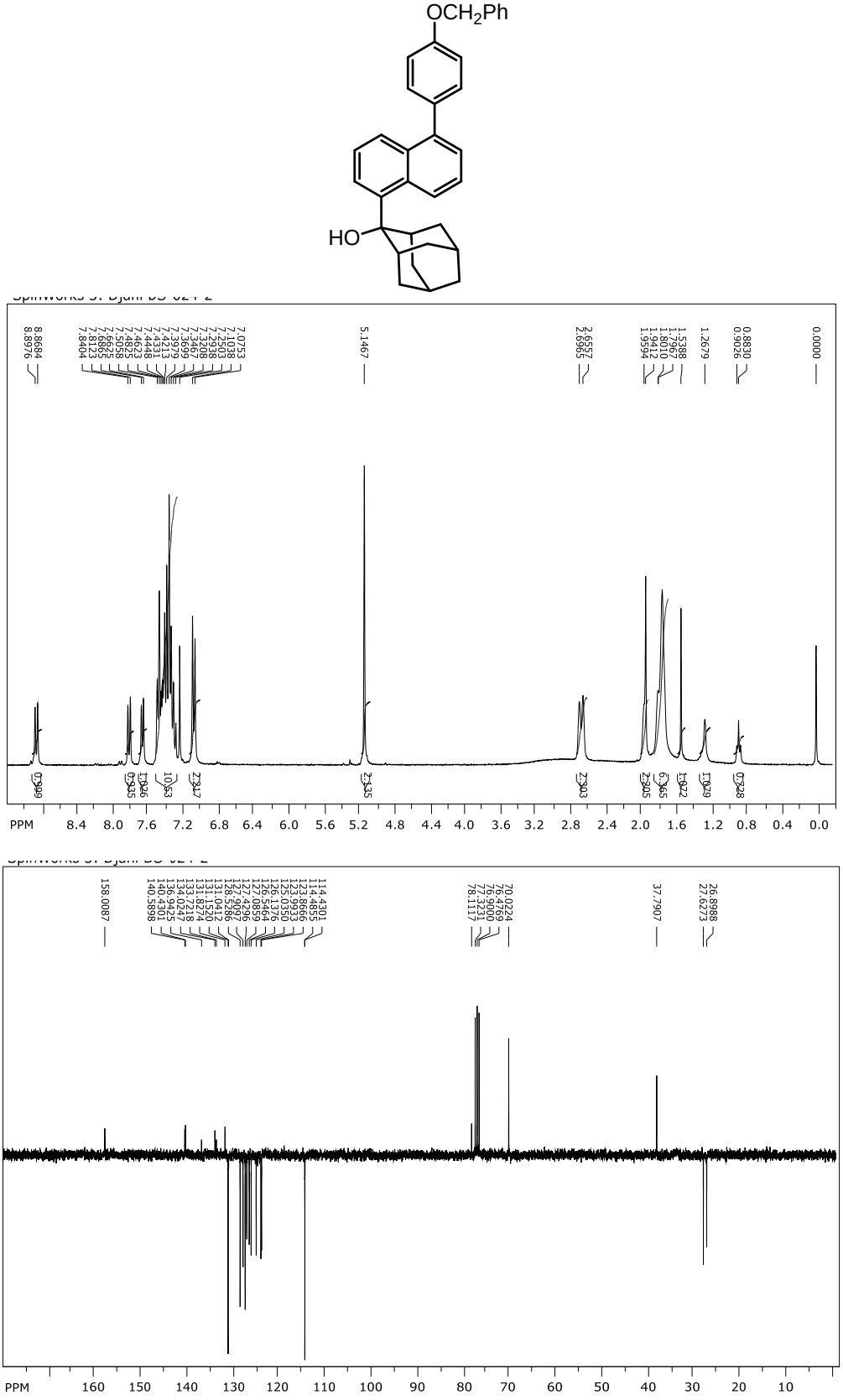




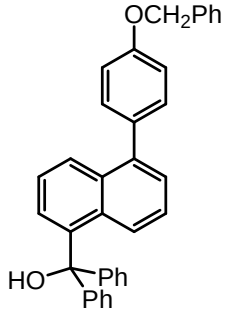
Prilog 27. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 1-(4-benziloksifenil)-4-(difenilhidroksimetil)naftalena (**50**).

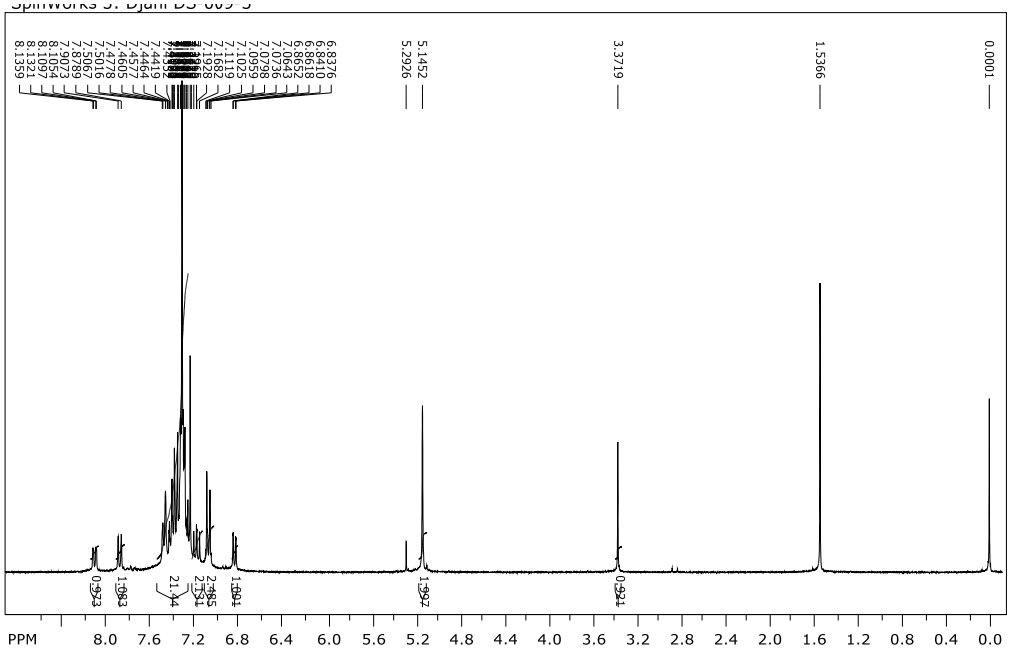


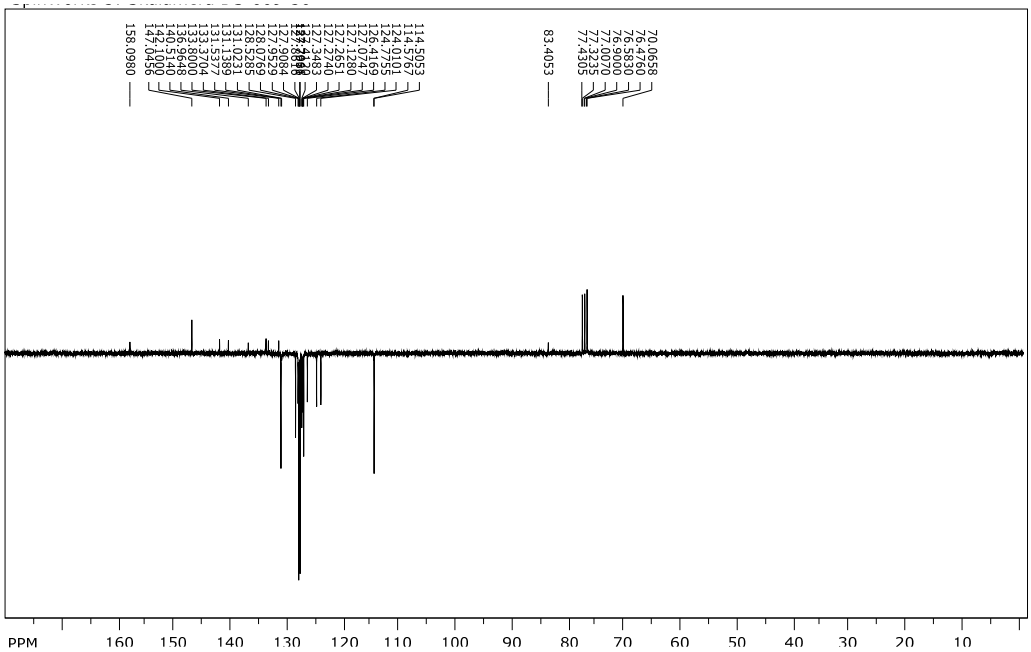
Prilog 28. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 1-(4-benziloksifenil)-5-(2-hidroksi-2-adamantil)naftalena (**49**).



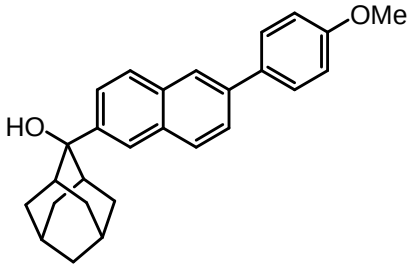
Prilog 29. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 1-(4-benziloksifenil)-5-(difenilhidroksimetil)naftalena (**51**).

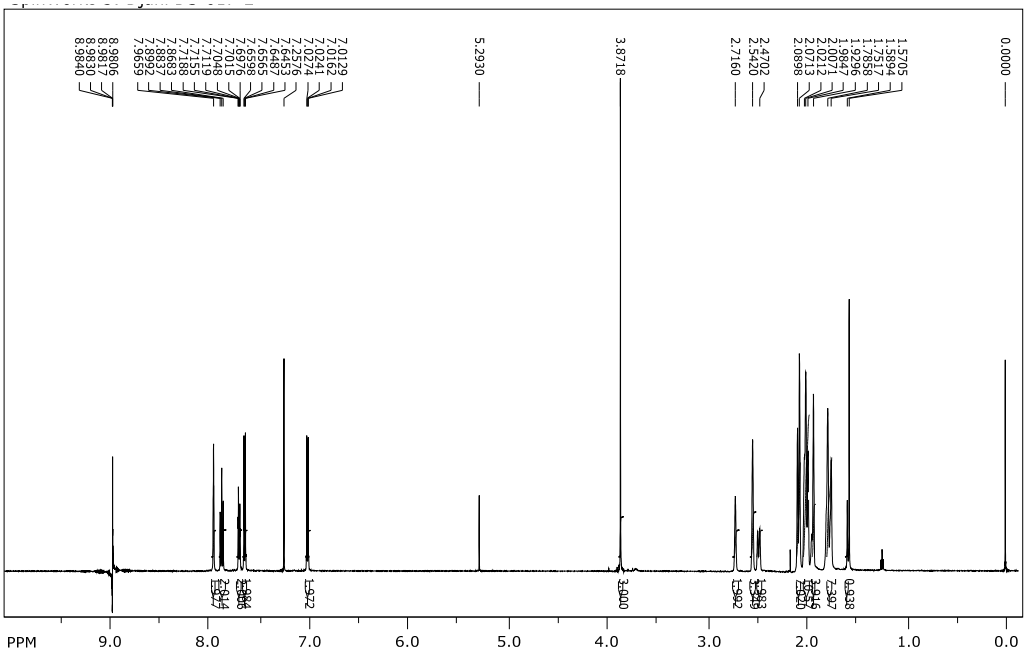


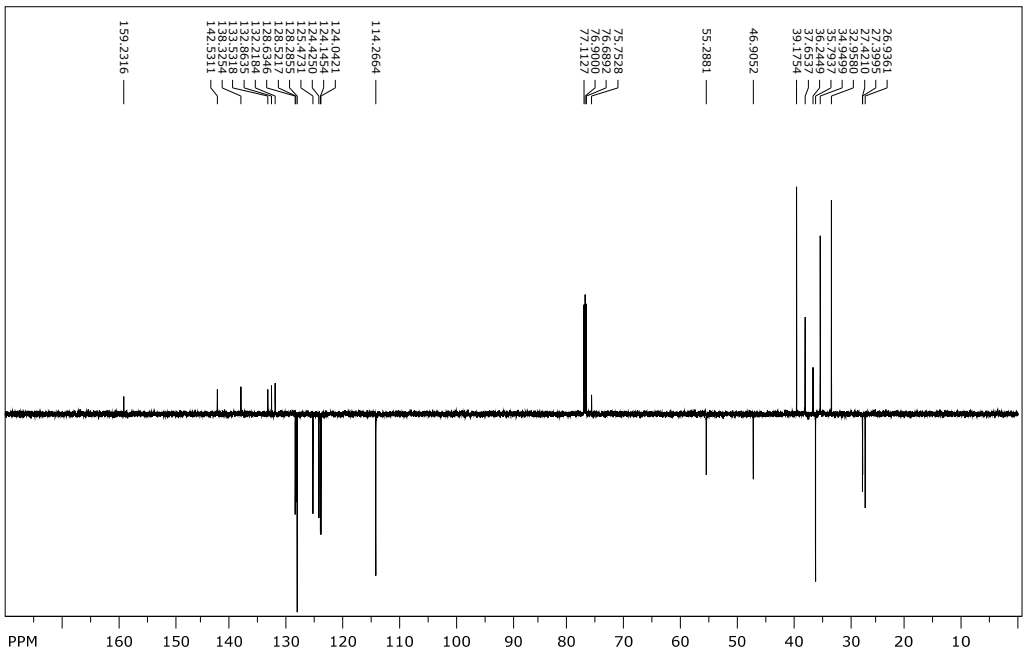




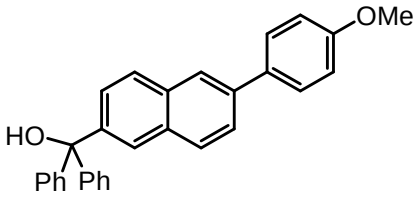
Prilog 30. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-metoksifenil)naftalena (**54**).

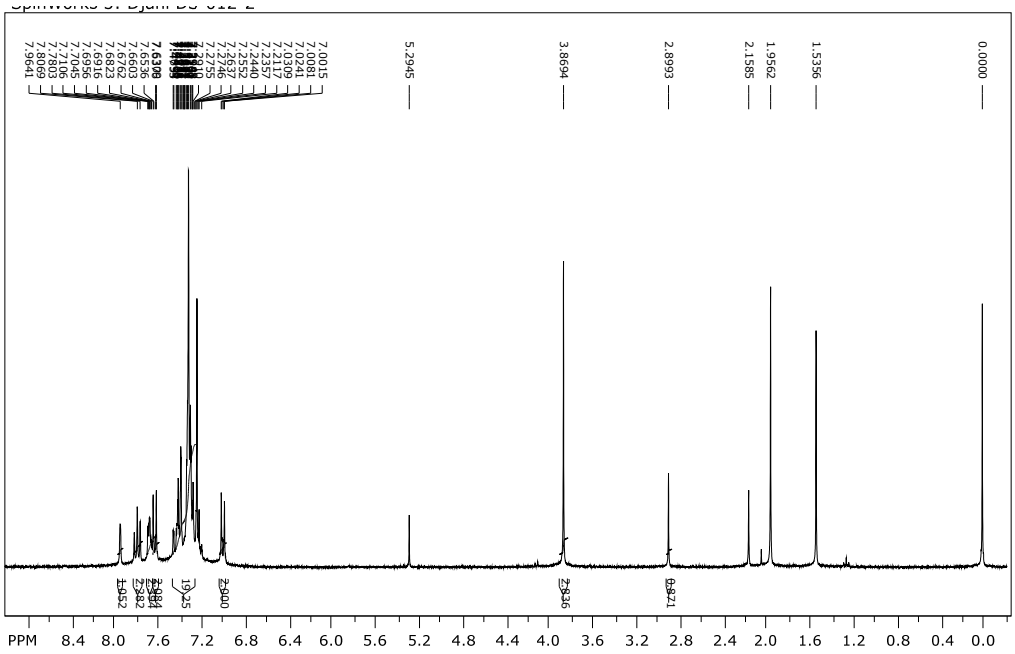




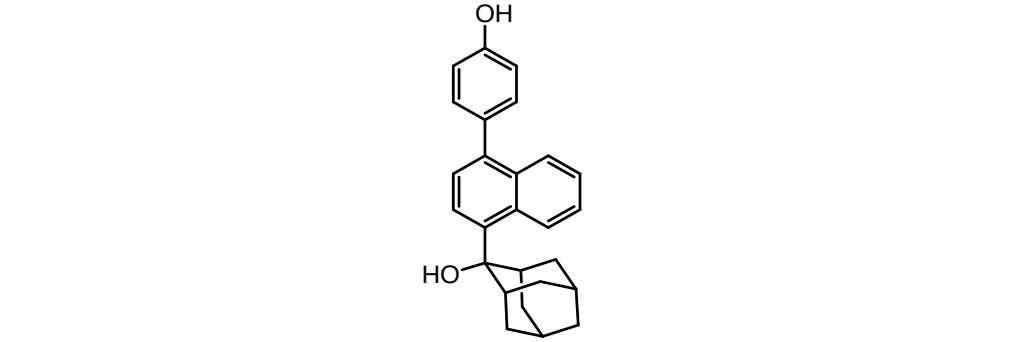


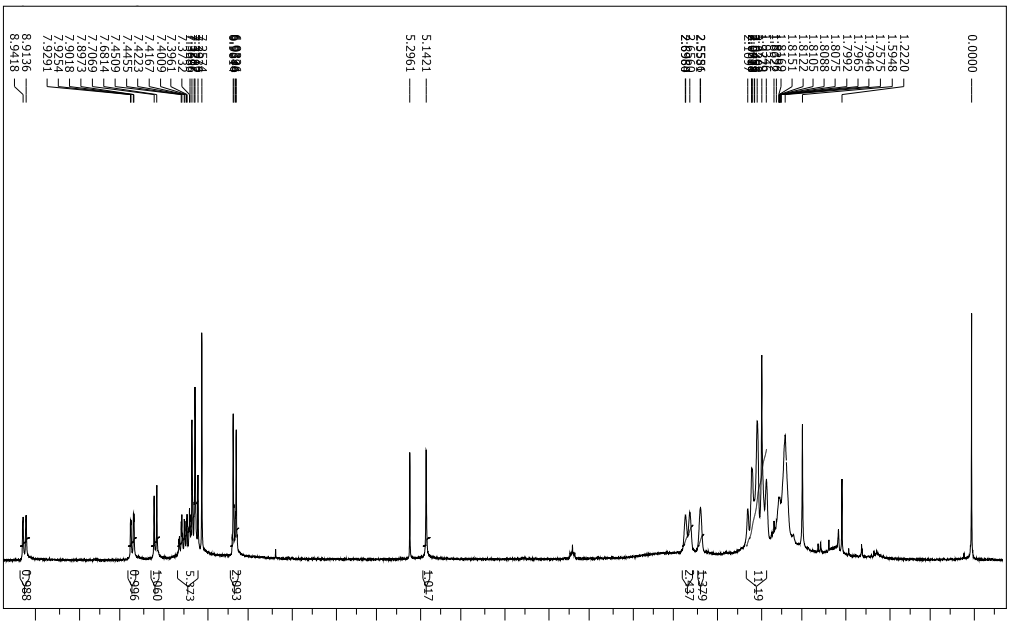
Prilog 31. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 2-(difenilhidroksimetil)-6-(4-metoksifenil)naftalena (**55**).

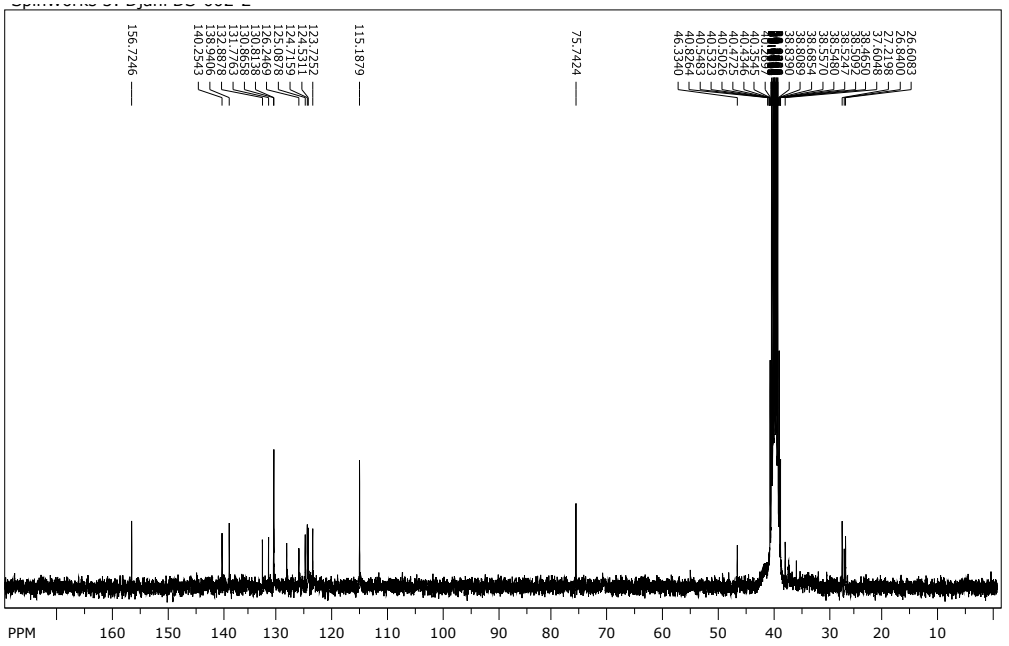




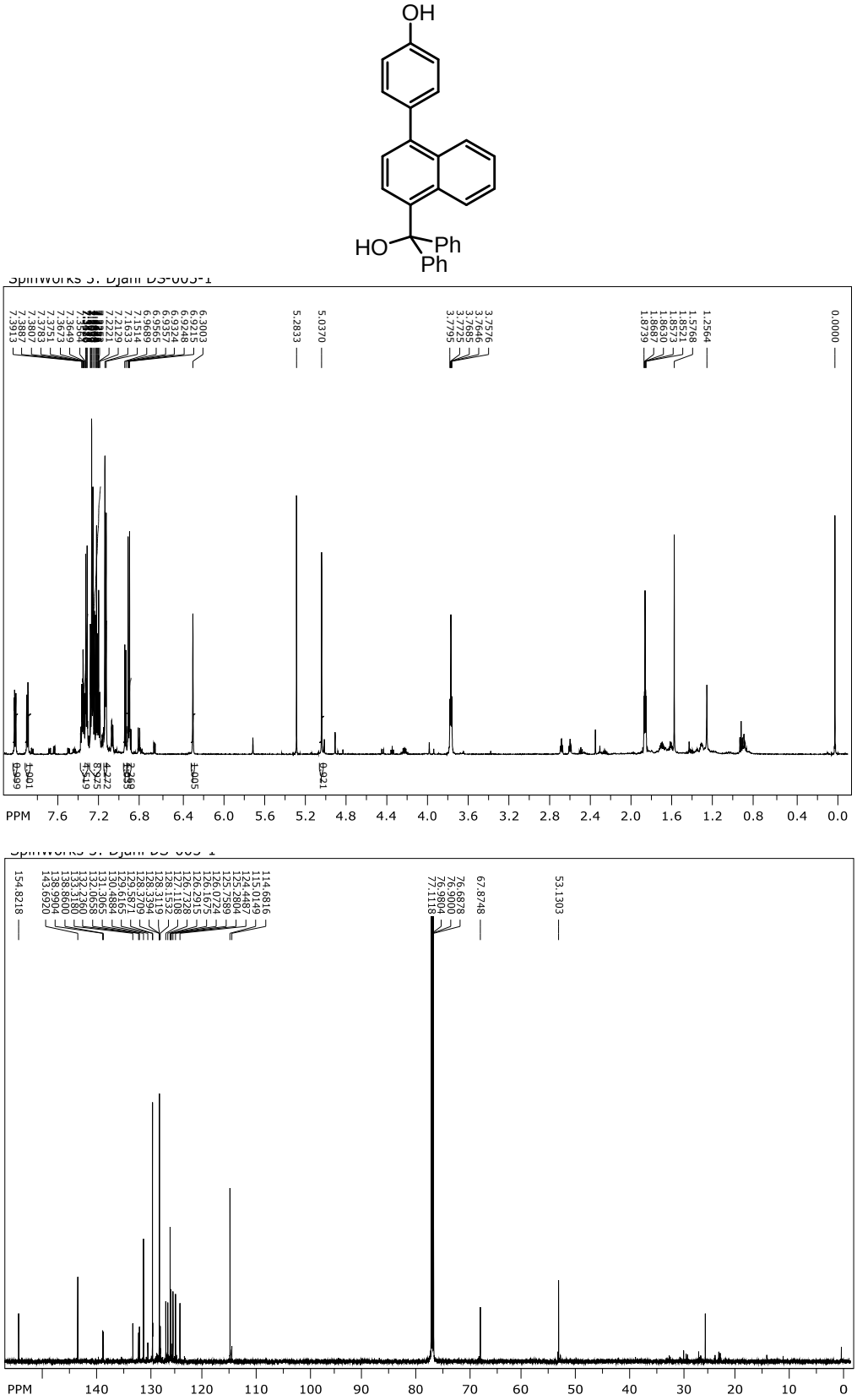
Prilog 32. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 4-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**8**).



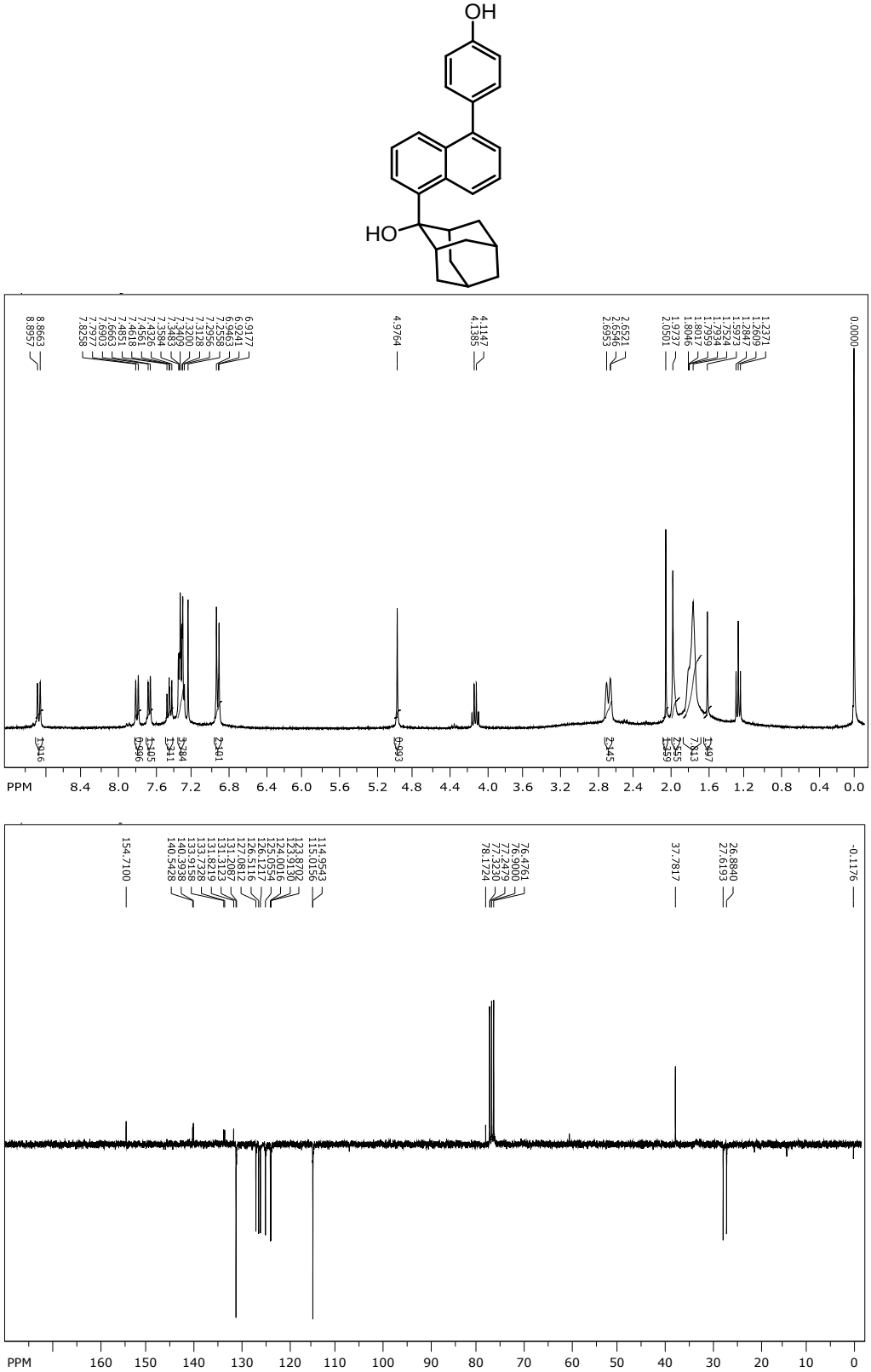




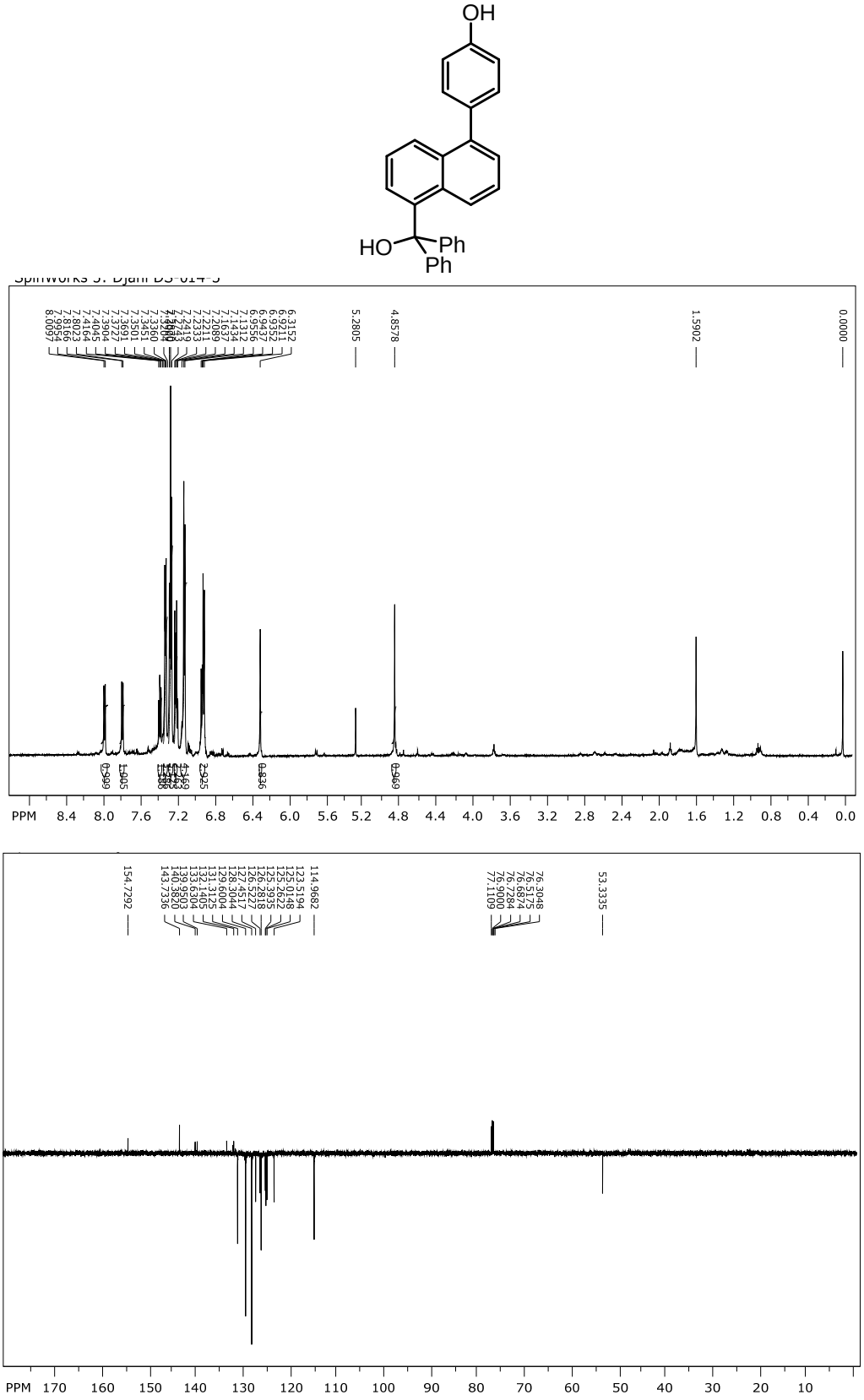
Prilog 33. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 4-(difenilhidroksimetil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**9**).



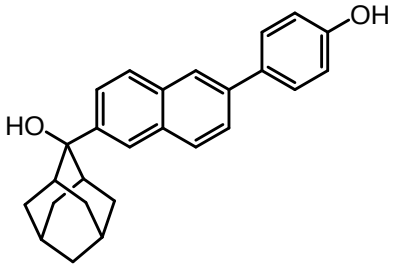
Prilog 34. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 5-(2-hidroksi-2-adamantil)-1-(4-hidroksifenil)naftalena (**10**).

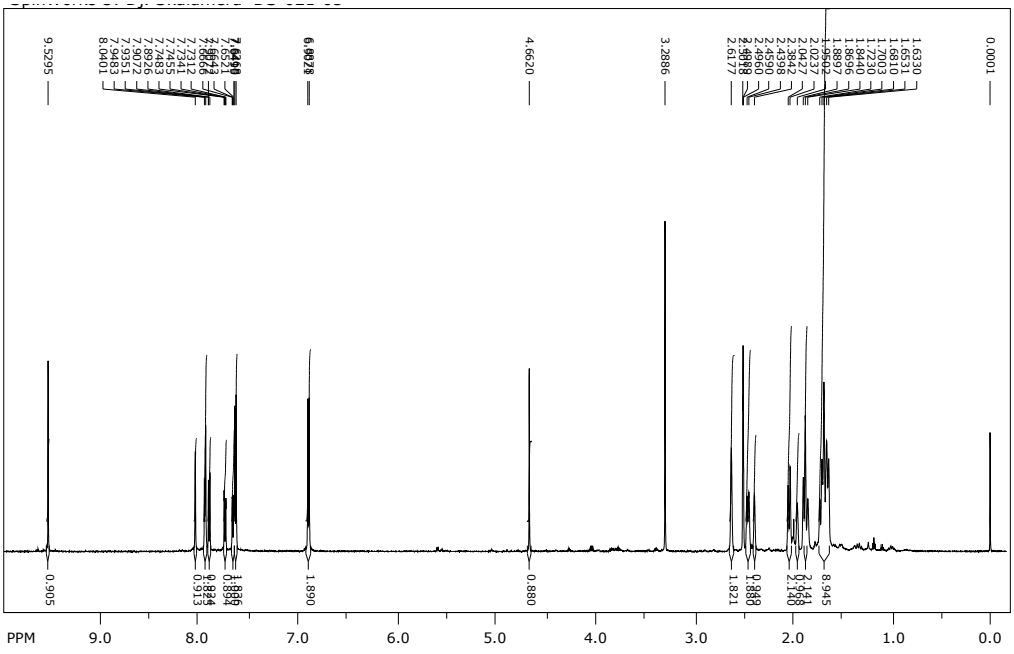


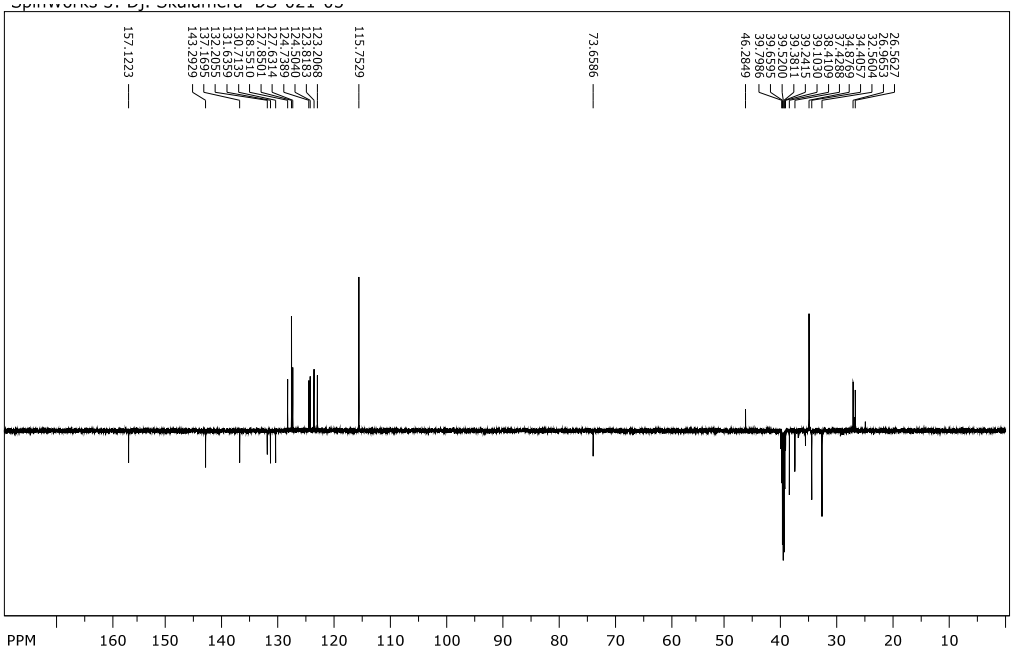
Prilog 35. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 1-(4-hidroksifenil)-5-(difenilhidroksimetil)naftalena (**11**).



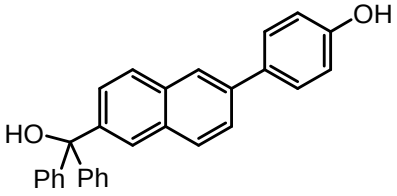
Prilog 36. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) i ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 6-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-(4-hidroksifenil)naftalena (**12**).

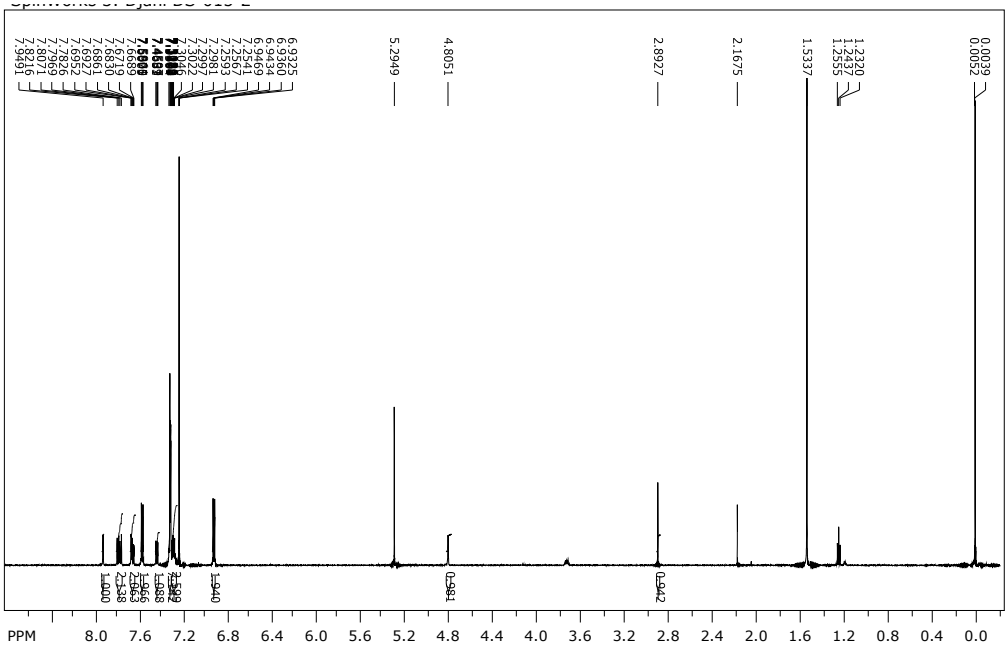


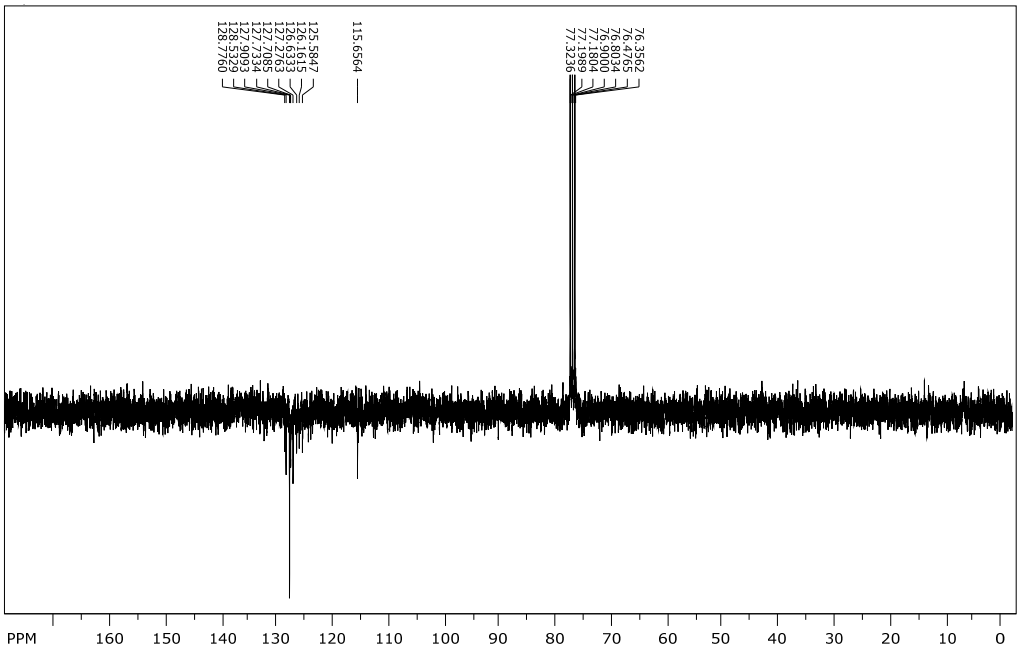




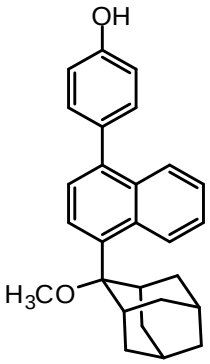
Prilog 37. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 6-(4-hidroksifenil)-2-(difenilhidroksimetil)naftalena (**13**).

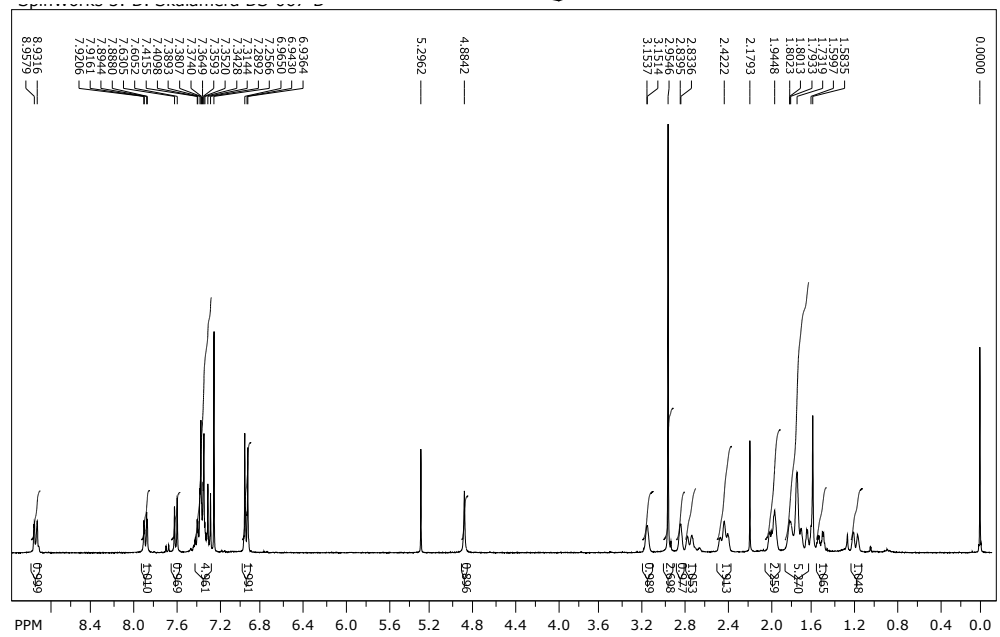


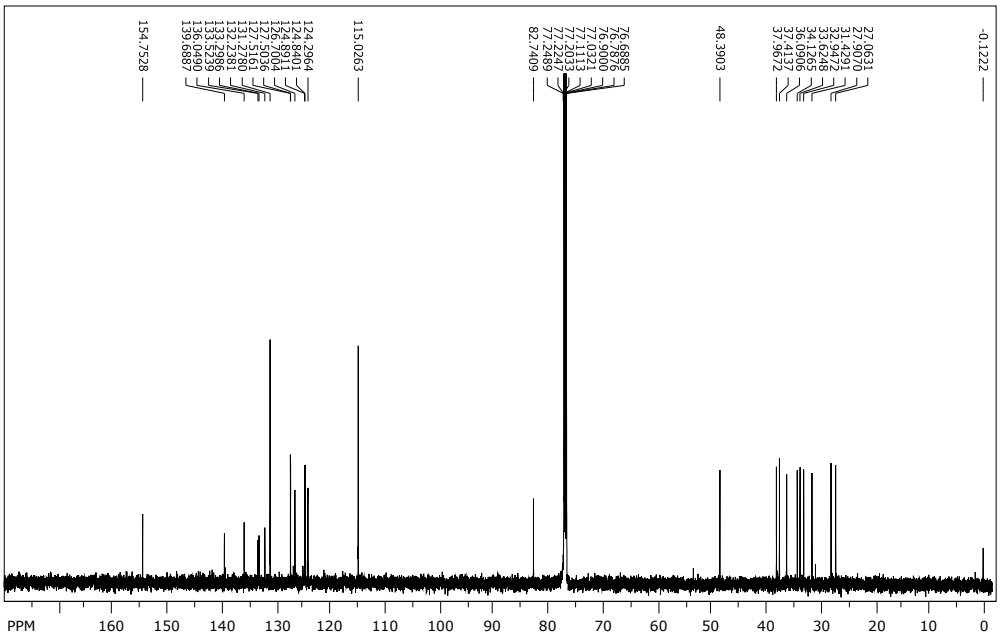




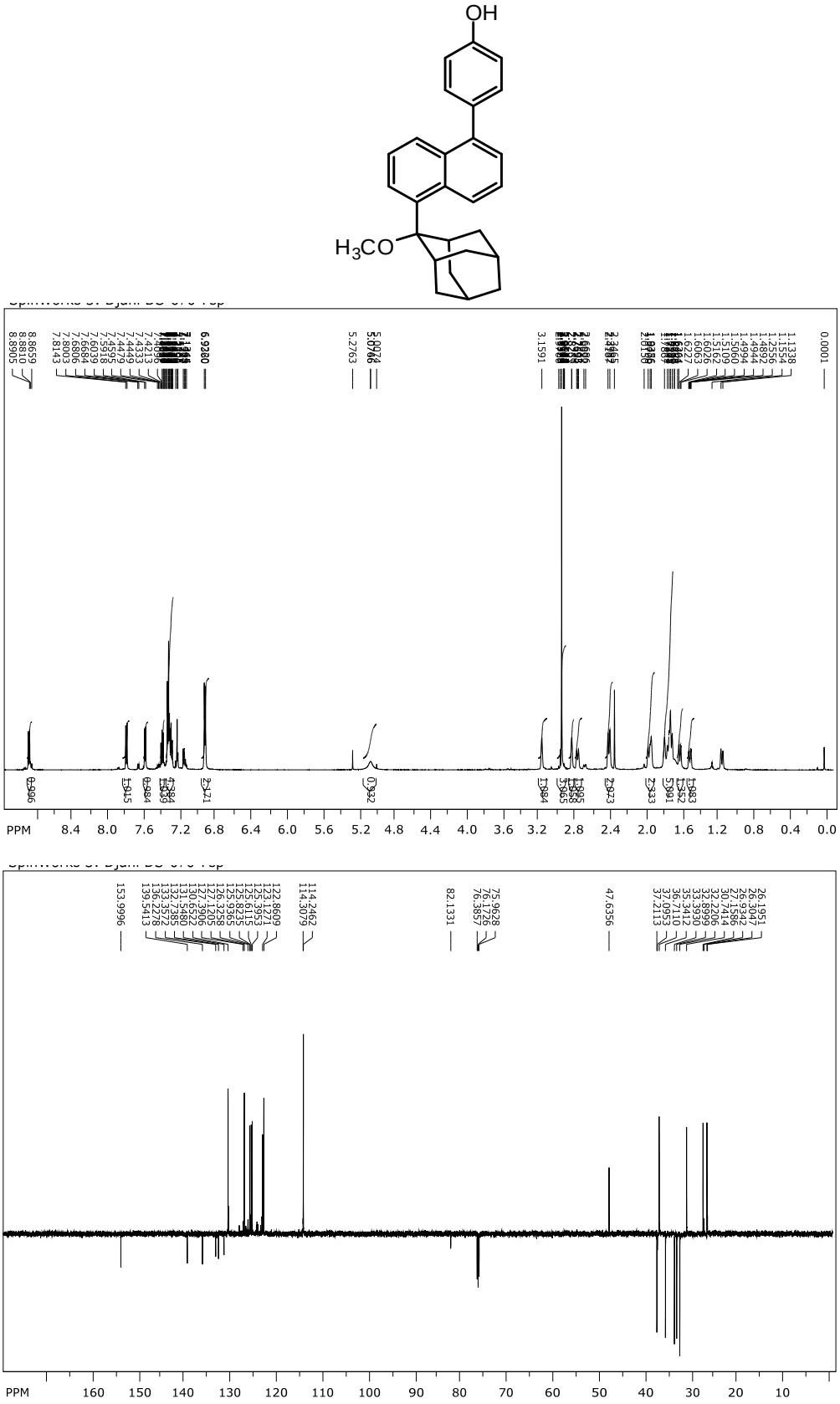
Prilog 38. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 1-(4-hidroksifenil)-4-(2-metoksi-2-adamantil)naftalena (**56**).



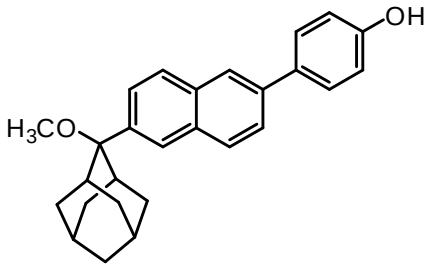


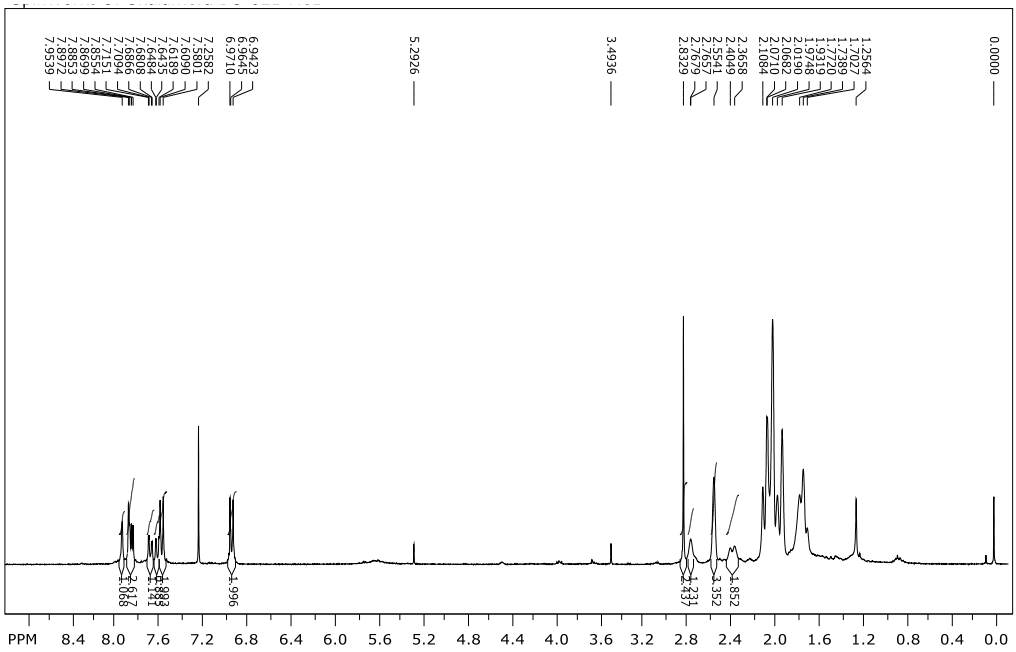


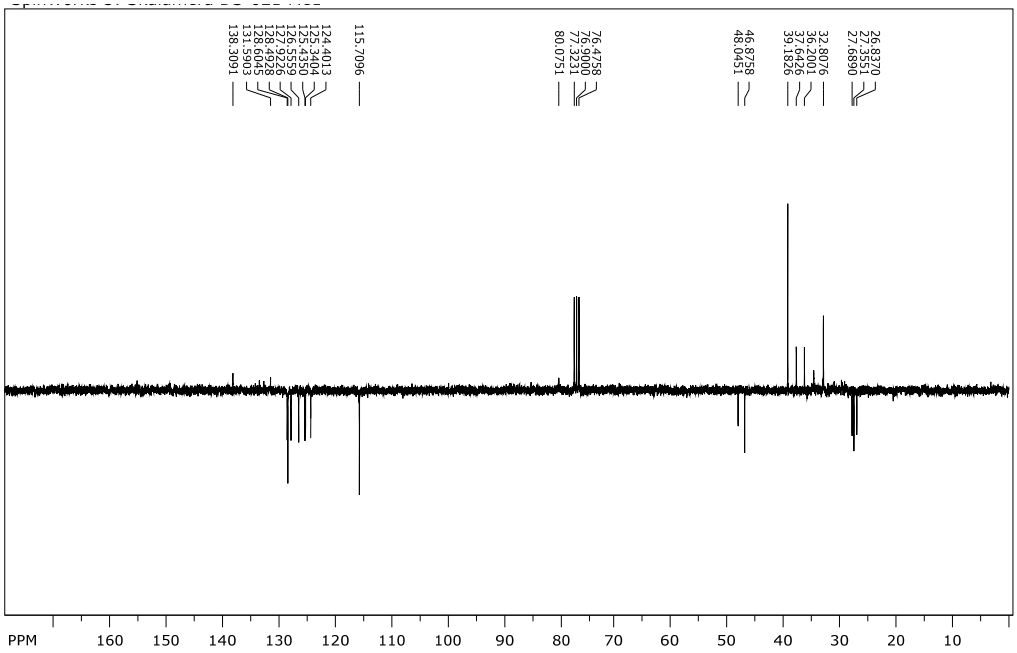
Prilog 39. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 1-(4-hidroksifenil)-5-(2-metoksi-2-adamantil) naftalena (**57**).



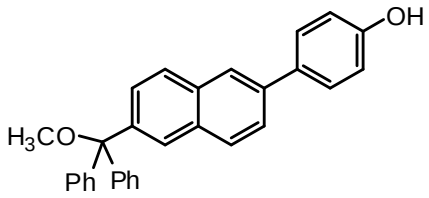
Prilog 40. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 6-(4-hidroksifenil)-2-(2-metoksi-2-adamantil)naftalena (**58**).

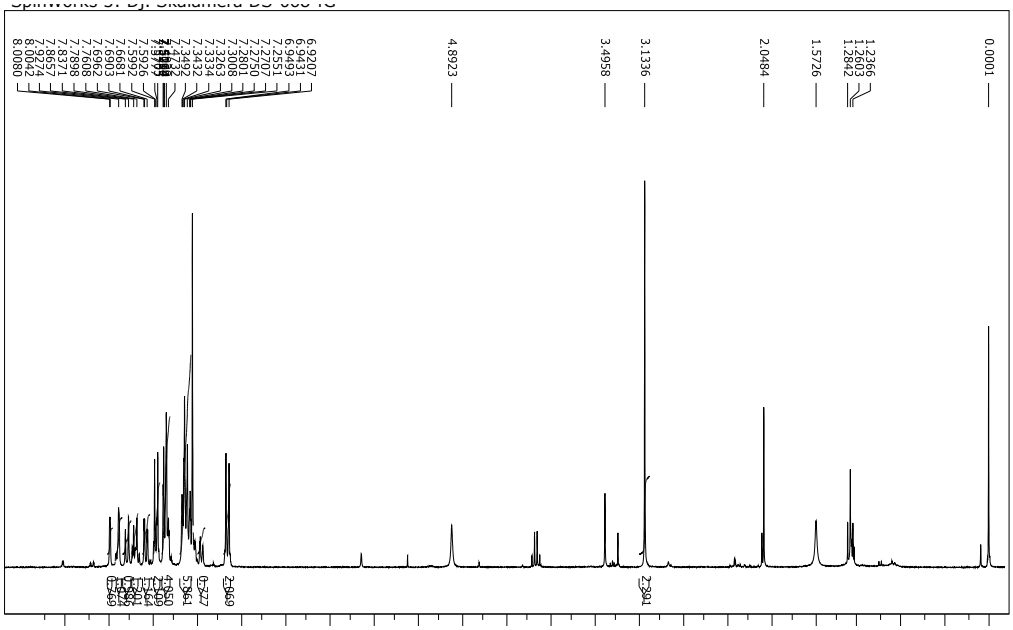


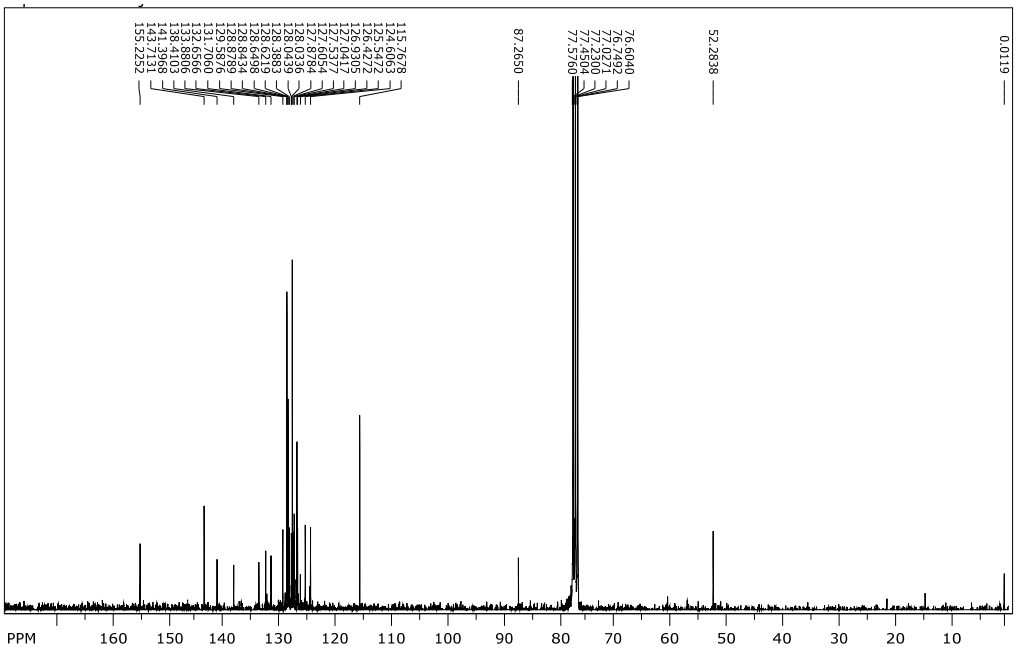




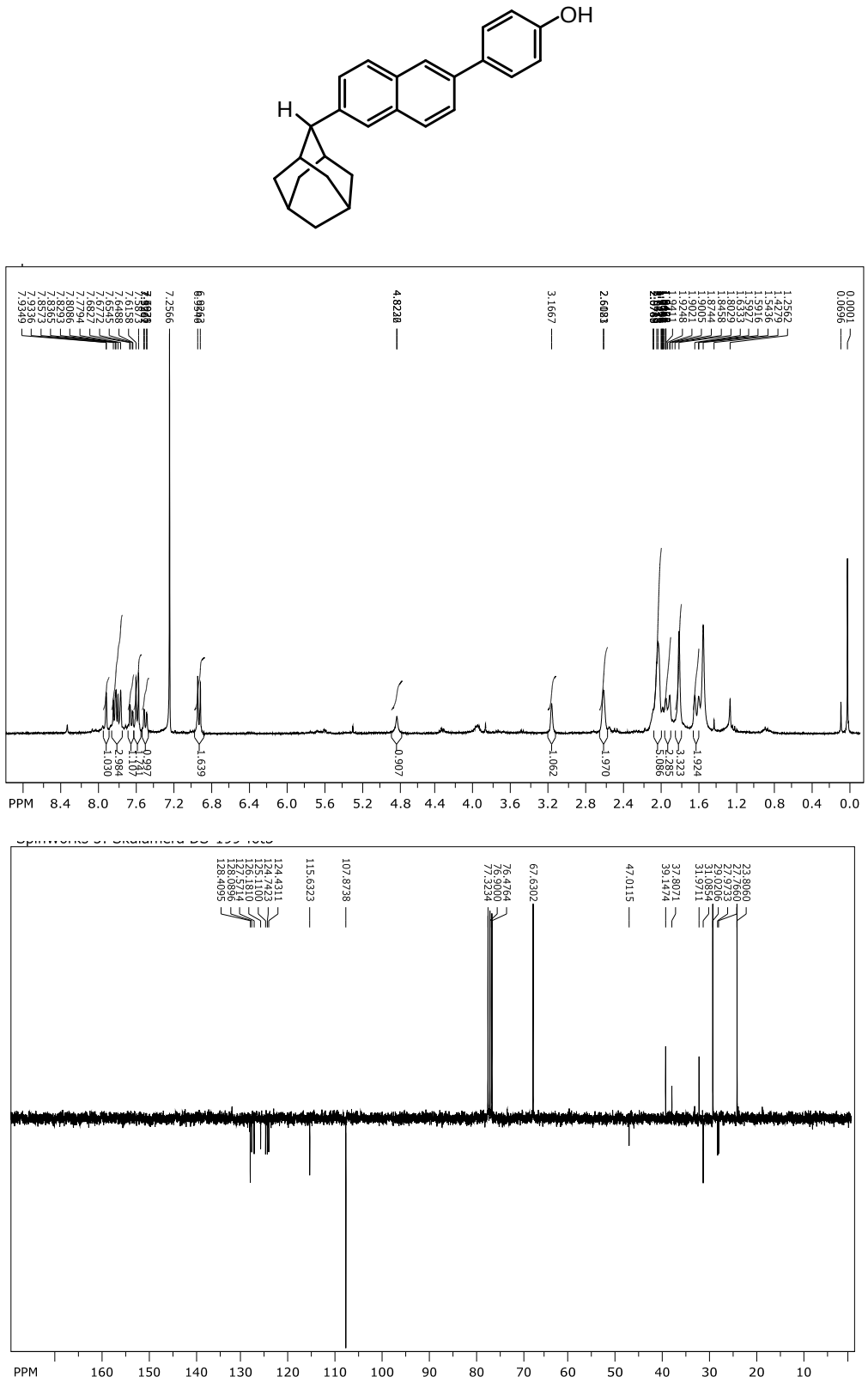
Prilog 41. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 6-(difenilhidroksimetil)-2-(4-hidroksifenil)naftalena (**59**).



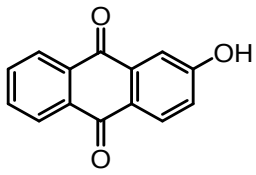


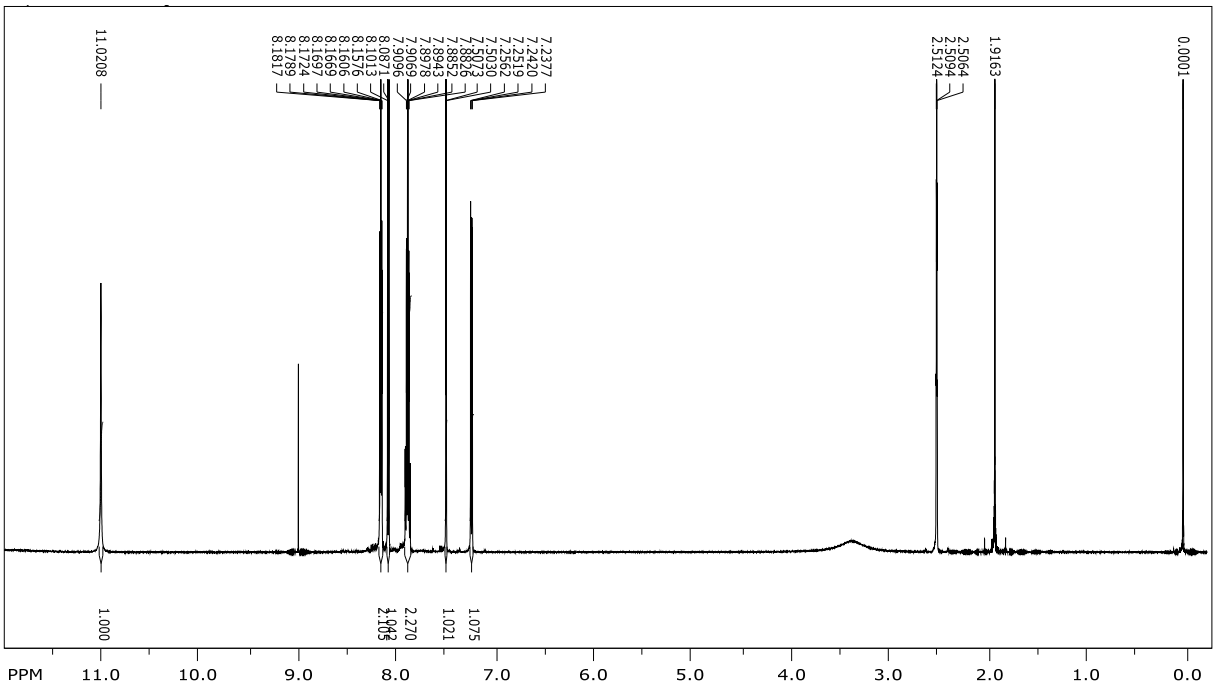


Prilog 42. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 2-adamantil-6-(4-hidroksifenil)naftalena (**60**).

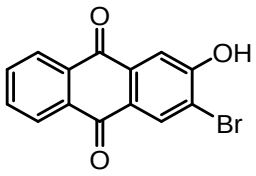


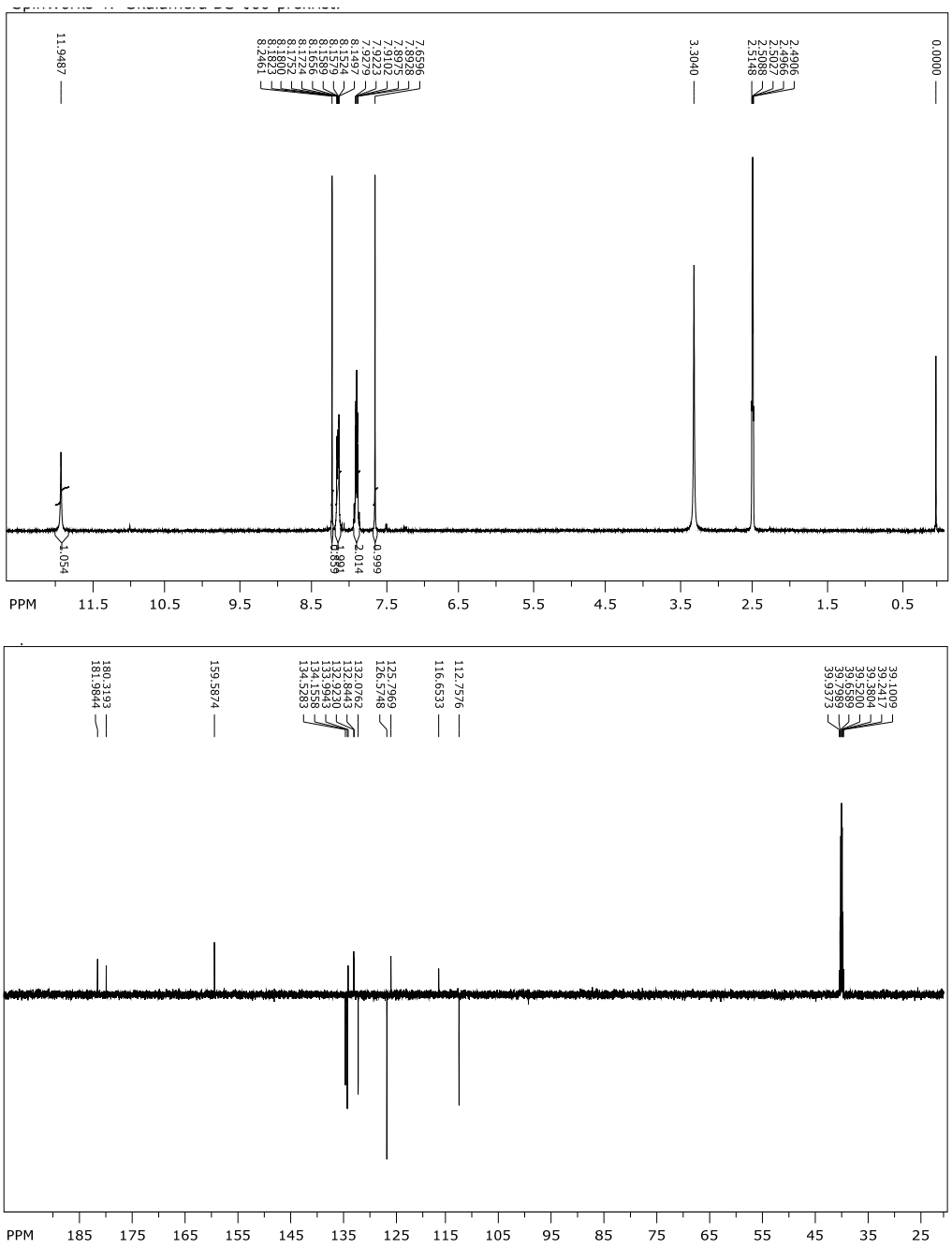
Prilog 43. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) spektar (δ/ppm) 2-hidroksiantrakinona (**65**).



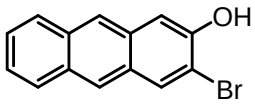


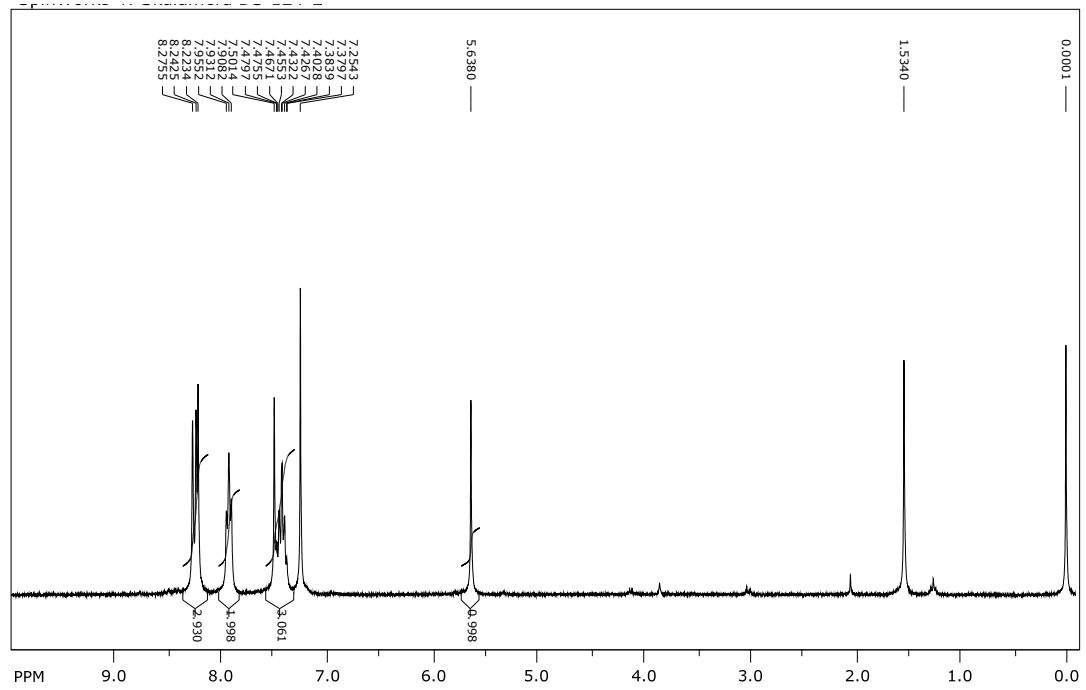
Prilog 44. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) i ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 3-brom-2-hidroksiantrakinona (**66**)

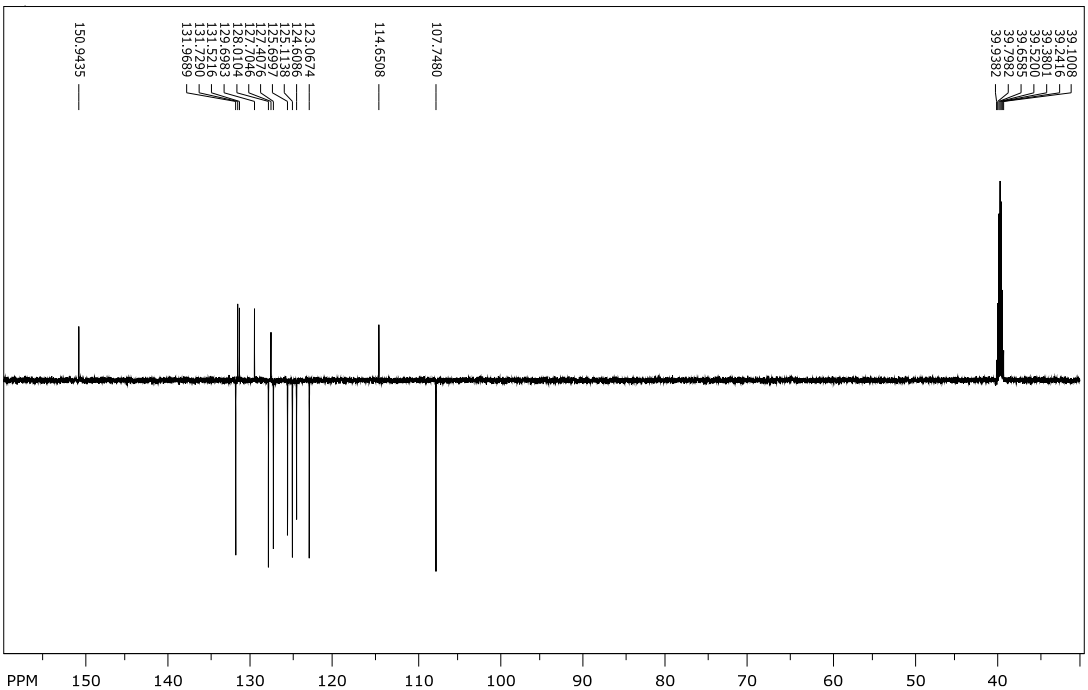




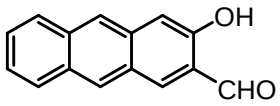
Prilog 45. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 3-brom-2-antrola (**70**)

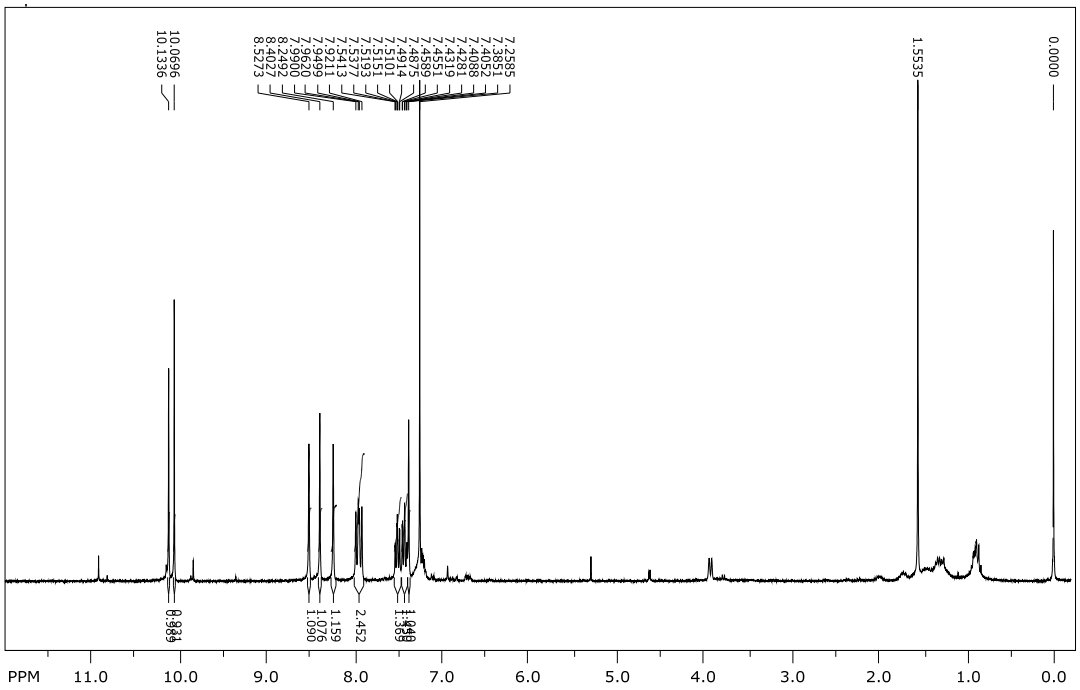


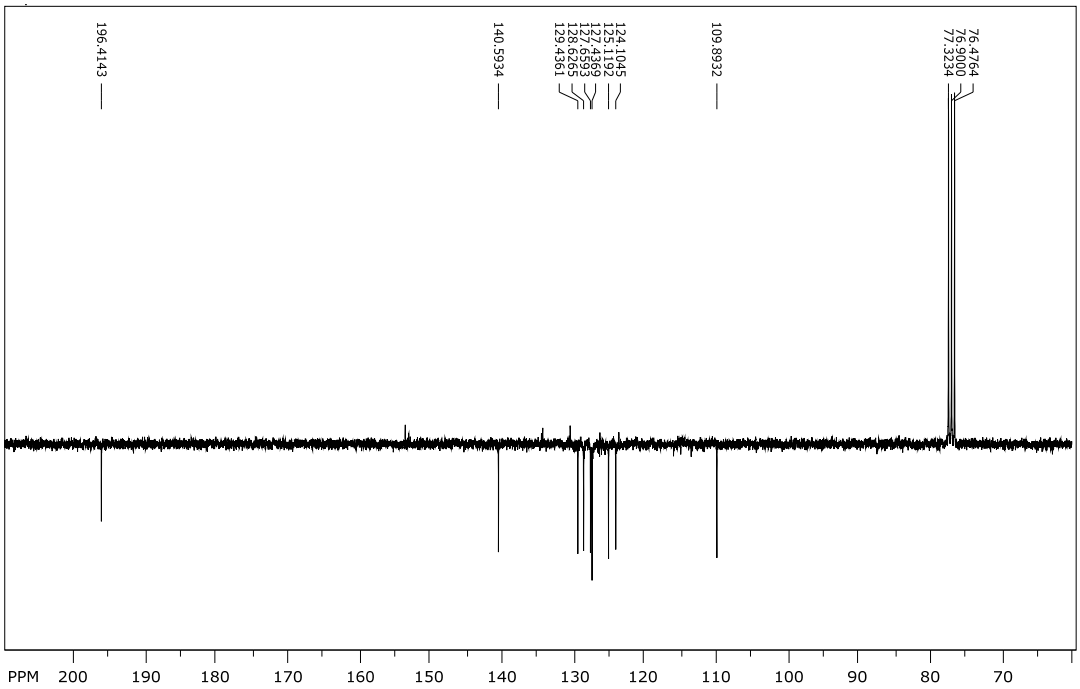




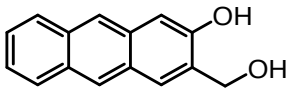
Prilog 46. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 3-hidroksiantracen-2-karbaldehida (**62**)

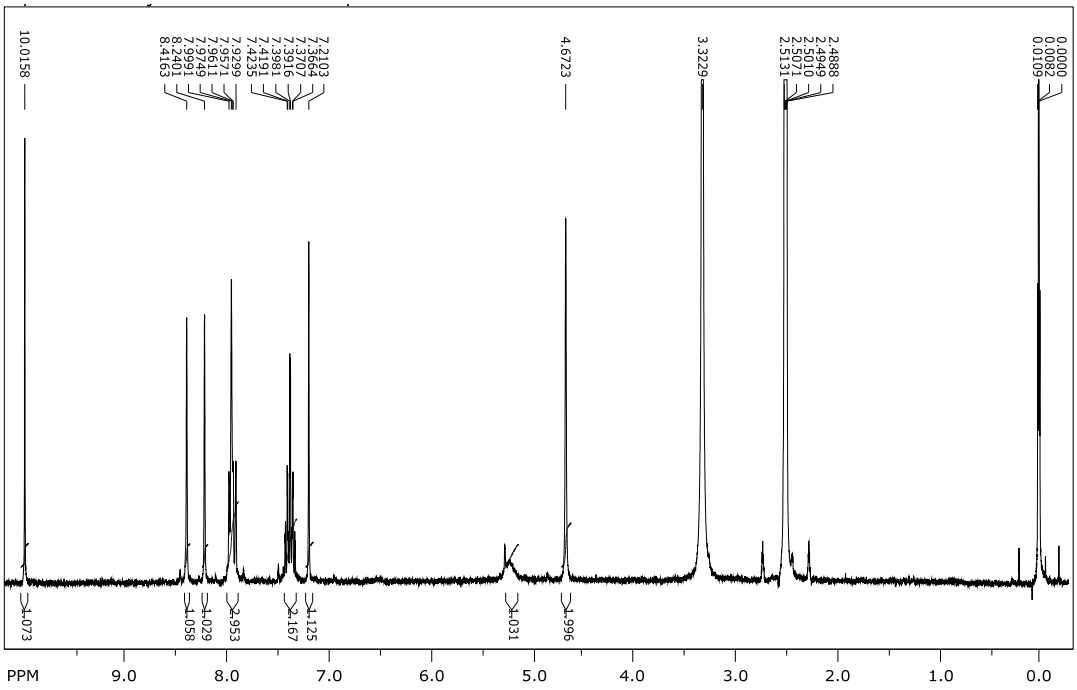


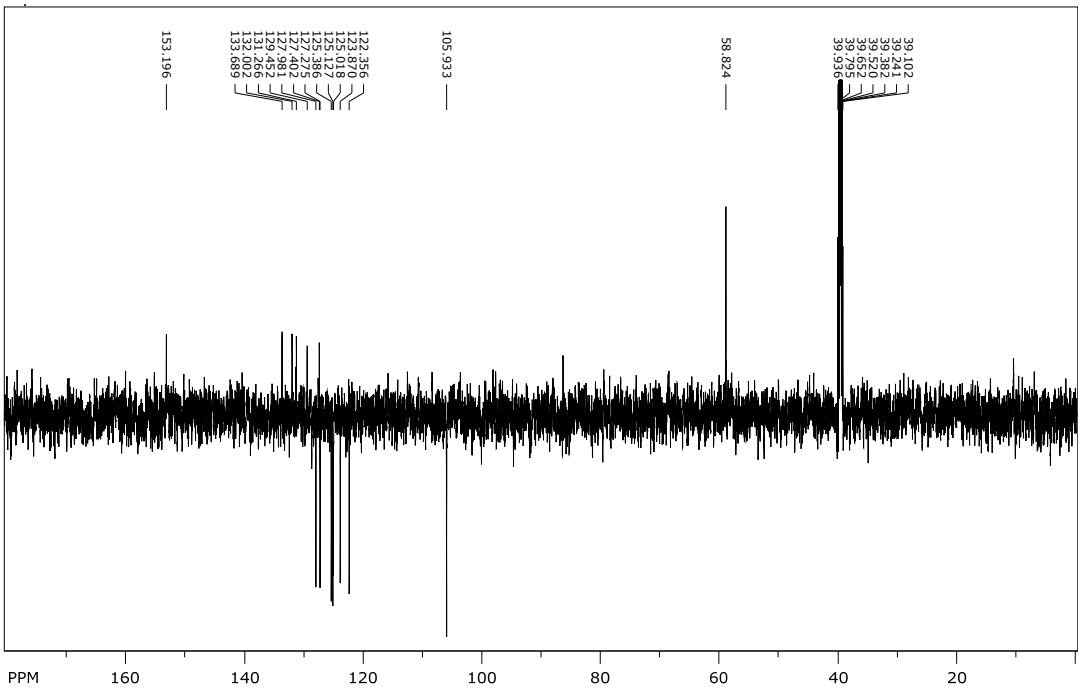




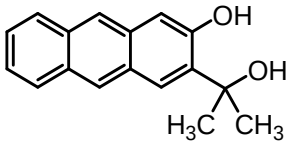
Prilog 47. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 3-hidroksimetil-2-antrola (**14**)

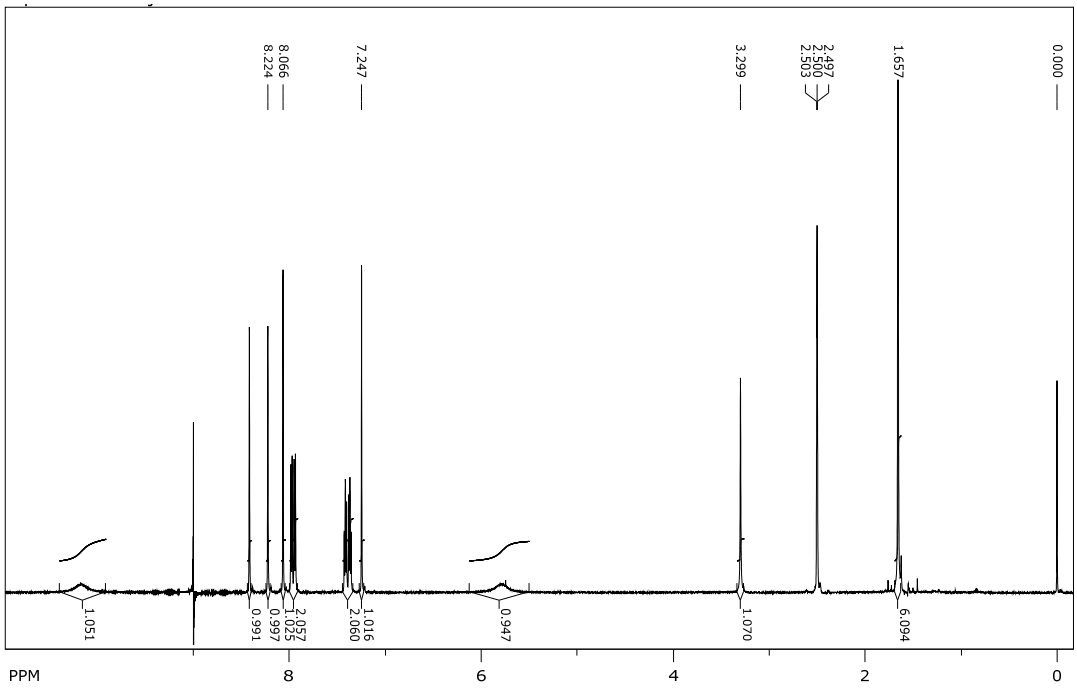


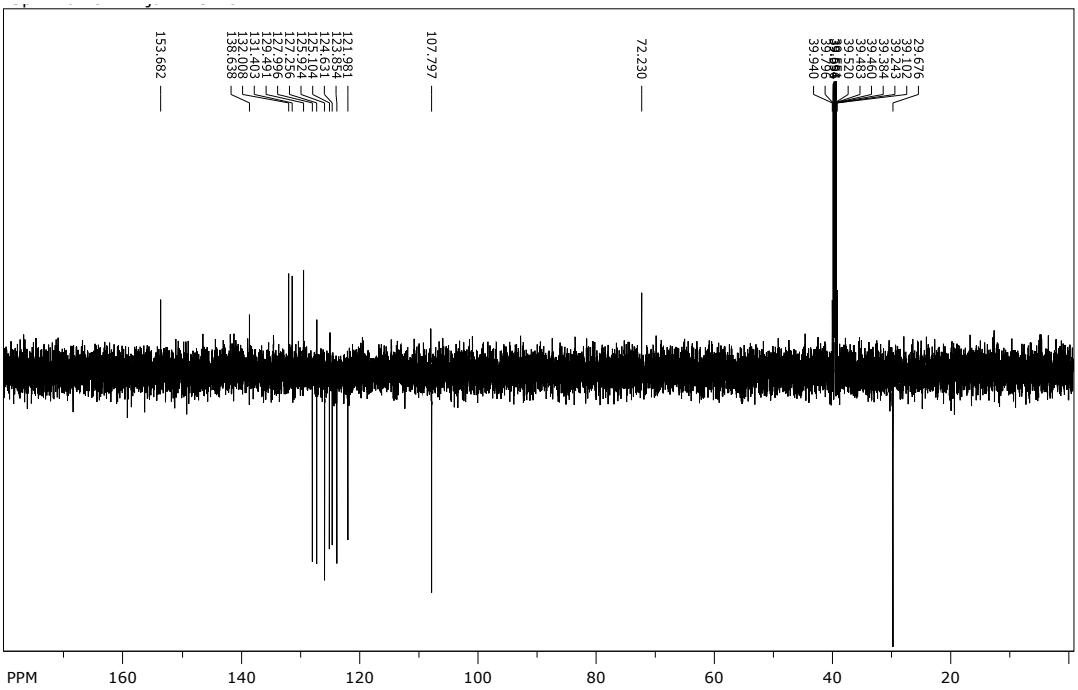




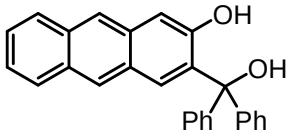
Prilog 48. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) i ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 3-(1-hidroksi-1-metiletil)-2-antrola (**15**)

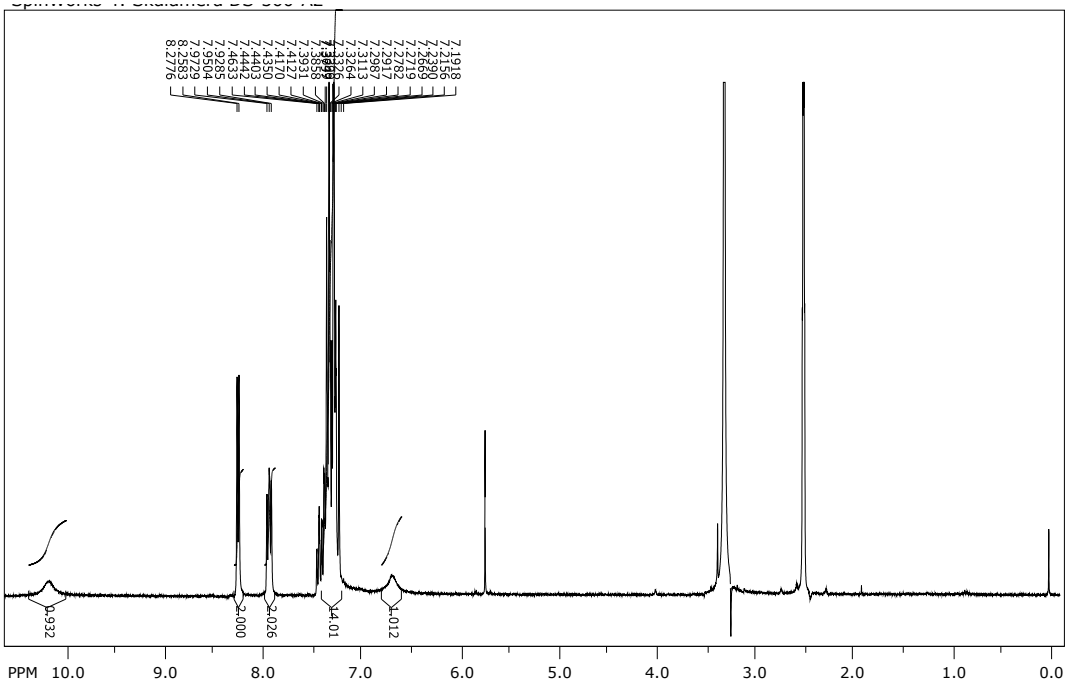


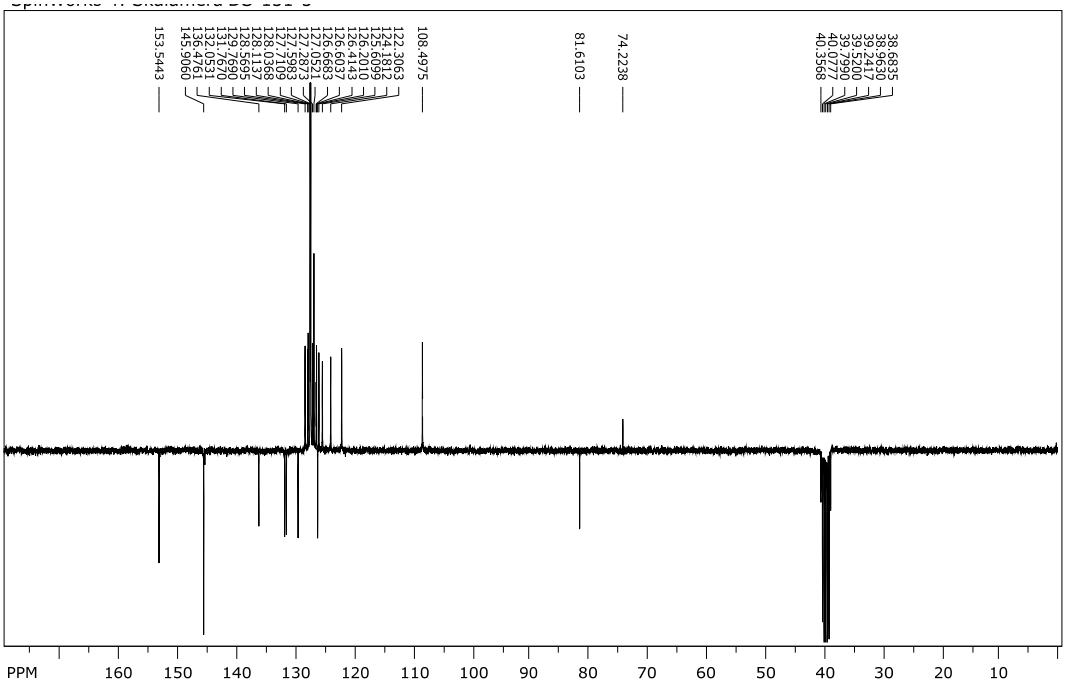




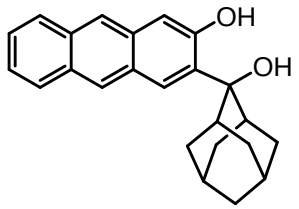
Prilog 49. ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) i ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 3-(difenilhidroksimetil)-2-antrola (**16**)

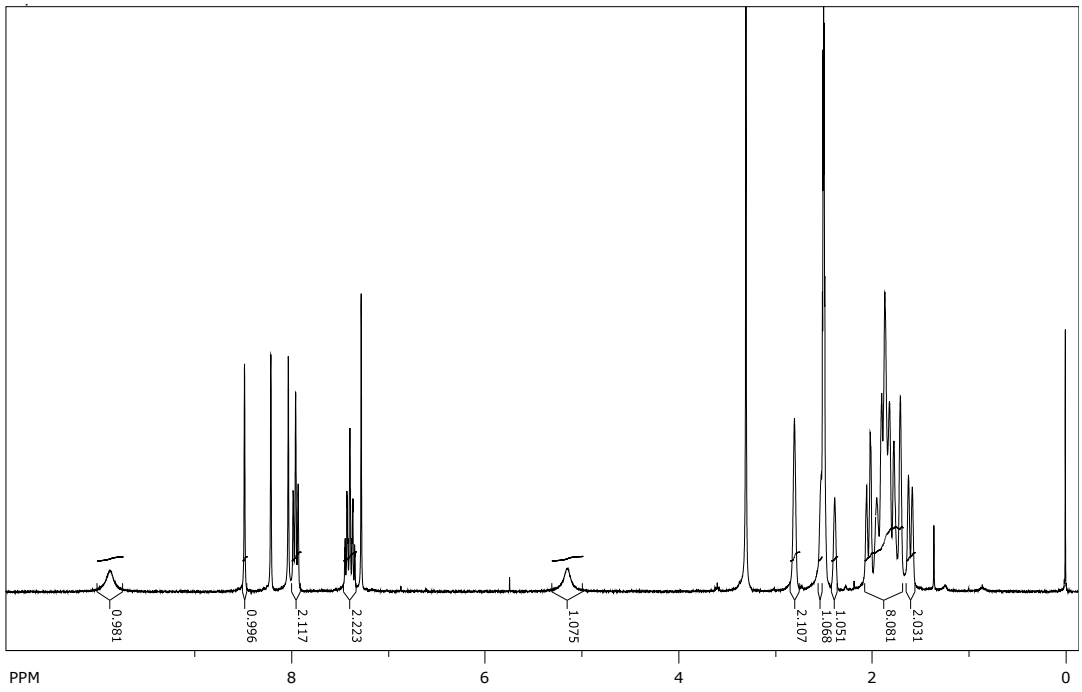


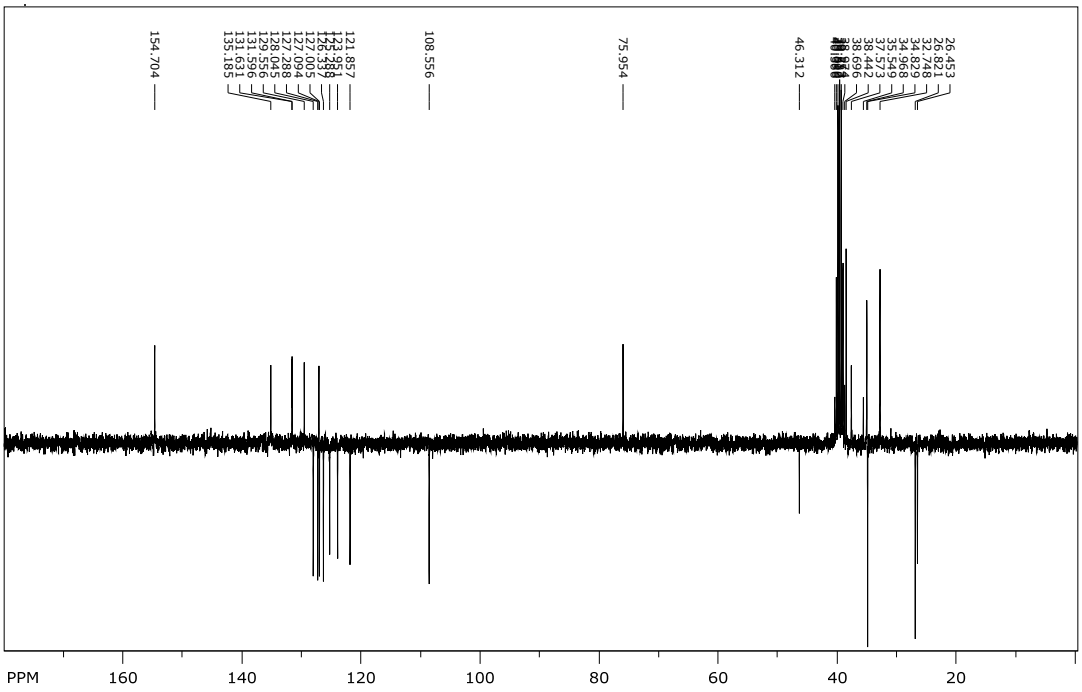




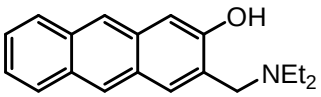
Prilog 50. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) i ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 3-(2-hidroksi-2-adamantil)-2-antrola (**17**)

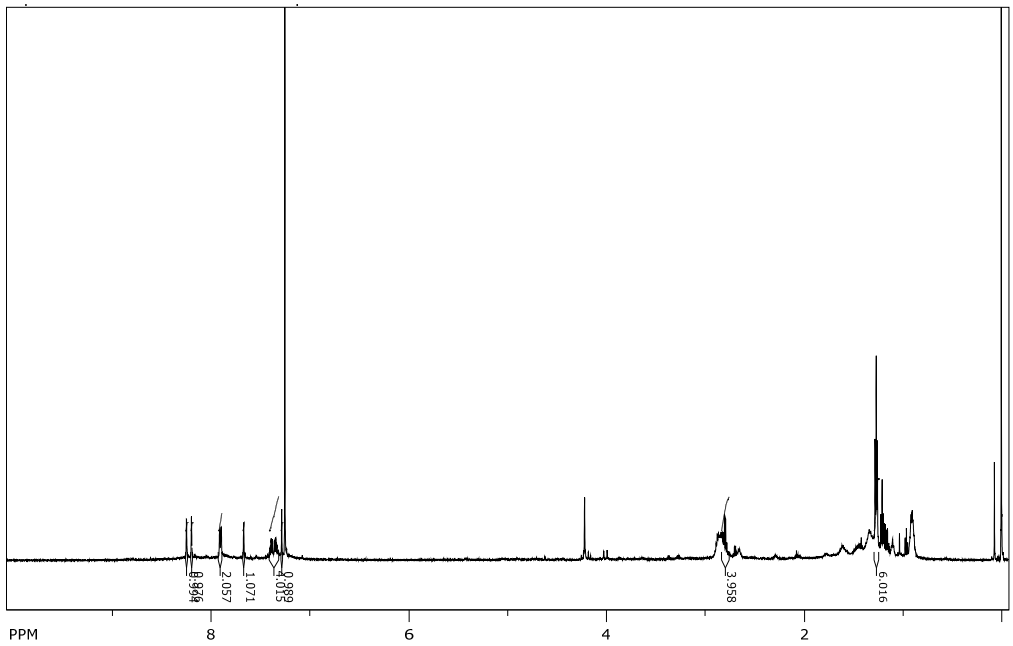


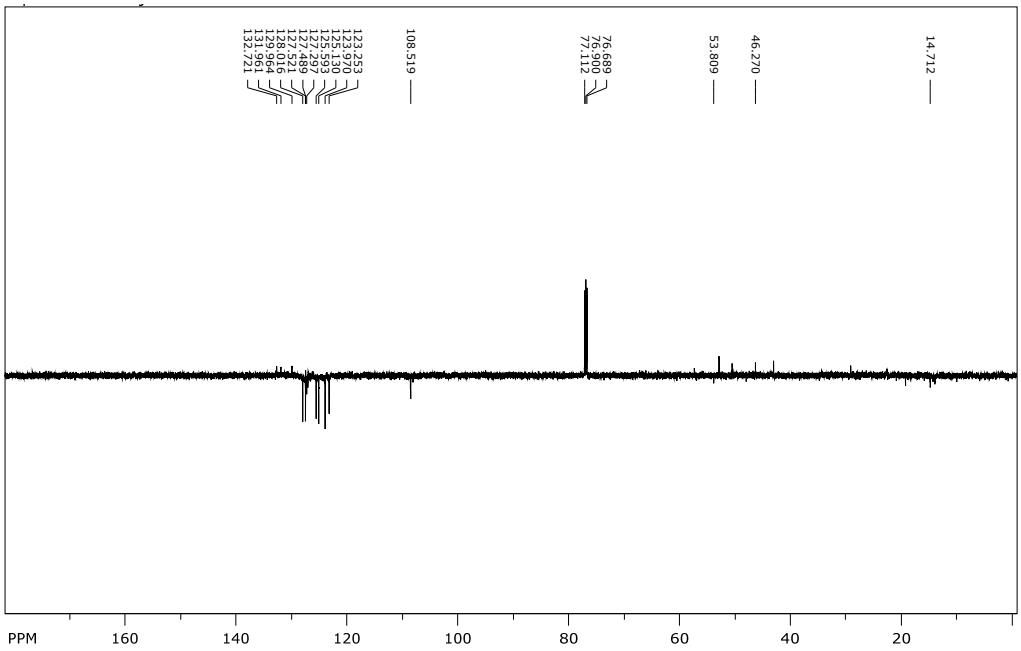




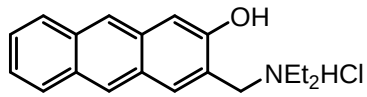
Prilog 51. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-[(dietilamino)metil]-2-antrola (**18**)

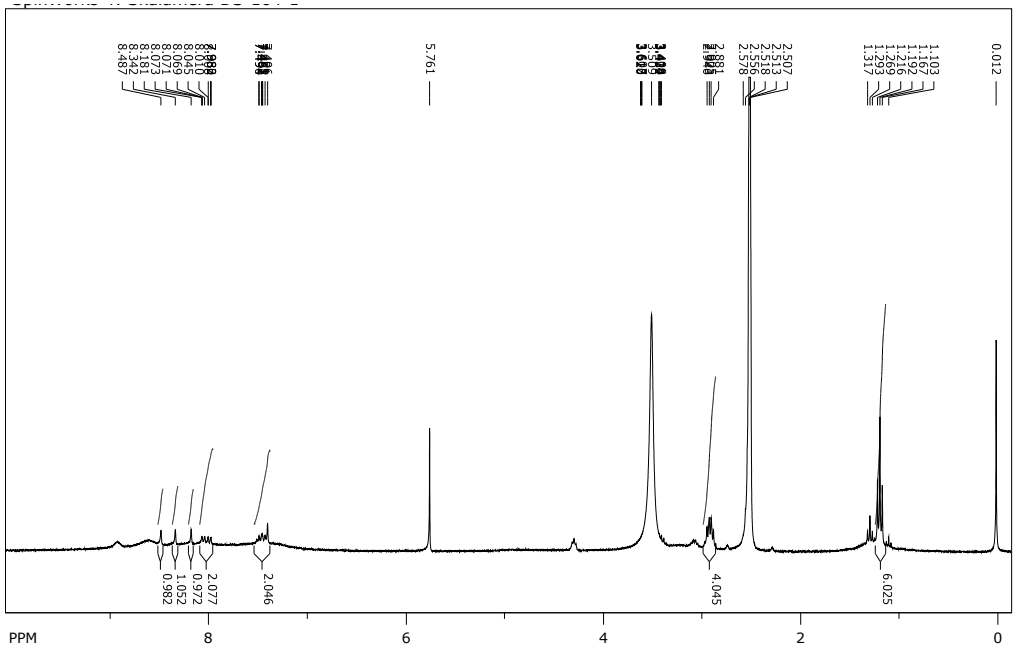


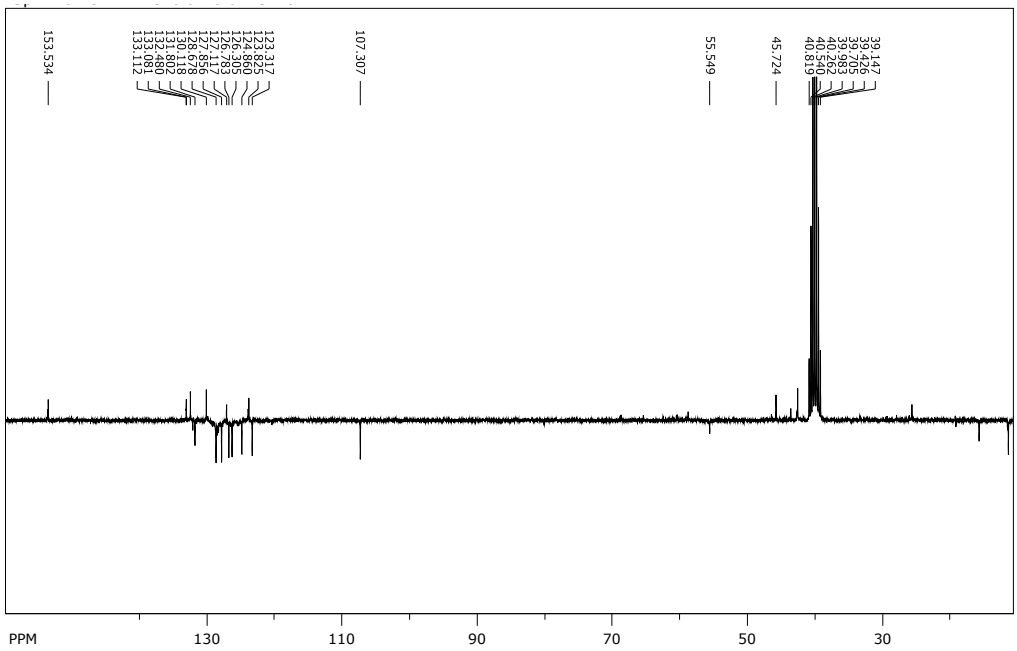




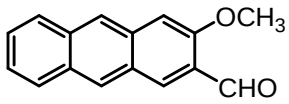
Prilog 52. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) i ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 3-[(dietilamino)metil]-2-antrol-hidroklorida (**19**)

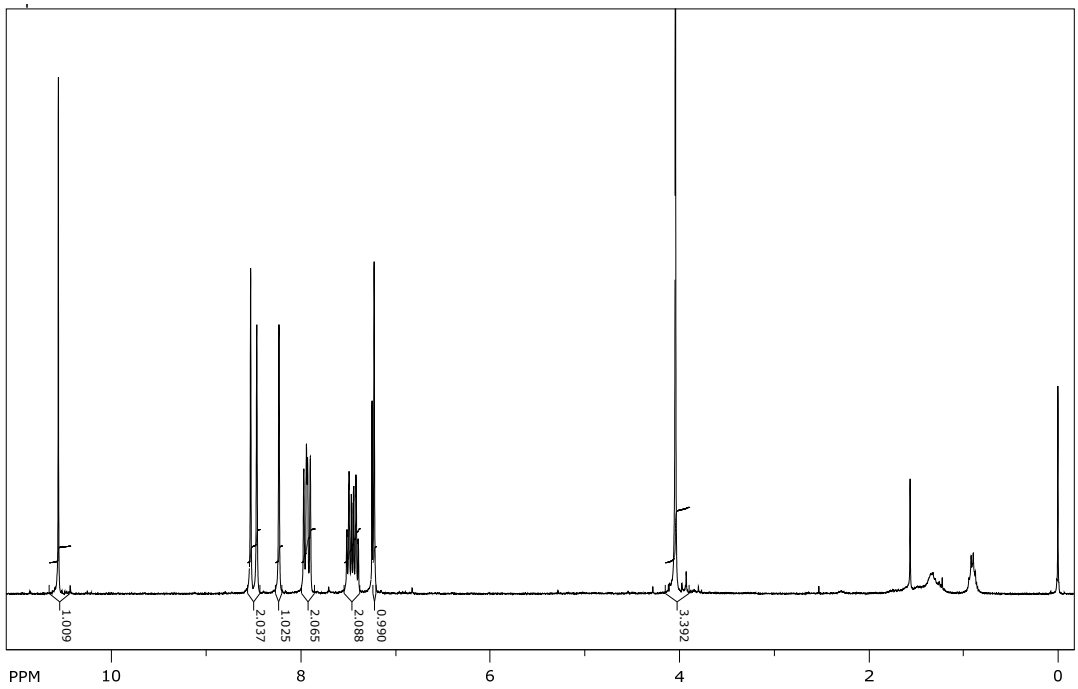


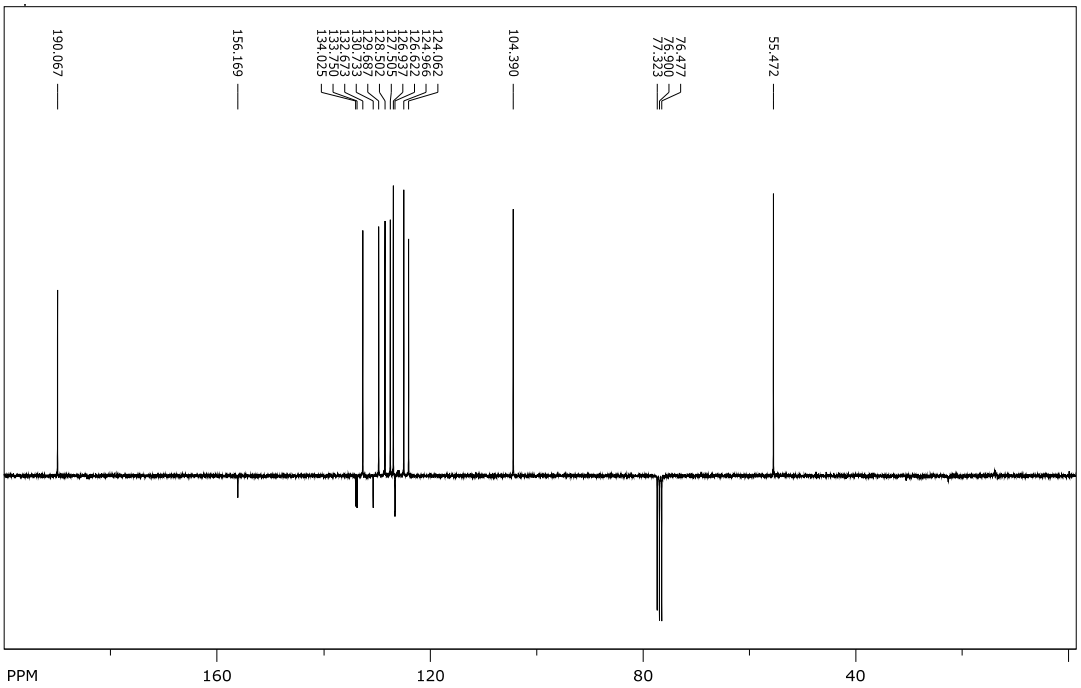




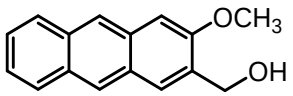
Prilog 53. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-metoksiantracen-2-karbaldehida (**62Me**)

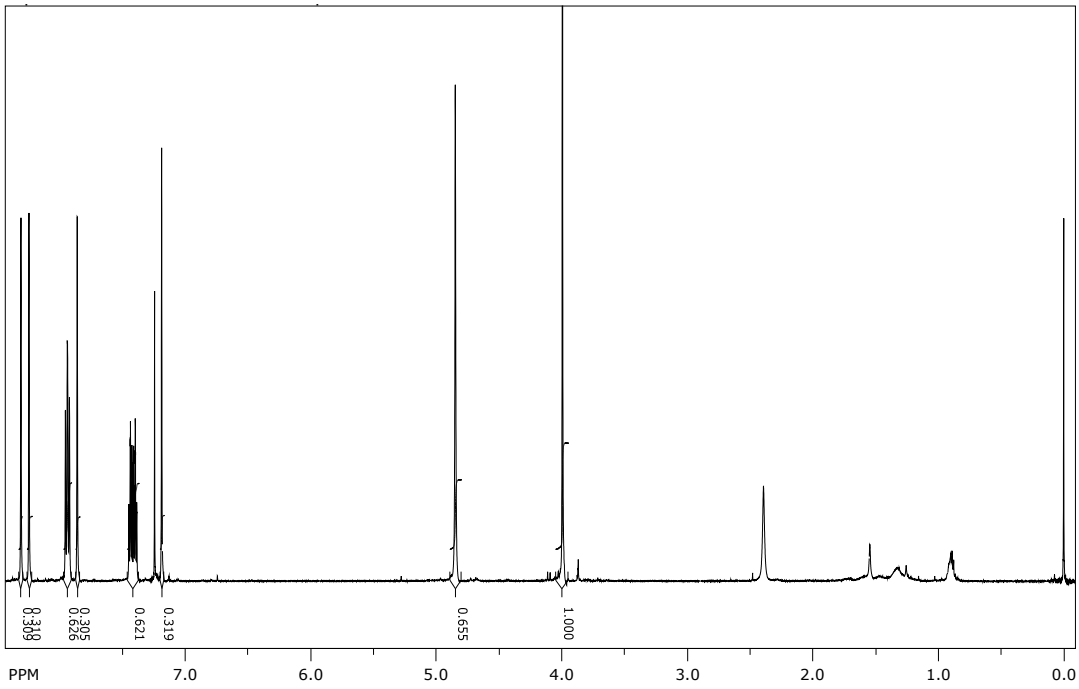


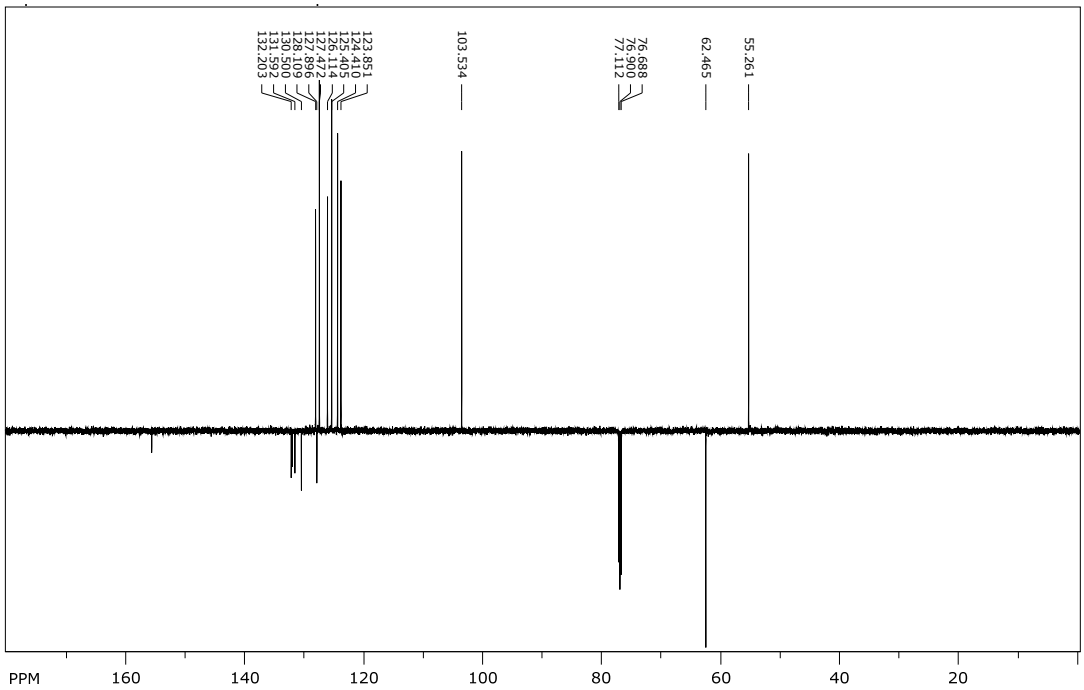




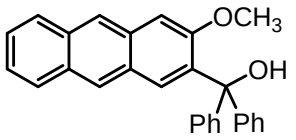
Prilog 54. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-hidroksimetil-2-metoksiantracena (**93**)

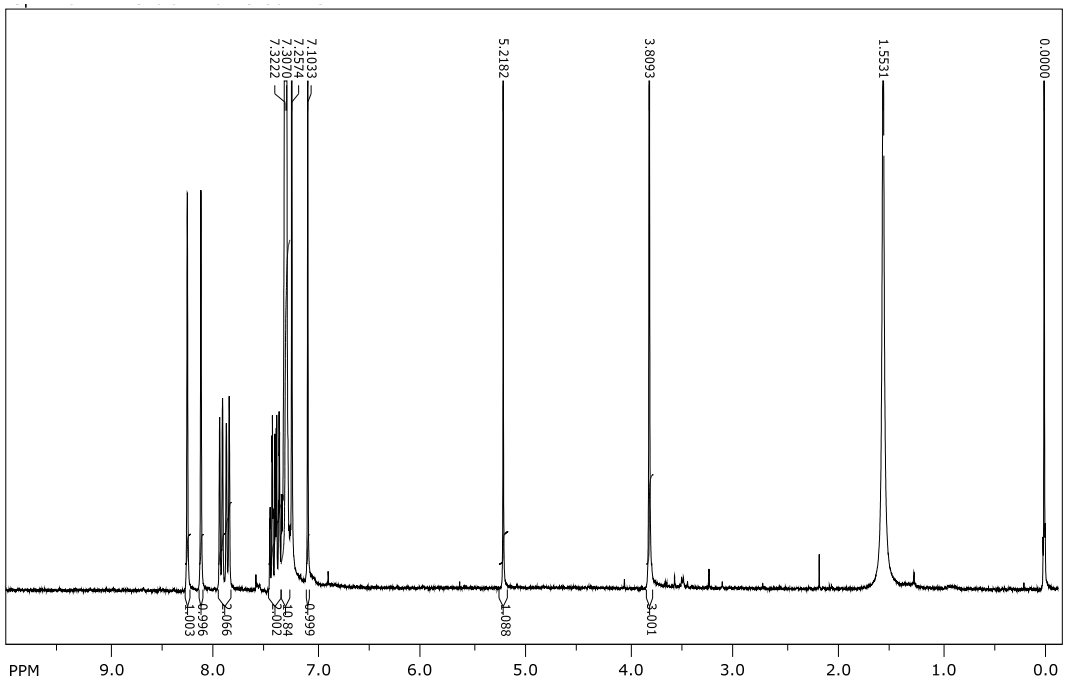


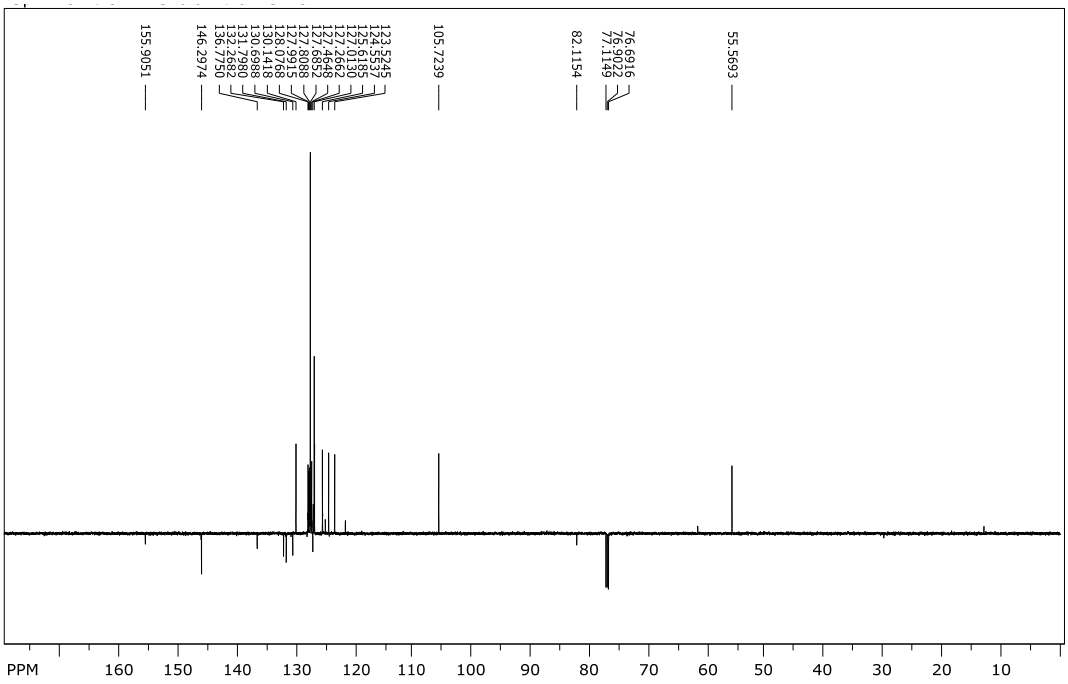




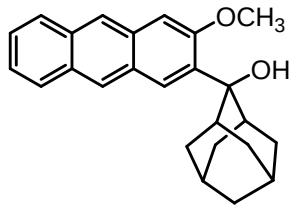
Prilog 55. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-(difenilmetil)-2-metoksiantracena (**94**).

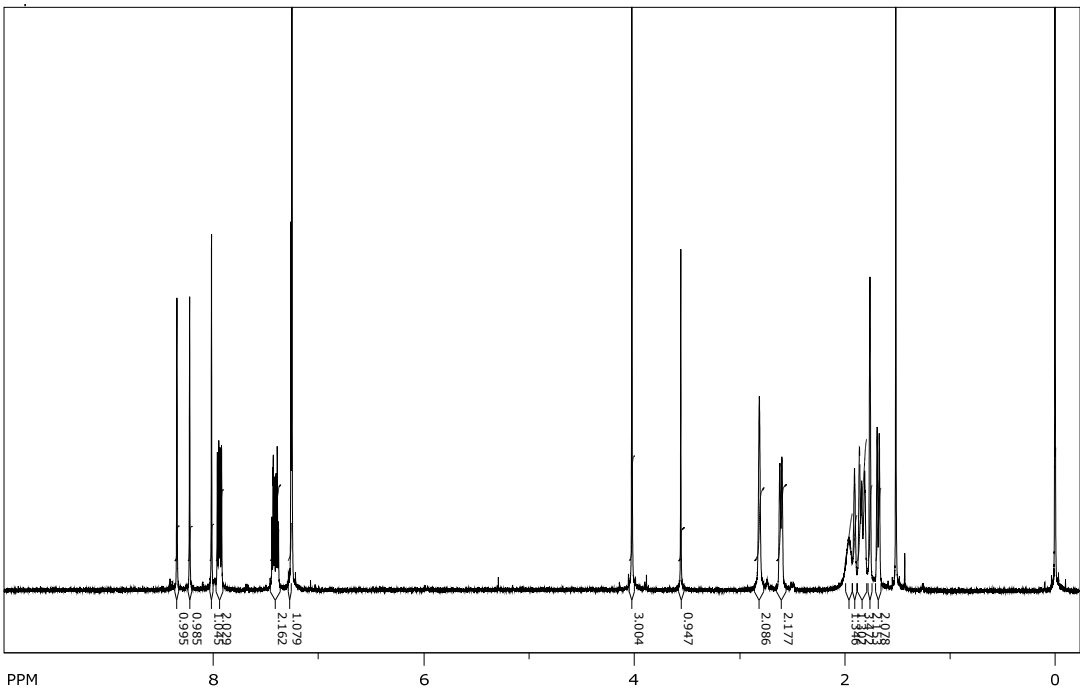




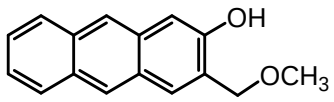


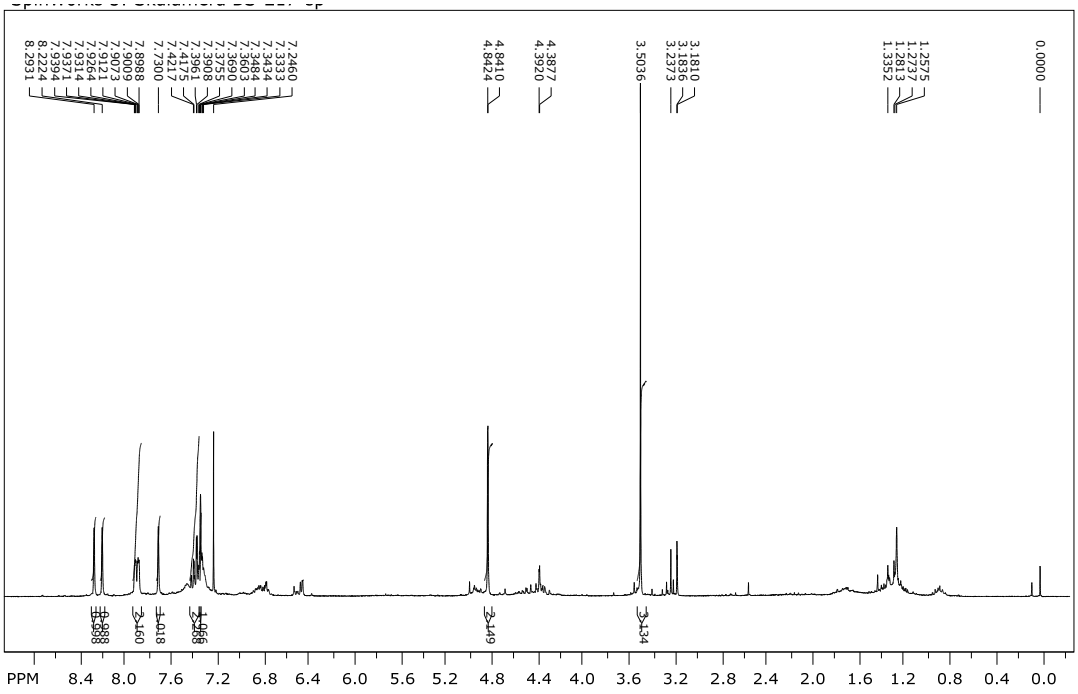
Prilog 56. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar (δ/ppm)
3-(2-hidroksiadamantantan-2-il)-2-metoksiantracena (**95**).

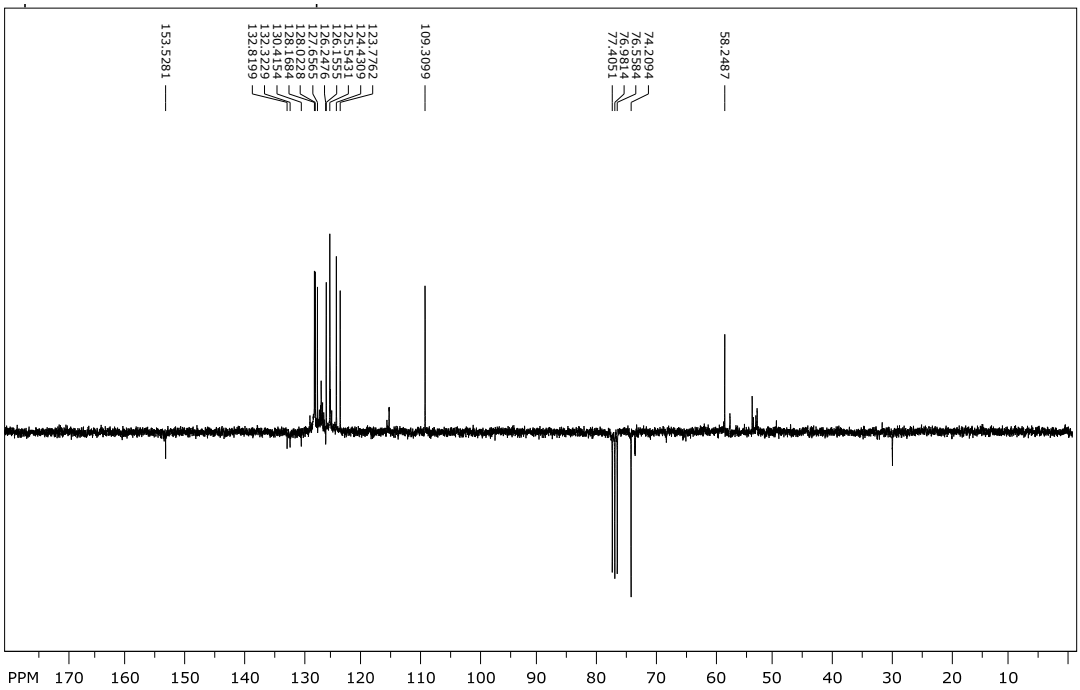




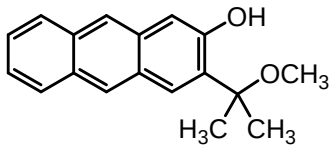
Prilog 57. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-metoksimetil-2-antrola (**71**)

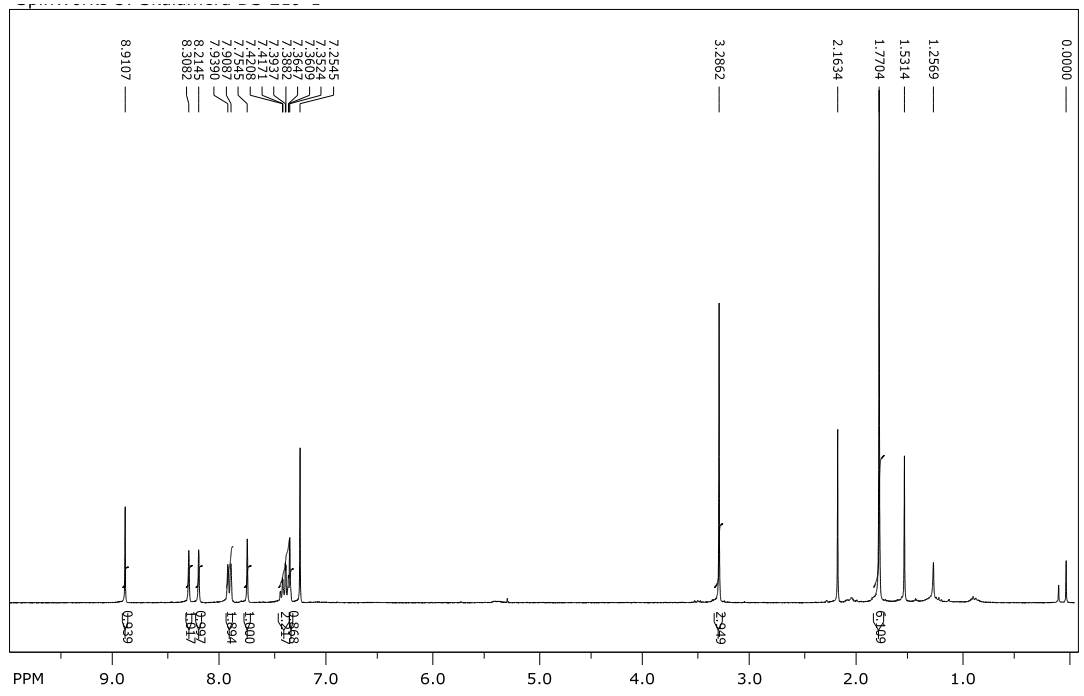


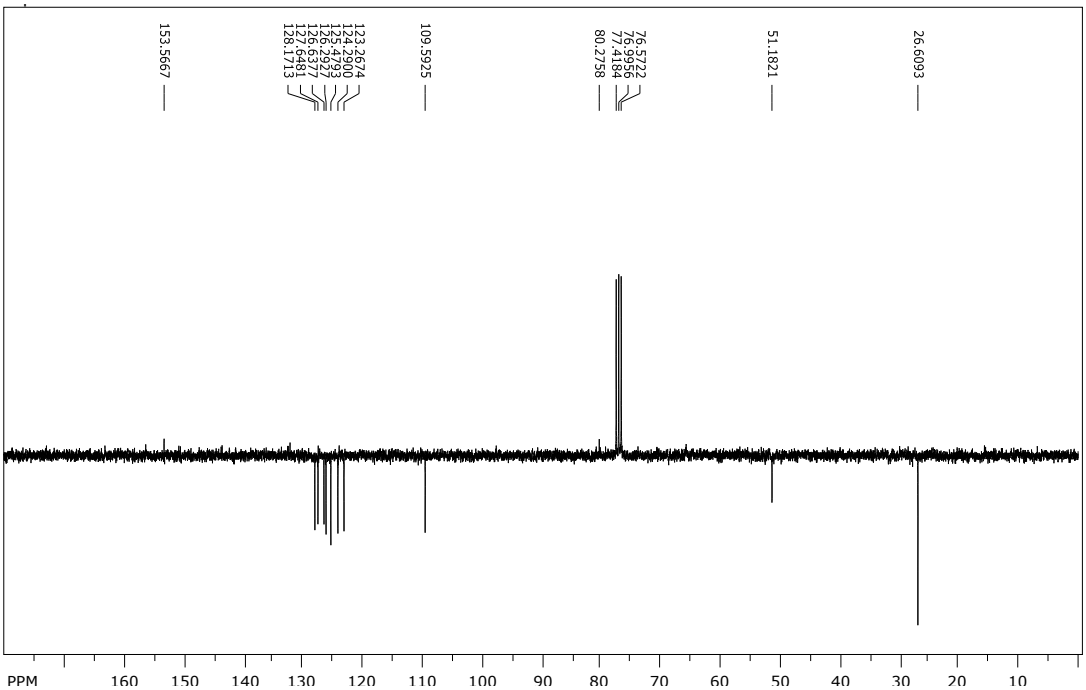




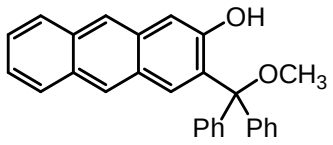
Prilog 58. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-(1-metil-1-metoksietil)-2-antrola (**72**)

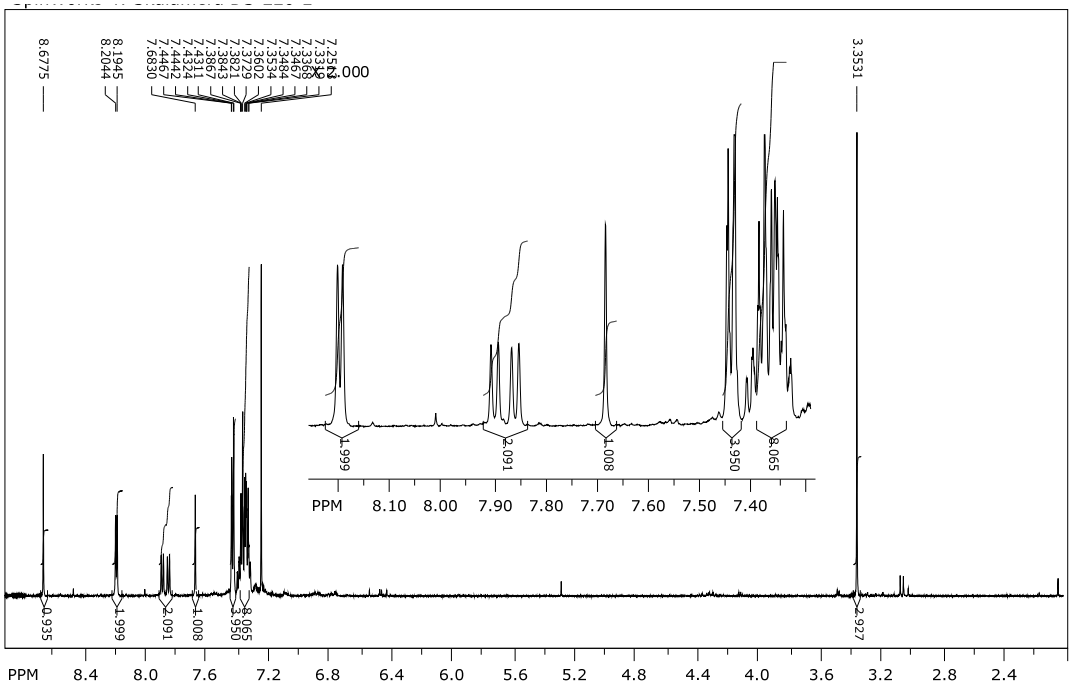


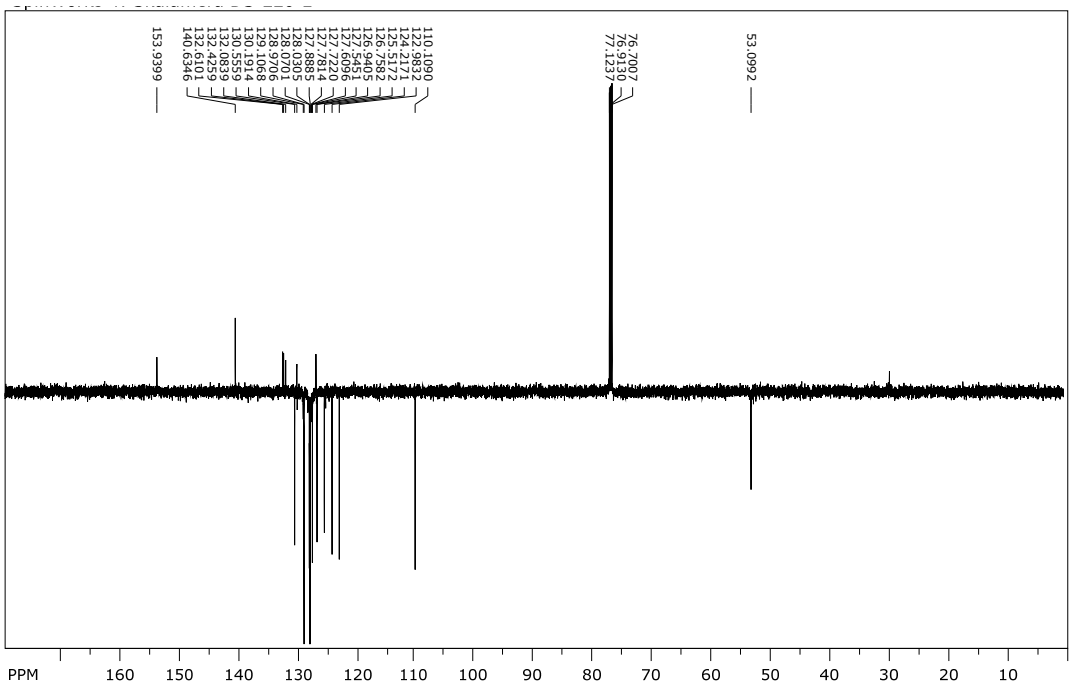




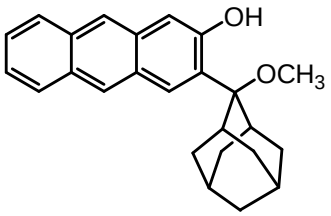
Prilog 59. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-(difenilmetoksimetil)-2-antrola (**73**)

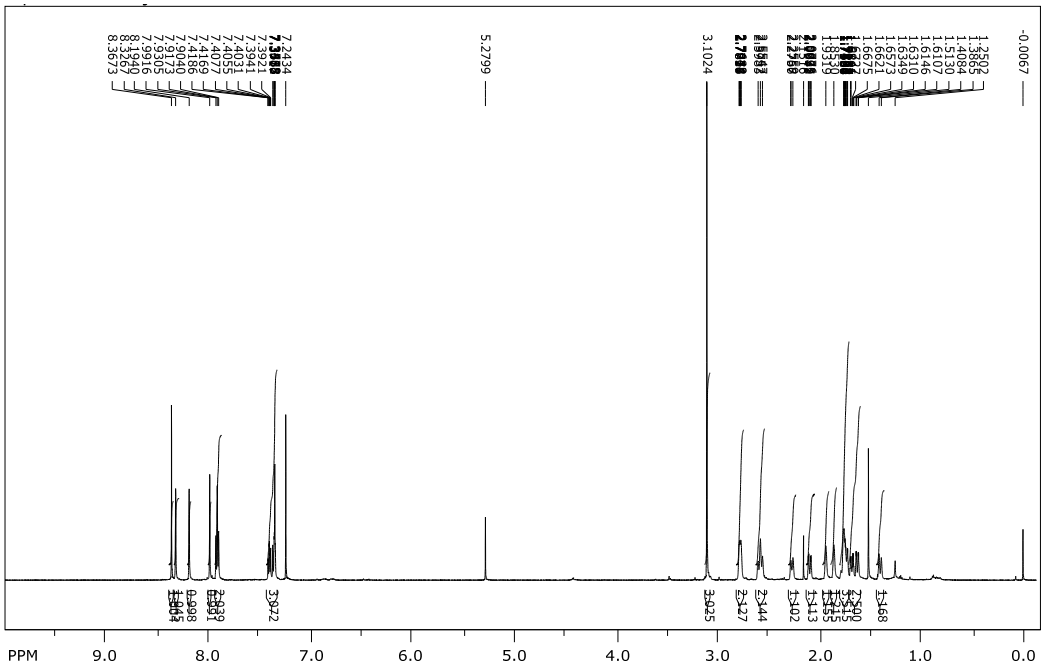


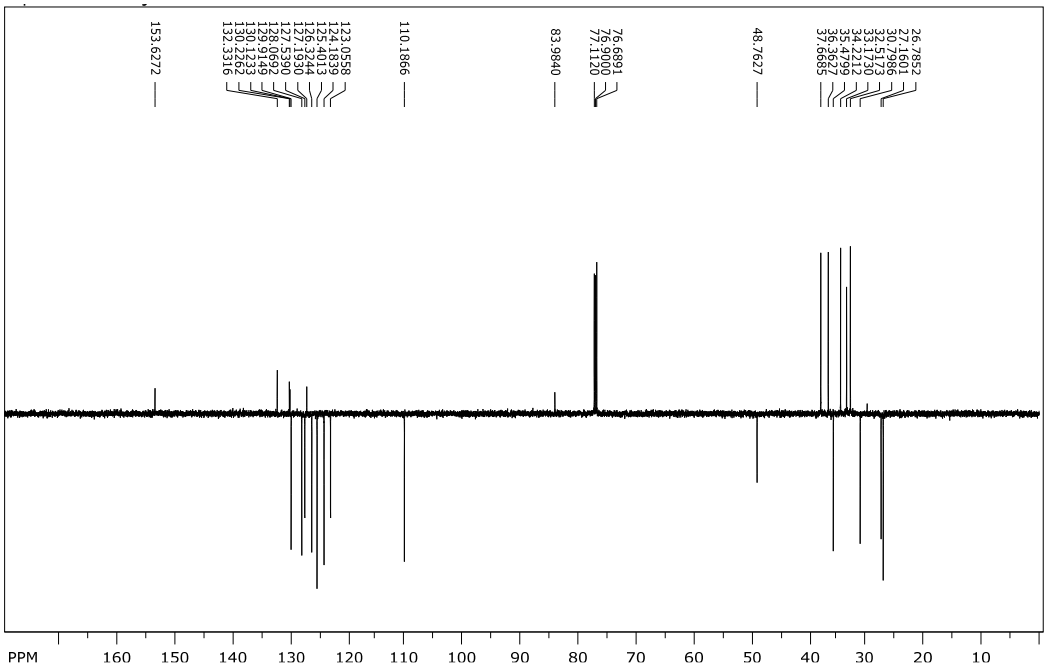




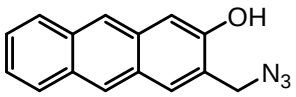
Prilog 60. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-(2-metoksi-2-adamantantil)-2-antrola (**74**)

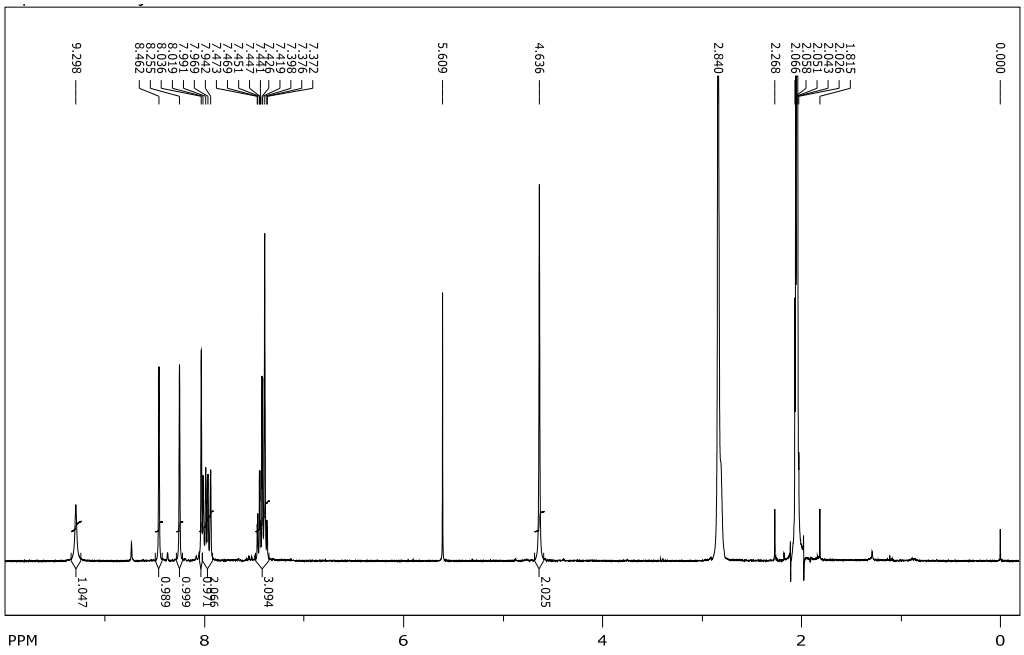


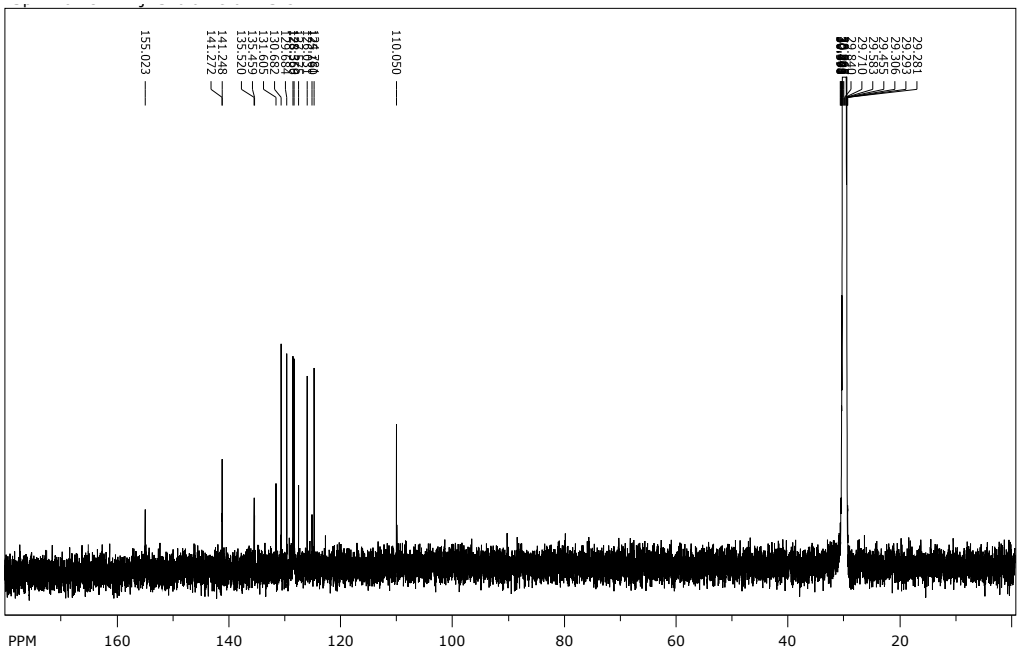




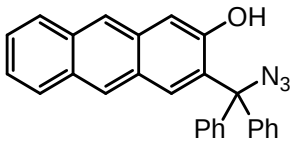
Prilog 61. ^{1}H NMR (300 MHz, aceton-d_6) i ^{13}C NMR (150 MHz, aceton-d_6) spektri (δ/ppm) 3-azidometil-2-antrola (**79**)

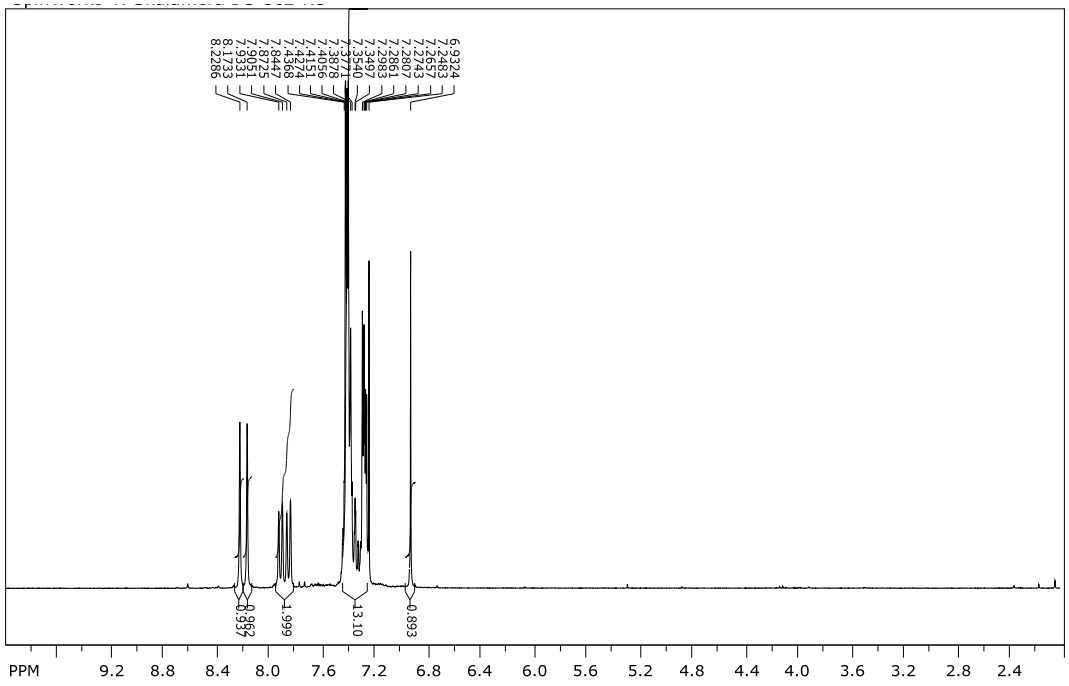


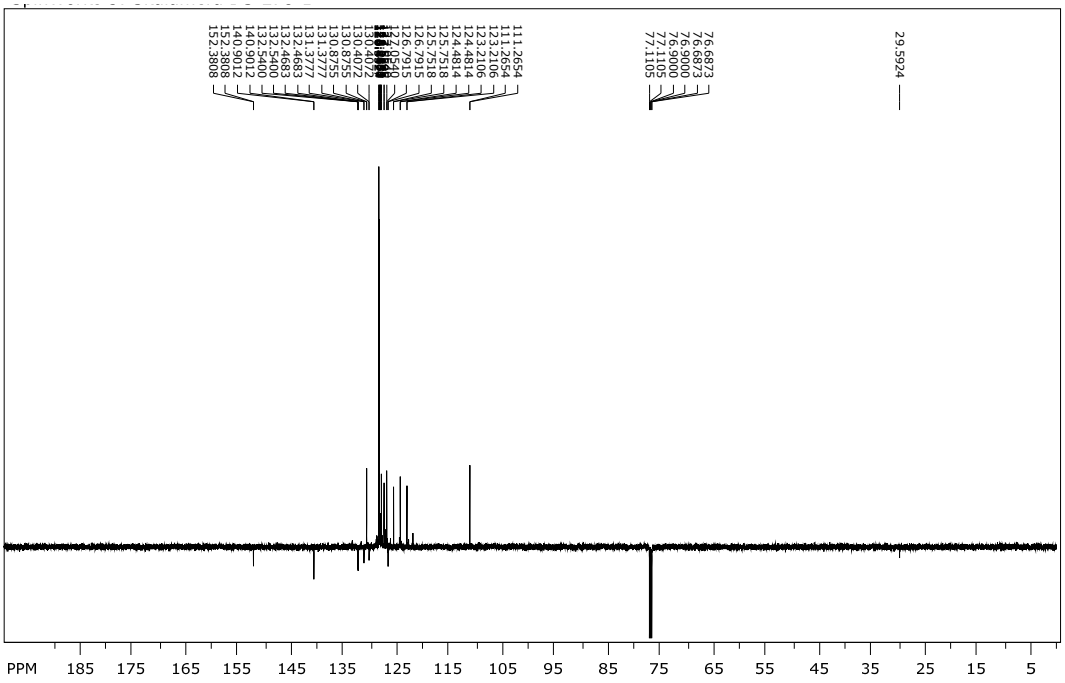




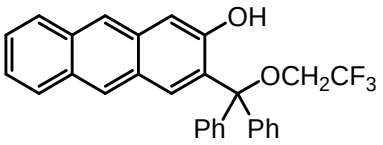
Prilog 62. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-(azidodifenilmetil)-2-antrola (**80**)

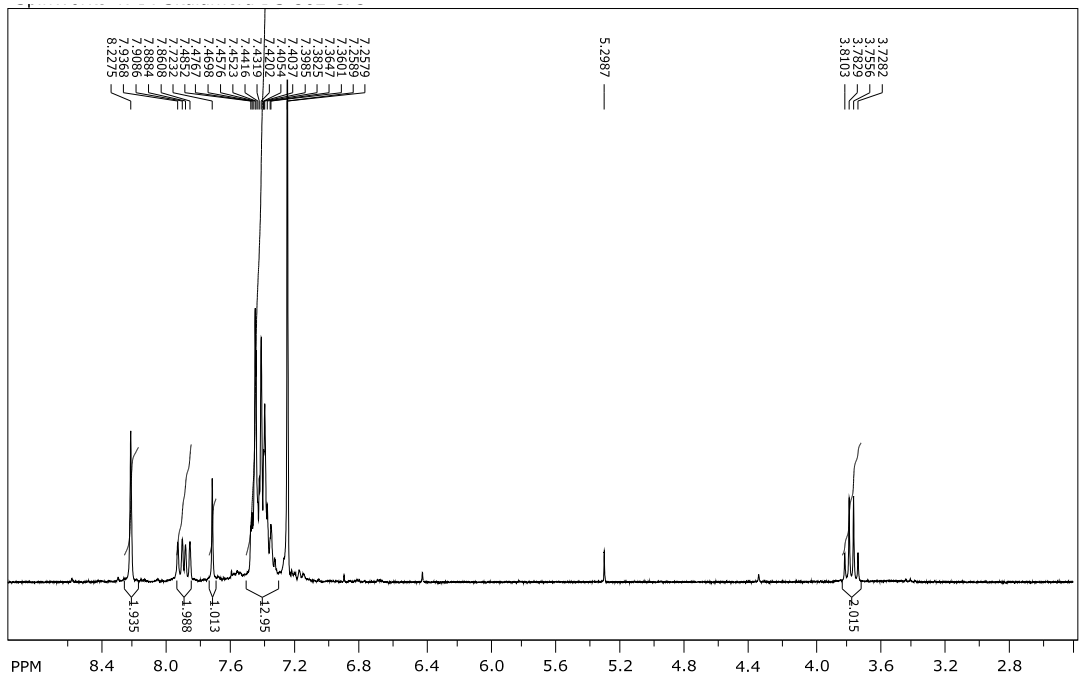


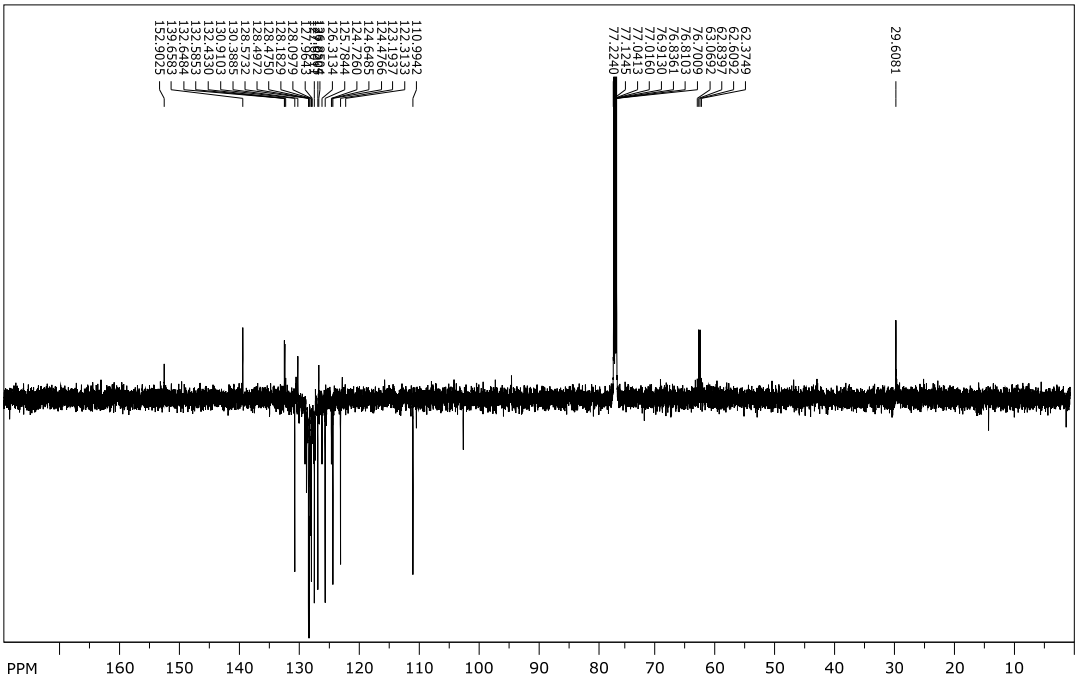




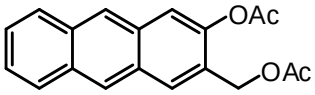
Prilog 63. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) 3-(difenil(2,2,2-trifluoretoksi)metil)-2-antrola (**81**)

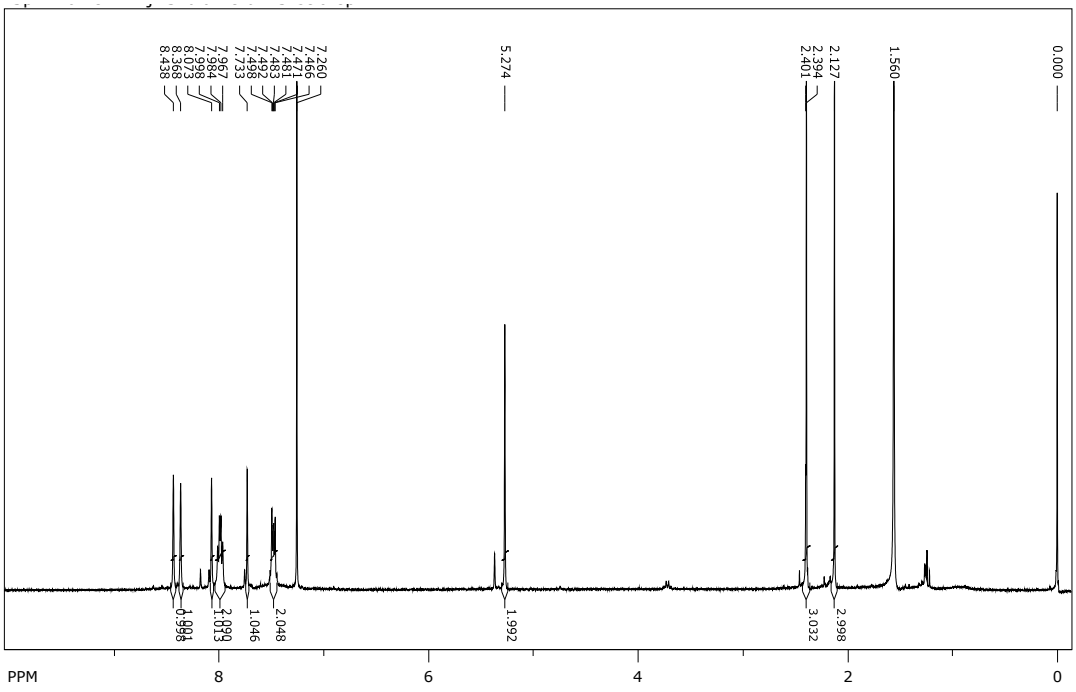




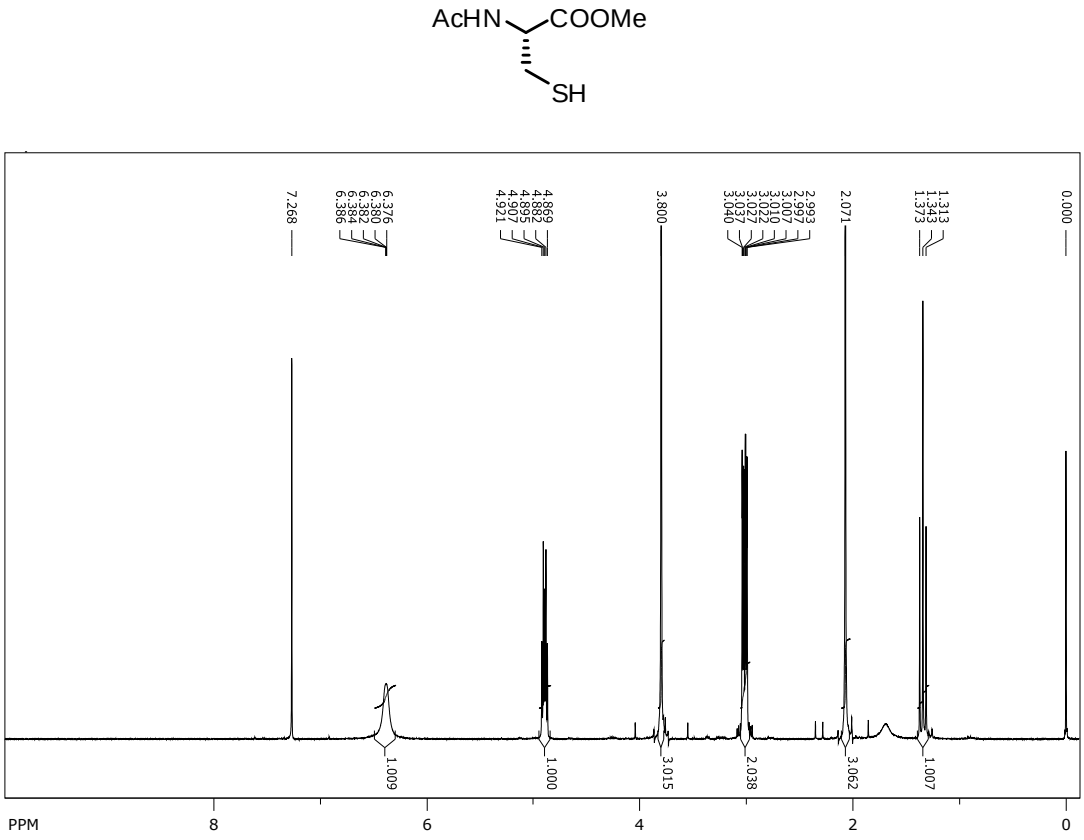


Prilog 64. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) spektar (δ/ppm)
3-(acetoksimetil)-2-acetoksiantracena (**85**)

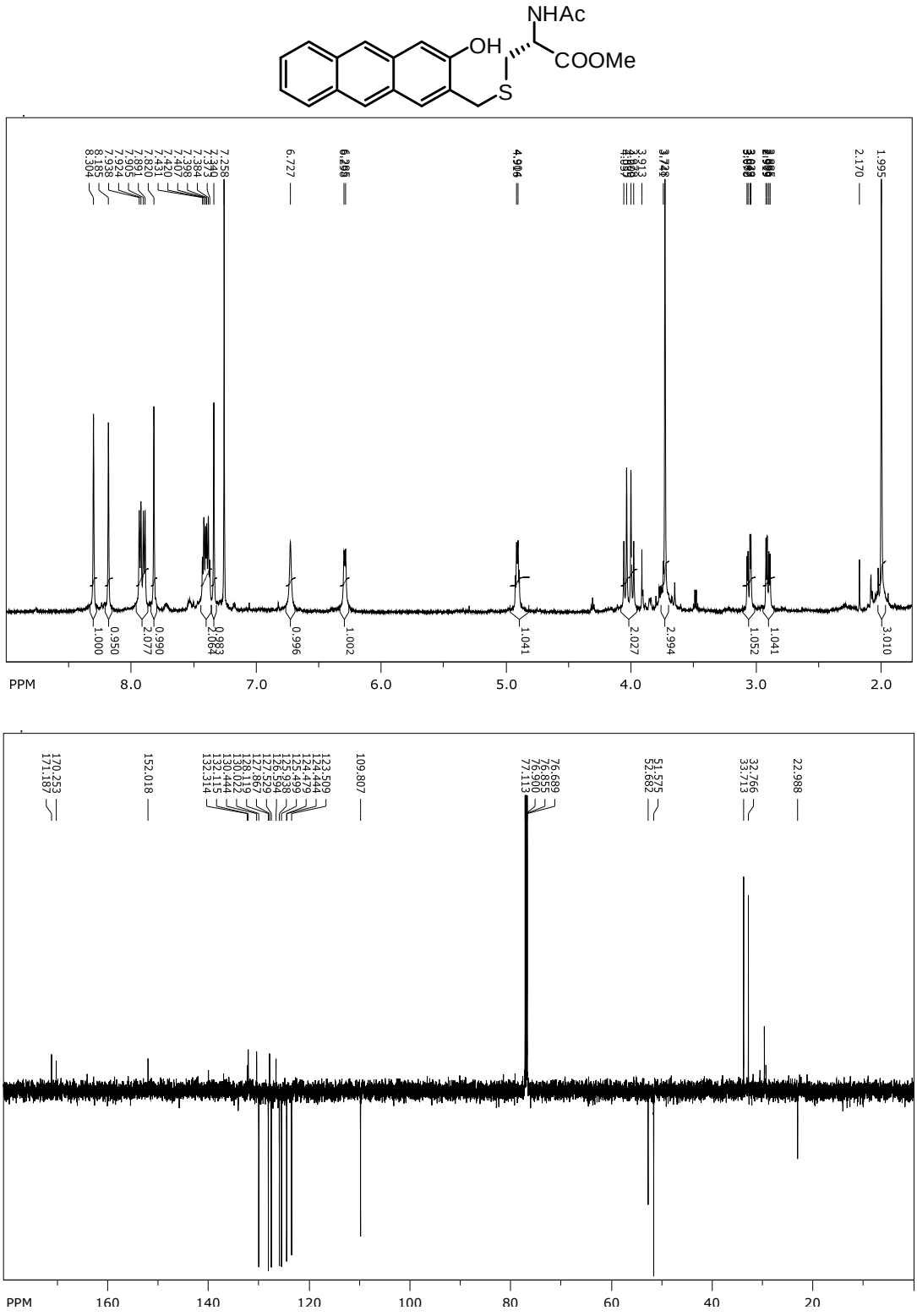




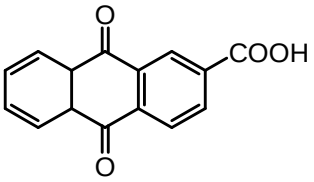
Prilog 65. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) spektar (δ/ppm) metil-*N*-acetamidocisteinata (**82**)

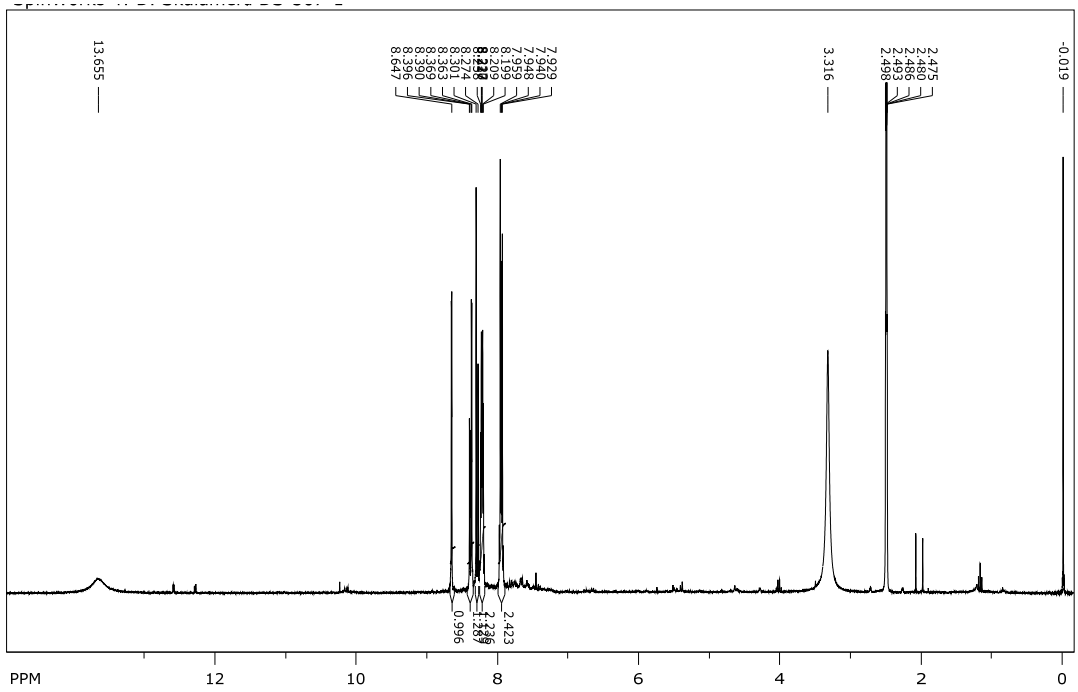


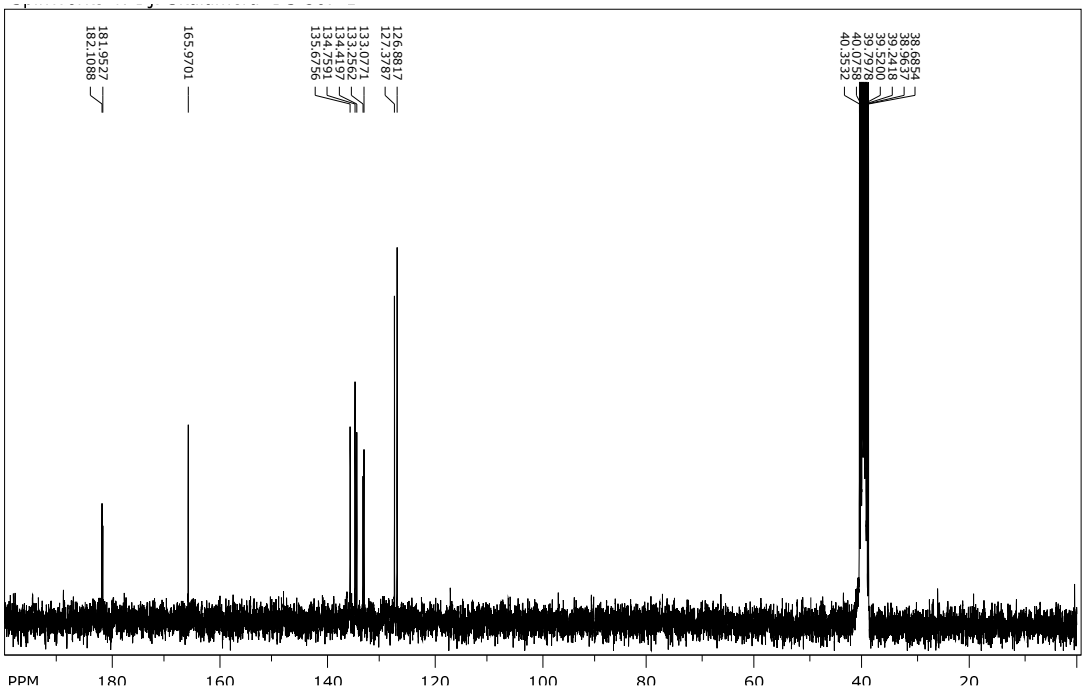
Prilog 66. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) spektri (δ/ppm) (*R*)-metil-*N*-acetamido-*S*-((2-hidroksiantracen-3-il)metil)cisteinata (**83**)



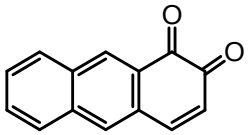
Prilog 67. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) i ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) antrakinon-2-karboksilne kiseline (**90**)

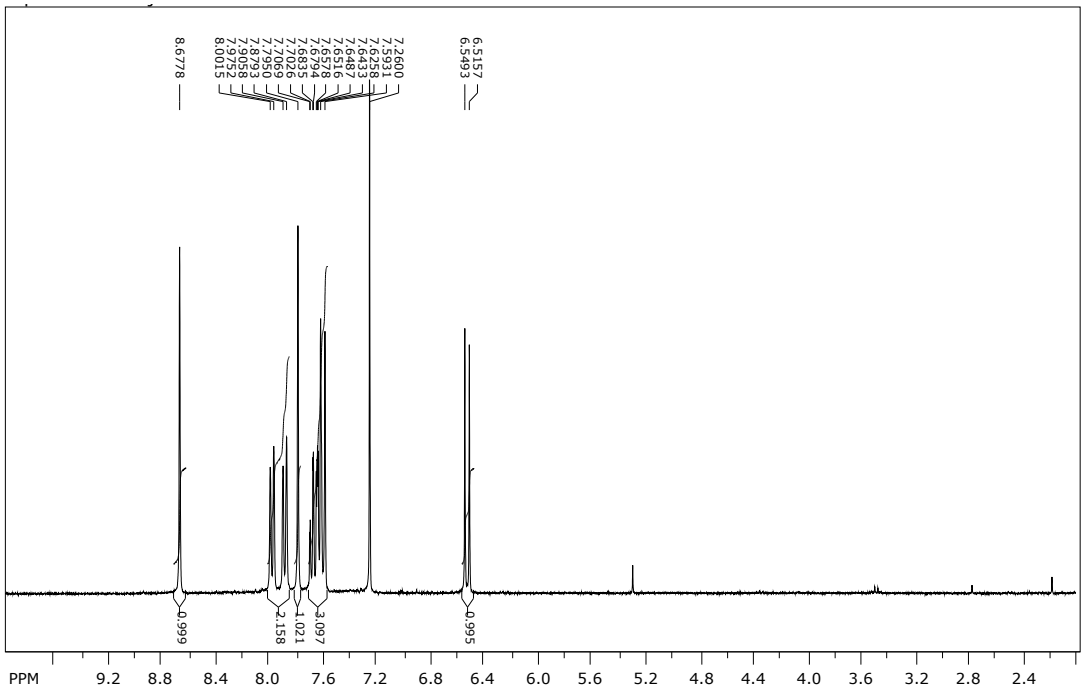


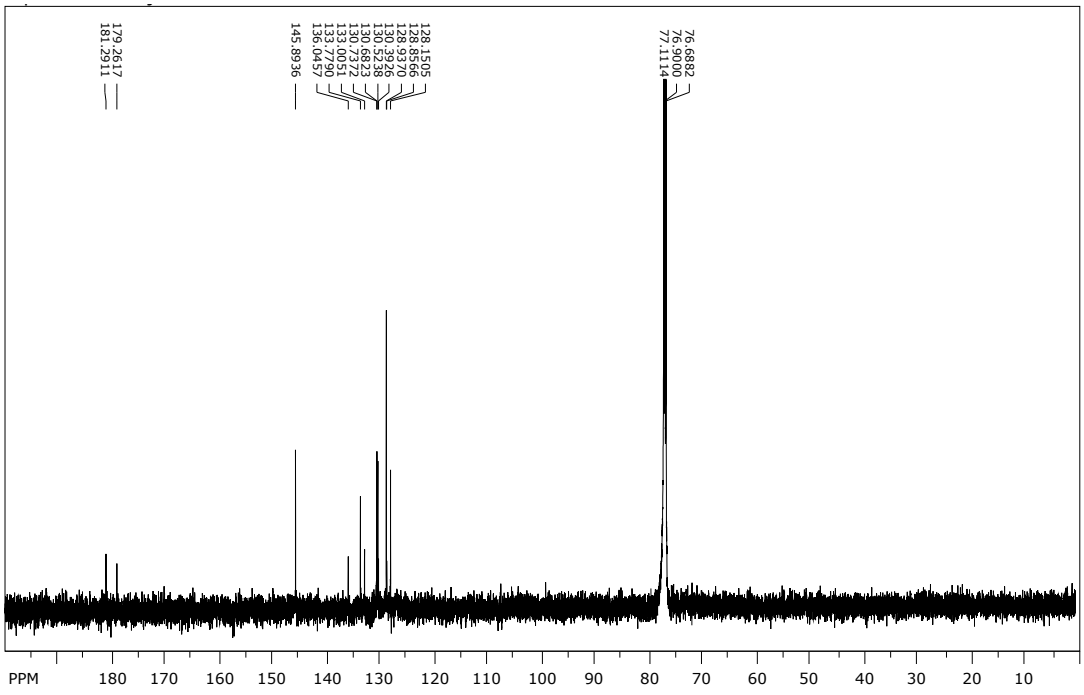




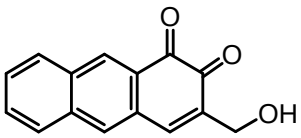
Prilog 68. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) i ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) spektri (δ/ppm) 1,2-antrakinona (**91**)

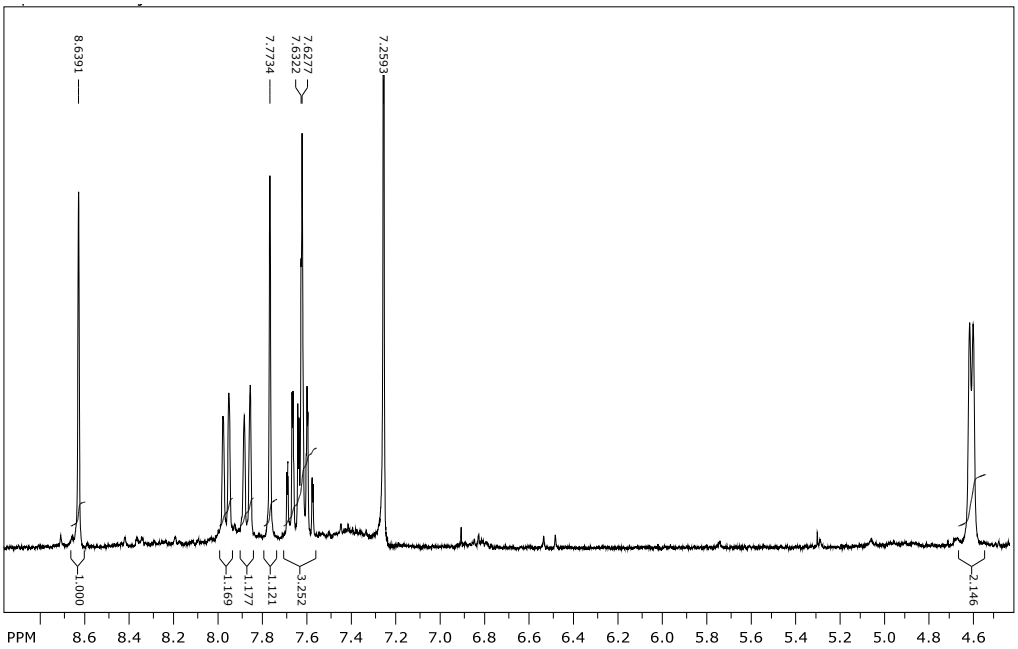






Prilog 69. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) spektar (δ/ppm) 3-hidroksimetil-1,2-antrakinona (**92**)





§ 9. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci Datum i mjesto rođenja: 18.06.1986., Rijeka, Hrvatska

Obrazovanje

2010. - Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, Sveučilišni poslijediplomski doktorski studij, Područje Prirodnih znanosti, polje Kemija (Organska kemija)

2005.-2010. Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, stečeno zvanje **magistar kemije**

2001.-2005. Srednja Kemijsko-grafička škola, Rijeka, postignuta srednja stručna sprema

Radno iskustvo

2012.- znanstveni novak u suradničkom zvanju **asistenta**, Laboratorij za sintetsku organsku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb

2011. - 2012. stručni suradnik na HrZZ projektu u Laboratoriju za sintetsku organsku kemiju, Zavod za organsku kemiju i biokemiju, Institut Ruđer Bošković, Zagreb

2011. sintetski organski kemičar u tvrtci Chirallica d.o.o.

2010.-2011. stručni suradnik na UKF projektu u Laboratoriju za kemiju čvrstog stanja i kompleksnih spojeva, Zavod za kemiju materijala, Institut Ruđer Bošković, Zagreb

Akademsko iskustvo

2013./14. Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, održavanje nastave u svojstvu **asistenta**, kolegij "44053 Viši praktikum iz organske kemije" (120 sati laboratorijskih vježbi), diplomski studij kemije

2012./13. Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet, Kemijski odsjek, održavanje nastave u svojstvu **asistenta**, kolegij "73779 Organska kemija" (60 sati laboratorijskih vježbi), preddiplomski studij biologije

Aktivnosti

2009.- član Hrvatskog kemijskog društva

Znanstveni radovi u CC časopisima

4. L. Cao, Đ. Škalamera, P. Y. Zavalij, P. Lhotak, K. Mlinarić-Majerski, R. Glaser, L. Isaacs, Influence of Hydrophobic Residue on the Binding of CB[7] Toward Diammonium ions of Common Ammonium•••Ammonium Distance, poslano na recenziju (2015).

3. Đ. Škalamera, L. Cao, L. Isaacs, R. Glaser, K. Mlinarić-Majerski, Design and Synthesis of Naphthalene Diammonium Salts: Planar Guests for Cucurbit[n]uril (CB[n]) Hosts, poslano na recenziju (2015).

2. Đ. Škalamera, K. Mlinarić-Majerski, I. Martin-Kleiner, M. Kralj, P. Wan, N. Basarić, Near-visible light generation of a quinone methide from 3-hydroxymethyl-2-anthrol, *J. Org. Chem.* **79** (2014) 4390-4397.

1. Đ. Škalamera, K. Mlinarić-Majerski, L. Uzelac, M. Kralj, P. Wan, N. Basarić, Photosolvolysis of bulky (4-hydroxyphenyl)naphthalene derivatives, *Photochem. Photobiol. Sci.* **12** (2013) 2043-2056.

Sudjelovanje na znanstvenim skupovima, školama i radionicama

12. N. Basarić, Đ. Škalamera, K. Mlinarić-Majerski, M. Kralj, L. Uzelac, I. Martin-Kleiner, Y.-H. Wang, P. Wan, Antiproliferative activity of photogenerated quinone methides from anthracene derivatives // *XXV IUPAC Symposium on Photochemistry*, 13.-18.07.**2014.**, Bordeaux, Francuska. (predavanje)

11. M. Sambol, Đ. Škalamera, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, I. Martin-Kleiner, M. Kralj, Synthesis and antiproliferative activity of anthrols and the corresponding quinone methides // *MACROCYCLES - synthesis, medicinal chemistry and biological activity*, 28.-29.04.**2014.**, Zagreb, Hrvatska. (poster)

10. E. Sanders, Đ. Škalamera, R. Vianello, A. Pevec, I. Turel, S. Kirin, Chirality induction in ML_2 metal complexes with amino acid substituted bis(2-picolyl)amine ligands // *2nd Symposium on Functional Metal Complexes that Bind to Biomolecules*, 22.-23.08.**2014.**, Zürich, Švicarska. (predavanje)

9. Đ. Škalamera, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, Photochemical generation of long-lived quinone methides by deamination of *p*-cresol derivatives // *CECP 2014 Central European Conference on Photochemistry*, 9.-13.02.**2014.**, Bad Hofgastein, Austrija. (poster)

8. N. Basarić, Đ. Škalamera, K. Mlinarić-Majerski, P. Wan, Quinone methides in the photodehydration of 2-hydroxy-3-(hydroxymethyl)anthracenes // ICP 2013 - International Conference in Photochemistry, 21.-26.07.**2013.**, Leuven, Belgija. (predavanje)

7. Đ. Škalamera, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, P. Wan, Excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) in 3-hydroxyanthracene-2-carbaldehyde // *e-WISPOC 2013 - 2nd Training School, COST Action CM1005, Supremolecular Chemistry in Water*, 27.01.-01.02.**2013.**, Bressanone, Italija. (poster)

6. Đ. Škalamera, M. Sambol, J. Veljković, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, Optimized synthetic pathway to anthrol carbaldehydes // *23. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera*, 21.-24.04.**2013.**, Osijek, Hrvatska. (poster)

5. Đ. Škalamera, K. Mlinarić-Majerski, N. Basarić, P. Wan, Photodehydration in 4-[(hydroxymethyl)naphthyl]phenol derivatives // *Photochemistry 2012 - Fundamentals and Applications*, 15.-19.09.**2012.**, Wijk aan Zee, Nizozemska. (poster)

4. *13th International Chromatography School*, 18.-19.06.**2012.**, Zagreb, Hrvatska. (bez priopćenja)

3. Z. Kokan, Đ. Škalamera, G. Kovačević, B. Perić, S. Kirin, Supramolekularna asimetrična kataliza s L_2M kompleksima koji sadrže pseudo-peptidne lance // *22. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera*, 13.-16.02.**2011.**, Zagreb, Hrvatska. (predavanje)

2. Đ. Škalamera, I. Biljan, H. Vančik, Fototermičke reakcije derivata dinitrozobenzena u čvrstom stanju // *VIII. susret mladih kemijskih inženjera*, 18.-19.02.**2010.**, Zagreb, Hrvatska. (poster)

1. Ž. Car, Đ. Škalamera, Z. Karačić, A. Gojmerac-Ivšić, S. Tomić, Sinteza 3-hidroksi-2-metil-1-(*p*-aminofenil)-4-piridona i njegova uloga kao kompleksirajućeg agensa // *21. hrvatski skup kemičara i kemijskih inženjera*, 19.-22.04.**2009.**, Trogir, Hrvatska. (poster)

Znanje stranih jezika engleski jezik

Nagrade i priznanja

2014. dobitnik stipendije Zaklade Adris

2010. dodijeljena pohvalnica i novčana nagrada Fakultetskog vijeća Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu za izvrstan uspjeh u studiju

2010. dodijeljena diploma i medalja za izvrstan uspjeh u studiju od strane Kemijskog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu