

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Kemijski odsjek

Zrinko Jurić i Aleksandar Mandić

**Priprava i konformacijska analiza 1,1'-biadamantana
i njegovih derivata**

Zagreb, 2021.

Ovaj rad izrađen je pod mentorstvom doc. dr. sc. Đanija Škalamere i komentorstvom dr. sc. Marine Šekutor (potpora HrZZ projekta UIP-2017-05-9653) te neposrednim voditeljstvom dr. sc. Tatjane Šumanovac, a predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagrade u akademskoj godini 2020./2021.

Popis i objašnjenja korištenih kratica

Ad	adamantilna skupina
ADME	apsorpcija-distribucija-metabolizam-izlučivanje (engl. <i>absorption-distribution-metabolism-excretion</i>)
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Young-Paar
DCM	diklormetan
DEG	dietilen-glikol
DFT	teorija funkcionala gustoće (engl. <i>density functional theory</i>)
GC	plinska kromatografija (engl. <i>gas chromatography</i>)
GC-MS	plinska kromatografija sa spektrometrijom masa (engl. <i>gas chromatography-mass spectroscopy</i>)
HF	Hartree-Fock
HPLC	tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. <i>high-performance liquid chromatography</i>)
NMR	nuklearna magnetska rezonancija (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
PCM	model polarizabilnog kontinuuma (engl. <i>polarizable continuum model</i>)
PES	ploha potencijalne energije (engl. <i>potential energy surface</i>)
S _N 1	nukleofilna supstitucija prvog reda
S _N 2	nukleofilna supstitucija drugog reda
S _N i	interna nukleofilna supstitucija
THF	tetrahidrofur
TLC	tankoslojna kromatografija (engl. <i>thin-layer chromatography</i>)

Sadržaj

1. UVOD	1
2. LITERATURNI PREGLED	2
2.1. Povijest i otkriće adamantana	2
2.2. Diamantoidi	4
2.3. Kemija adamantana	6
2.3.1. Haloadamantani	9
2.3.2. Hidroksiadamantani i nitrati adamantana	11
2.3.3. Adamantanske kiseline	12
2.3.4. Aminoadamantani	13
2.3.5. Wurtzova reakcija	14
2.4. Primjena adamantana	16
2.4.1. Biološka aktivnost	16
2.4.2. Sustavi za selektivnu detekciju aniona i kationa	18
3. MATERIJALI I METODE	21
3.1. Priprava 1,1'-biadamantana (1)	21
3.2. Priprava 3-brom-1,1'-biadamantana (2)	22
3.3. Priprava 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (3)	22
3.4. Priprava 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (4)	23
3.5. Priprava 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (5)	24
3.6. Konformacijska analiza	24
4. REZULTATI I RASPRAVA	26
4.1. Uvod	26
4.2. Priprava 1,1'-biadamantana (1)	27
4.3. Priprava 3-brom-1,1'-biadamantana (2)	31
4.4. Priprava 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (3)	36
4.5. Priprava 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (4)	37
4.6. Priprava 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (5)	41
4.7. Konformacijska analiza pripravljenog 1,1'-biadamantana (1) i njegovih bromiranih derivata (3–5)	43
5. ZAKLJUČAK	47
6. ZAHVALE	48

7. LITERATURNI IZVORI.....	49
8. SAŽETAK.....	53
9. SUMMARY	54
10. DODATAK	55
11. ŽIVOTOPISI.....	81

1. UVOD

Adamantan, najjednostavniji predstavnik diamantoidne klase kavezastih spojeva, posjeduje karakteristična fizikalno-kemijska svojstva, poput termostabilnosti, krutosti strukture, lipofilnosti i voluminoznosti, što ga čini poželjnom podjedinicom u strukturama različitih molekulskih sustava. S druge strane, diamantoidi se za razliku od dijamanta mogu selektivno kemijski funkcionalizirati pa samim time postaju idealne molekule-nosači za cijeli spektar funkcionalnih skupina (elektron-donorskih ili elektron-akceptorskih) koje pak određuju svojstva i daljnju primjenu takvih derivata sa središnjom kavezastom okosnicom. Općenito su za adamantanske sustave karakteristične reakcije nukleofilne supstitucije *bridgehead* vodika u elektrofilnom mediju koje se odvijaju preko visokostabiliziranog 1-adamantil kationa, a koje izričito slijede S_N1 mehanizam reakcije. Kemija adamantana je tako vrlo široka i dobro istražena, a neke od korisnijih reakcija početne funkcionalizacije ugljikovodičnog skeleta uključuju halogeniranje, hidrosiliranje, karboksiliranje te aminaciju.

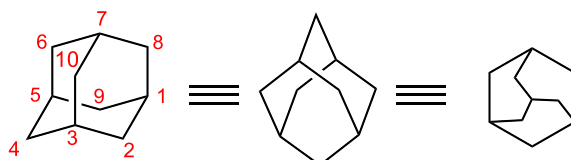
Kada se dva adamantanska kaveza kondenziraju preko svojih odgovarajućih *bridgehead* položaja uz nastanak C–C kovalentne veze, dobiva se novi kavezasti ugljikovodik 1,1'-biadamantan (**1**). Iako je **1** literaturno poznat i pripremljen još 1950-ih (S. Landa i Hala), mogućnost njegove pripreme je ograničena na mali broj reakcija koje su prikladne za izravno stvaranje ovakve C–C veze. Pri tome je prvi izbor Wurtzova reakcija zbog svoje potencijalne efikasnosti i jednostavnosti, no ona je ipak često nepouzdana metoda zbog svoje varijabilne reproducibilnosti. Stoga je jedan od daljnjih ciljeva ovog rada bio identificirati ograničenja i nedostatke Wurtzove reakcije te zatim provesti njezinu optimizaciju u kontekstu sinteze spoja **1** (ispitivanje utjecaja temperature, tlaka, količine i vrste otapala te količine ishodišnih kemikalija). Daljnji korak u istraživanju uključuje razradu sinteze (poli)-bromiranih derivata (**2–5**) odnosno optimizaciju reakcije bromiranja kako bi se selektivno i u dobrom prinosu dobili ciljni bromo-derivati od interesa.

Uz provođenje eksperimentalnih istraživanja, daljnji cilj ovoga rada bio je provesti konformacijsku analizu korištenjem DFT metode, sa svrhom procjene intramolekulske mobilnosti biadamantanskih derivata. Navedeno je od značaja za buduće primjene ovakvih spojeva koje uključuju i supramolekulska kompleksiranja s derivatima koji posjeduju biadamantansku okosnicu odnosno stvaranje kompleksa gost-domaćin.

2. LITERATURNI PREGLED

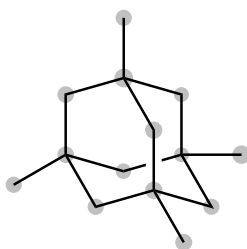
2.1. Povijest i otkriće adamantana

Adamantan (triciklo[3.3.1.1^{1,7}]dekan), spoj čija etimologija riječi dolazi iz grčke riječi *adamas* (dijamant), najjednostavniji je predstavnik velike skupine kavezastih molekula diamantoida (Slika 1.), a po prvi puta su ga izolirali Landa i Macháček 1933. godine iz moravske nafte.¹ Kristalna rešetka adamantana slična je strukturi dijamanta što ga čini visokosimetričnom molekulom T_d točkine grupe bez kutne napetosti. Najmanja strukturna jedinica koja se ponavlja kroz kristalnu rešetku dijamanta odgovara C10 tetraedarski povezanom fragmentu načinjenom iz tri sraštena cikloheksanska prstena u stabilnijoj konformaciji stolice (Slika 2.) što je analogno upravo strukturi ugljikovodika adamantana ($C_{10}H_{16}$). Zbog svoje strukturalne sličnosti s dijamantom adamantan pokazuje visoku termičku stabilnost s talištem od 269 °C, što odgovara najvišem talištu od svih zasićenih ugljikovodika.² Osim termičke stabilnosti, adamantan i viši homolozi adamantana odlikuju se visokim stupnjem rigidnosti, lipofilnosti i visokom tvrdoćom. Za razliku od dijamanta, diamantoidi se mogu selektivno funkcionalizirati, stoga je moguća priprema različitih adamantanskih derivata s donorskim ili akceptorskim funkcionalnim skupinama.^{2,3}



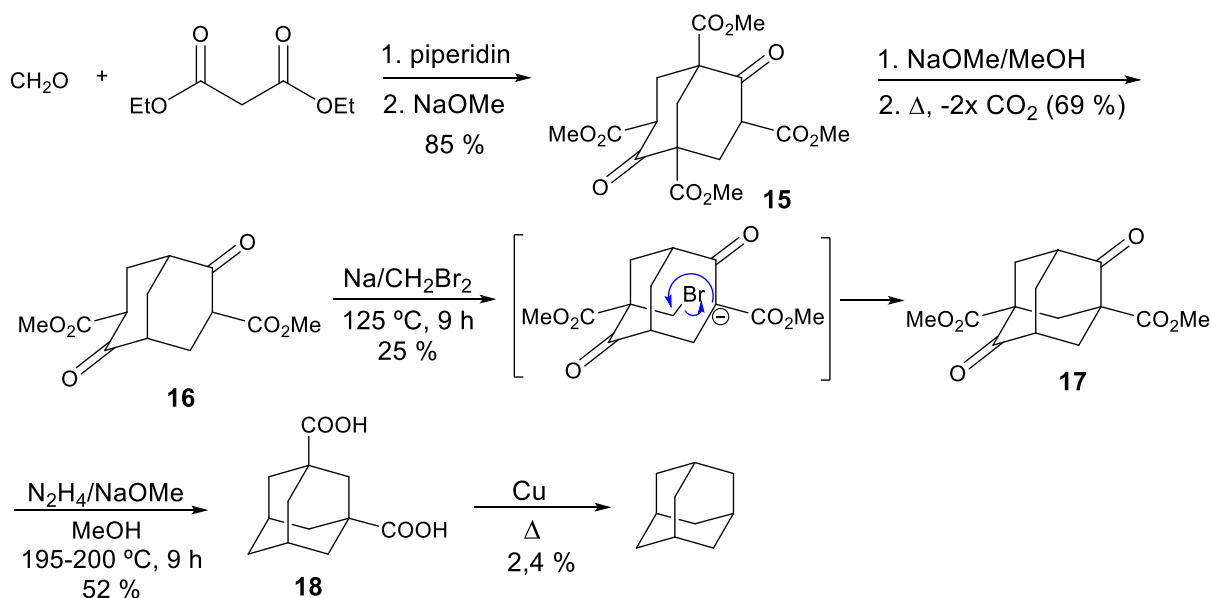
Slika 1. Različiti načini prikaza strukture adamantana s pravilom numeriranja ugljikovih atoma (crveno).

Decker je još 1924. godine po prvi put pretpostavio postojanje adamantana, tada nazvanog „dekaterpen“,⁴ dok su Balaban i Schleyer proveli klasifikaciju i osmislili nomenklaturu takve vrste spojeva.⁵



Slika 2. Ponavljajući strukturni fragment kristalne ćelije dijamanta.

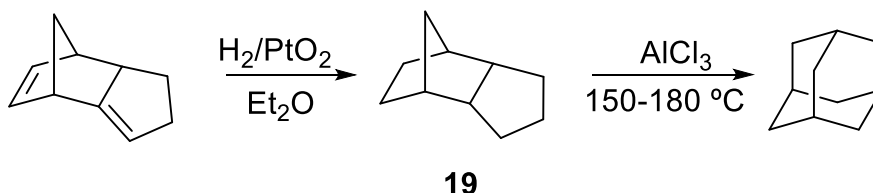
Molekulu adamantana je 1924. pokušao sintetizirati H. Meerwein kondenzacijom formaldehida i dietil-malonata (Shema 1.) uz prisutnost slabe baze piperidina, no umjesto adamantana dobiven je spoj trivijalnog naziva Meerweinov ester^{6,7} **15** kojeg je Vladimir Prelog 1941. godine iskoristio kao polazni reagens u prvoj uspješnoj sintezi adamantana.^{8,9} Prelogov petostupanjski proces uključivao je hidrolizu dva metilna estera na položaju glave mosta te njihovu uzastopnu dekarboksilaciju u policiklički derivat **16**, nakon čega je uslijedila dvostruka alkilacija enolata uz prisutnost natrija i dibrommetana pri čemu je konstruiran potrebni triciklo[3.3.1.1^{1,7}]dekanski sustav molekule **17**. U nastavku sintetskog puta provela se defunkcionalizacija triciklo[3.3.1.1^{1,7}]dekanskog derivata **17** korištenjem Wolff-Kishnerove redukcije uz nastanak adamantanske-1,3-dikiseline (**18**). Bakrom katalizirana dekarboksilacija spoja **18** dala je u konačnici željeni adamantan u prinosu od svega 2,4 %, dok je ukupno iskorištenje sinteze bilo 0,16 %.



Shema 1. Nastajanje Meerweinovog estera i Prelogova sinteza adamantana.

Ubrzo su uslijedile druge sinteze koje su u konačnici dovele do pripreve adamantana,^{2,10} no njihov su glavni nedostatak bila niska ukupna iskorištenja jer su bile nalik Prelogovoj originalnoj sintezi. Upravo zbog niskih prinosa, sinteza adamantana bila je u to vrijeme neprovediva na industrijskoj skali, unatoč brojnim pokušajima modifikacije i optimizacije reakcijskih koraka. Uočeno je da je u svim dotad poznatim sintezama najneisplativiji korak bila upravo konstrukcija triciklo[3.3.1.1^{1,7}]dekanskog sustava iz biciklo[3.3.1]nonanskog prekursora (pretvorba spoja **16** u spoj **17** na shemi 1.). Potaknut navedenim nedostacima, Paul von Ragué Schleyer je 1957. godine osmislio alternativni put

sinteze adamantana u jednom koraku (Shema 2.), koristeći reakciju izomerizacije *endo*-tetrahidrodiciklopentadiena **19** kataliziranu Lewisovim kiselinama.^{11,12} Iako je izomerizacija zasićenih ugljikovodika Lewisovim kiselinama odavno poznata metoda, ta procedura u mnogim slučajevima daje kompleksnu smjesu produkata čiji se udjeli razlikuju ovisno o termodinamičkoj stabilnosti individualnih komponenti.^{2,13-15} Osim izomerizacije, u navedenom tipu reakcije moguć je nastanak i produkata raspada te reakcija disproporcioniranja. Međutim, niži homolozi diamantoida poput adamantana i diamantana pokazali su se izvrsnim metama za pripremu u ovakvim reakcijama jer je nastajanje njihovih kavezastih struktura termodinamički preferirano u odnosu na potencijalne produkte fragmentacije i disproporcioniranja. Nadalje, adamantan i diamantan relativno se lako izoliraju odnosno pročišćavaju iz reakcijske smjese (adamantan sublimira pri atmosferskom tlaku i sobnoj temperaturi premda ima izrazito visoko talište). Termodinamička stabilnost kao pokretačka sila u procesu izomerizacije zasićenih ugljikovodika dolazi do izražaja zbog smanjene kutne napetosti u odnosu na druge moguće sterički napetije policikličke produkte i na kraju procesa stabilni kavezi adamantana odnosno diamantana preostaju kao najstabilnije specije. Schleyerovom izomerizacijom *endo*-tetrahidrodiciklopentadiena tako je prvotno dobiven adamantan u iskorištenju od 18,8%.¹¹ Daljnjom razradom metode i primjenom kokatalizatora kao što su alkil-halogenidi postiglo se povećanje iskorištenja reakcije na čak 80%, čime je takva izomerizacija postala pogodna metoda za industrijsku pripremu adamantana.

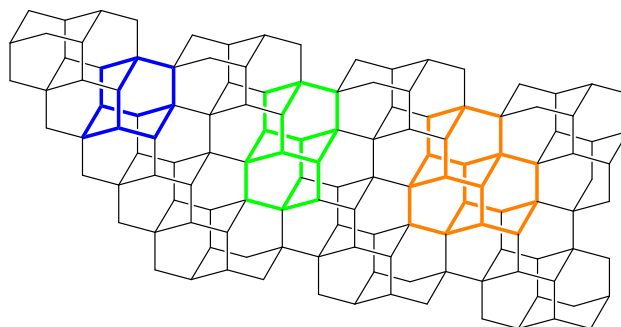


Shema 2. Schleyerova sinteza adamantana iz *endo*-tetrahidrodiciklopentadiena.

2.2. Diamantoidi

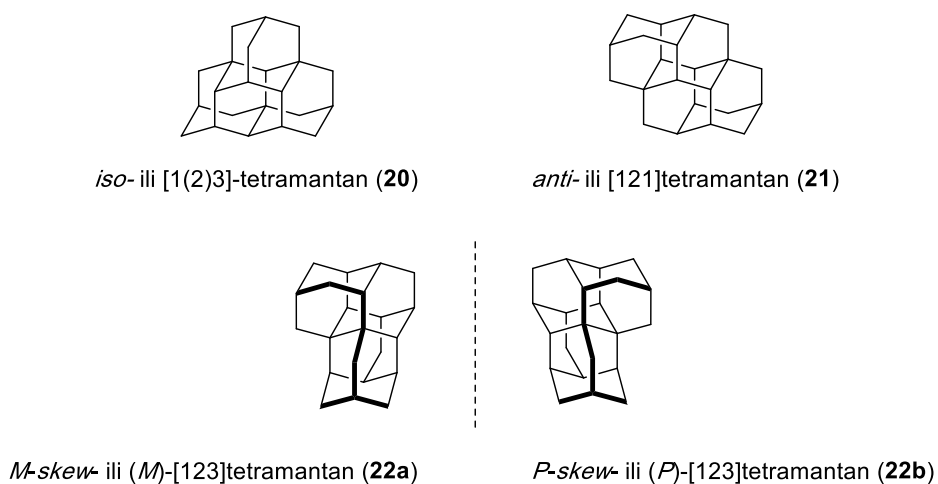
Diamantoidi su skupina kavezastih ugljikovodika empirijske formule $C_{(4n+6)}H_{(4n+12)}$ gdje je n cijeli broj i može biti $n = 1, 2, 3$, itd. (Slika 3.) Prvi i najjednostavniji predstavnik diamantoidne klase molekula jest adamantan.¹⁶ Sljedeći je homolog diamantan ($n = 2$) koji je nastao dodatkom jednog izobutanskog fragmenta na kavez adamantana. Zatim slijedi triamantan ($n = 3$), a počevši s tetramantanom ($n = 4$) otvara se mogućnost postojanja više strukturnih izomera. (Slika 4.) Stoga se adamantan, diamantan i triamantan ponekad nazivaju nižim diamantoidima, a kavezi od tetramantana nadalje se nazivaju višim diamantoidima.¹⁷

Zanimljivo je da su od četiri moguća izomera tetramantana dva kiralna odnosno čine jedan enantiomerni par. Navedeni kiralni [123]tetramantan sadrži uzvojničnu odnosno spiralnu kiralnost pa su (*M*)-[123]tetramantan (**22a**) i (*P*)-[123]tetramantan (**22b**) pravi enantiomeri koji se ponašaju kao desna odnosno lijeva zavojnica.¹⁸



Slika 3. Strukturni prikaz isječka kristalne ćelije dijamanta s označenim nižim diamantoidima (adamantan, diamantan i triamantan).

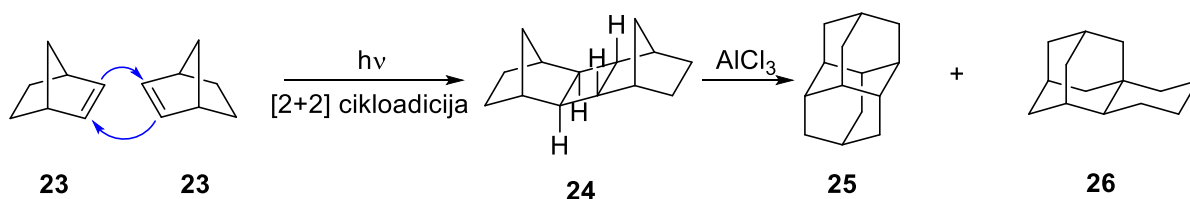
Iako su diamantoidi dostupni iz naftnih izvora, njihova je kemijska priroda i reaktivnost dugo bila neistražena budući da za više homologe nije postojala sintetska metoda pripreve. Otkrićem izomerizacije zasićenih ugljikovodika kataliziranom Lewisovim kiselinama kemičarima postaju dostupni adamantan, diamantan i triamantan. Diamantan se uz to može pripremiti i [2+2] fotocikloadicijom norbornena (**23**) (Shema 3.), pri čemu nastaje *egzo-trans-endo* dimer norbornena **24** koji kad se podvrgne reakciji s Lewisovom kiselinom AlCl_3 daje uz ostale produkte i diamantan (**25**).^{19,20}



Slika 4. Prikaz strukturnih izomera tetramantana (**20–22**).

Kasnije je otkriveno da se adamantan, diamantan, triamantan i mnogi viši homolozi diamantoida mogu uspješno izolirati iz frakcija sirove nafte.¹⁰⁸ Dahl, Liu i Carlson pronašli su da viši diamantoidi, iako prisutni u tragovima, mogu biti ukoncentrirani postupkom

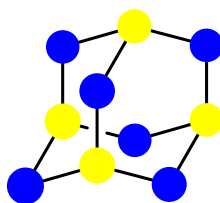
katageneze. Iz nafte iz Meksičkog zaljeva tako su uspješno izolirani: sva 4 izomera tetramantana, devet izomera pentamantana, jedan izomer heksamantana, dva heptamantana, dva oktamanatana, jedan dekamantan, jedan undekamantan te metilpentamantan. Sama izolacija sastojala se od prikupljanja frakcija vakuumske destilacije iznad 345 °C, pirolize destilata pri 400 °C do 450 °C kako bi se uklonili nediamantoidi i odvajanja dobivenih diamantoida HPLC-om (engl. *high-performance liquid chromatography*) obrnutih faza. Kiralni *P*- i *M*-tetramantani (**22b** i **22a**) odvojeni su rezolucijom koristeći kiralnu kapilarnu plinsku kromatografiju. Struktura im je određena difrakcijom rendgenskog zračenja na monokristalu.



Shema 3. Dobivanje diamantana (**25**) izomerizacijom kataliziranom Lewisovim kiselinama.

2.3. Kemija adamantana

Za adamantanske spojeve uobičajene su reakcije nukleofilne supstitucije vodika u elektrofilnom mediju (sumporna kiselina, dušična kiselina, brom, itd.).²¹ U ovakvim reakcijama Lewisove kiseline poput aluminijevih halogenida, BF₃ te specija poput sumporne kiseline, karbenijevih iona, protoniranih kinona i azobenzena mogu poslužiti kao akceptori hidridnog iona. U klasičnom, nesupstituiranom adamantanu razlikujemo dvije vrste ugljikovih atoma čime se može objasniti i reaktivnost određenih adamantanskih položaja. Postoje tzv. *bridgehead* položaji ili ugljikovi atomi na glavama mosta koji imaju vezan samo jedan vodik te postoje *bridge* položaji ili ugljikovi atomi s dva vezana vodika.

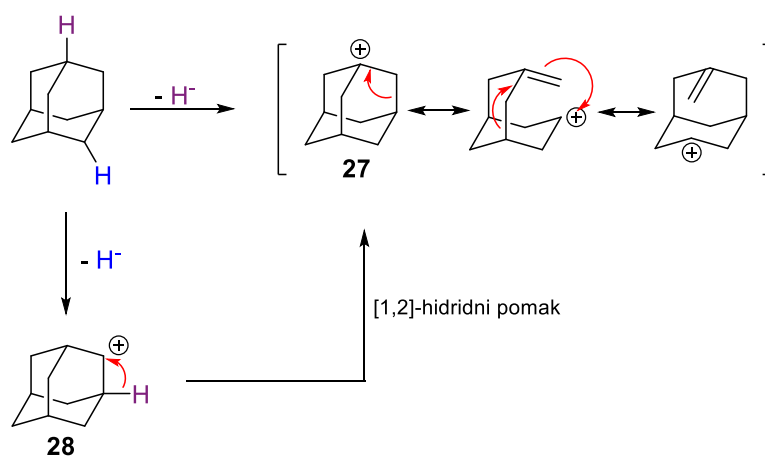


Slika 5. Struktura adamantana s kemijski ekvivalentnim ugljikovim atomima, žuto *bridgehead* C atomi, plavo C atomi s dva vezana vodika.

Reakcije adamantana u elektrofilnom mediju mogu se smatrati inačicom nukleofilne supstitucije na zasićenom ugljikovom atomu. Ovakve reakcije slijede izričito S_N1 mehanizam koji se odvija preko stabilnog terciarnog 1-adamantilnog karbokationa **27** budući da je S_N2 reakcija na *bridgehead* položaju zabranjena iz razloga što bi nukleofil morao prići

odgovarajućem tercijarnom ugljikovom atomu sa stražnje strane kaveza. Sama molekula adamantana izrazito je voluminozna što čini Waldenovu inverziju²² u prijelaznom stanju bimolekularne nukleofilne supstitucije malo vjerojatnom. Sam adamantan je triciklički kavezasti spoj pa je mogućnost eliminacije vrlo mala budući da njegova struktura nema povoljne geometrijske parametre za eliminaciju. Naime, Bredtovo pravilo definira da biciklički spoj ne može imati dvostruku vezu koja uključuje atom ugljika na premoštenju, osim ako jedan od prstenova nije dovoljno velik tj. sadrži bar osam ugljikovih atoma.^{23,24} Iz ovog zaključujemo da kod adamantana ne dolazi do eliminacije budući da bi se time prekršilo Bredtovo pravilo. Iako postoje iznimke Bredtovog pravila, odnosno literaturno su poznati anti-Bredtovi biciklički spojevi,²⁵ njihovo je nastajanje otežano što ide u korist supstitucijskim reakcijama.

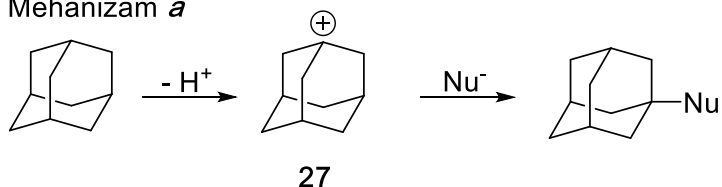
Iako su *bridgehead* ugljikovi atomi mnogih policikličkih ugljikovodika prilično nereaktivni prema nukleofilnoj supstituciji, 1-adamantilni kation može se vrlo jednostavno generirati ionizacijom. Nastali karbokation je tercijaran te je stabiliziran: (i) elektronskim faktorima poput elektron-donirajućih supstituenata koji induktivno ili rezonancijski mogu stabilizirati nastali karbokation, (ii) činjenicom da je Van der Waalsov radijus adamantilnog kationa skoro pa jednak neioniziranom adamantanskom *bridgehead* ugljiku te (iii) C–C hiperkonjugacijom čime se pozitivni naboj dodatno stabilizira delokalizacijom.^{2,26,27} (Shema 4.) Iz gore navedenih razloga 1-adamantilni kation (**27**) stabilniji je od 2-adamantilnog kationa (**28**), stoga se S_N1 supstitucijske reakcije preferencijalno odvijaju na *bridgehead* položajima. Ukoliko ipak nastane sekundarni 2-adamantilni kation (**28**) on se brzo pregrađuje [1,2]-hidridnim pomakom, tj. Wagner-Meerweinovom pregradnjom u adamantilni karbokation **27**.^{2,13,28}



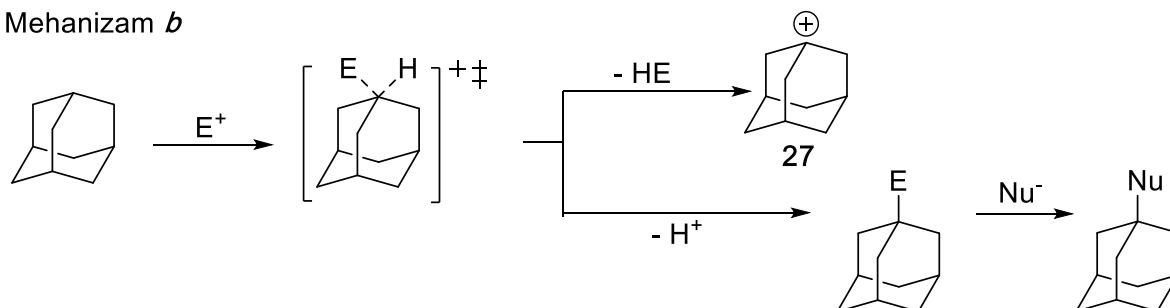
Shema 4. Prikaz rezonantnih struktura 1-adamantilnog kationa (**27**) te izomerizacija 2-adamantilnog karbokationa (**28**) u 1-adamantilni karbokation (**27**).

Aktivacija C–H *bridgehead* veza ili mehanizam hidridnog prijenosa može se postići putem tri predložena mehanizma prikazanih na shemi 5.^{21,29-31} Nijedan od triju predloženih mehanizama ne može se isključiti, ali se ovisno o elektrofilnom mediju reakcija može odvijati većinski jednim, drugim, odnosno trećim mehanizmom. Ono što je zajedničko mehanizmima jest generiranje 1-adamantilnog kationa (**27**), ali oni se razlikuju po načinu kojim se došlo do kationa **27**. Mehanizam *b* podrazumijeva nastanak pentakoordiniranog ugljikovog atoma u prijelaznom stanju. Iz prijelaznog stanja apstrakcijom protona nastane produkt koji na položaju 1 ima supstituirani elektrofil, dok se apstrakcijom protoniranog elektrofila uz odgovarajući nukleofil dobiva 1-supstituirani adamantanski derivat s nukleofilom. Mehanizam *a* najviše je proučavan u elektrofilnom mediju poput tekućeg broma, sumporne ili dušične kiseline. Nakon nastanka kationa **27** dolazi do reakcije s nukleofilnim specijama poput HSO_4^- , ONO_2^- i Br^- . Mehanizam *c* podrazumijeva nastanak međuproducta **27** prijenosom elektrona te je on najmanje proučavan. Prvim prijenosom elektrona nastane 1-adamantil radikal-kation koji je vrlo nestabilan nakon čega dolazi do izlaska protona i nastanka 1-adamantil radikala koji s drugim prijenosom elektrona daje speciju **27** koja može onda reagirati s nukleofilom u otopini dajući odgovarajući produkt.

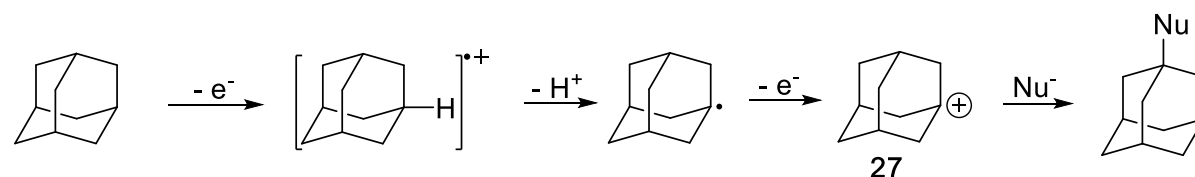
Mehanizam *a*



Mehanizam *b*



Mehanizam *c*

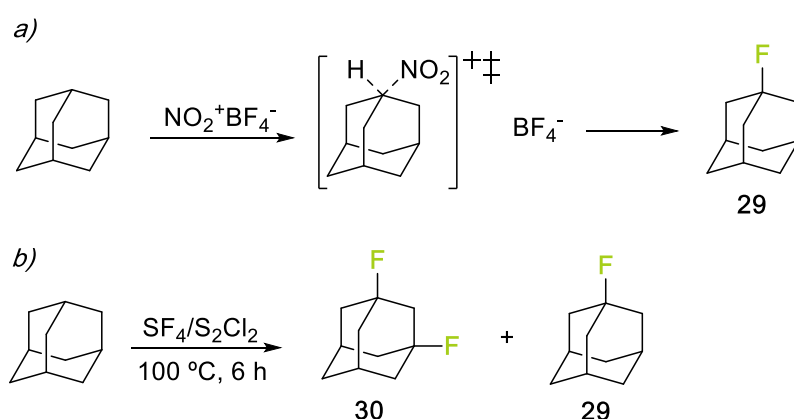


Shema 5. Prikaz tri moguća mehanizma prijenosa vodika kod adamantana i sličnih spojeva.

2.3.1. Haloadamantani

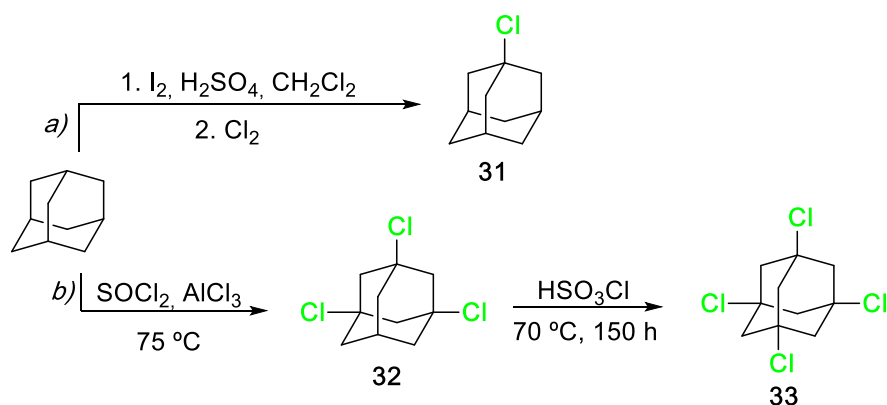
Haloadamantani se mogu dobiti iz samog adamantana ili iz hidroksi te nitro derivata adamantana. Moguće je također dobiti haloadamantane iz drugih haloadamantana zamjenom halogenidnih iona.²¹ Literaturno su poznate metode uvođenja sva četiri halogenidna iona (F^- , Cl^- , Br^- i I^-) u strukturu adamantana.³² Korištenjem tih metoda moguće je tako uvesti četiri halogenidna atoma u *bridgehead* položaje adamantana, od čega je svaki sljedeći teže uvesti od prethodnoga budući da induktivni utjecaj elektron-odvlačećih svojstava halogenidnih atoma destabilizira adamantanski kavez.

Fluoriranje adamantana provodi se reakcijom adamantana i nitronijevog tetrafluoroborata pri čemu nastaje 1-fluoradamantan (**29**).³³ Smatra se da mehanizam ove reakcije uključuje pentakoordinirani kompleks koji nastaje napadom nitronijevog kationa na adamantan koji se zatim raspada dajući 1-fluoradamantan (**29**). (Shema 6.) Polifluorirani spojevi adamantana poput 1-fluor- (**29**), 1,3-difluor- (**30**), 1,3,4-trifluor- i 1,3,5,7-tetrafluoradamantana mogu se dobiti, ovisno o uvjetima, reakcijom sumporovog tetrafluorida i adamantana.³⁴



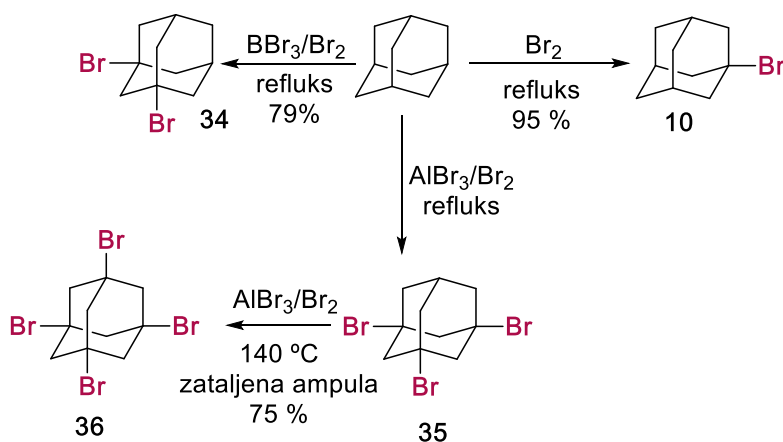
Shema 6. Priprava a) 1-fluoradamantana (**29**) te b) 1-fluoradamantana (**29**) i 1,3-difluoradamantana (**30**).

Kloriranje adamantana najčešće se provodi korištenjem plinovitog klora, organskih i mineralnih kiselinskih klorida, $AlCl_3$ te $FeCl_3$.²¹ Reakcijom smjese joda i sumporne kiseline u diklormetanu te naknadno propuštanje plinovitog klora u reakcijsku smjesu dalo je 1-kloradamantan (**31**) (Shema 7.) kao rezultat izomerizacije prvotno nastalog 1-jodadamantana. Reakcijom tionil-klorida u prisustvu $AlCl_3$ pri $75\text{ }^\circ\text{C}$ dobiva se 1,3,5-trikloradamantan (**32**)³⁵ koji se može prevesti u 1,3,5,7-tetrakloradamantan (**33**) reakcijom s klorosulfonskom kiselinom.²²



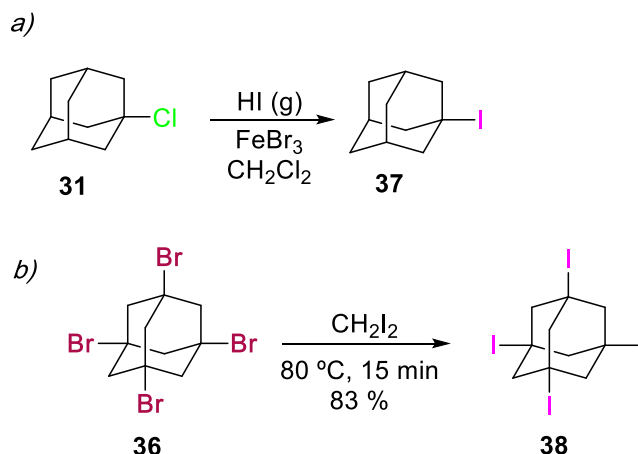
Shema 7. Dobivanje a) mono- te b) tri- i tetra- klor supstituiranih derivata adamantana.

Tretiranje adamantana s tekućim bromom uz refluks daje jedan kristalični produkt, 1-bromadamantan (**10**).³⁶ Pokazalo se da je reakcija bromiranja ionski proces (Shema 5., mehanizam *a*) koji je kataliziran Lewisovim kiselinama, a ne peroksidima ili svjetlom. Bromiranje u ionskom mediju je za razliku od reakcija radikala selektivan proces koji, ovisno o upotrebi katalizatora, vrsti istoga te reakcijskim uvjetima, može uvesti od jednog do četiri atoma broma u molekulu adamantana.^{32,37,38} (Shema 8.) Borov tribromid onečišćen tragovima AlBr_3 je potreban kako bi nastao 1,3-dibromadamantan (**34**).²



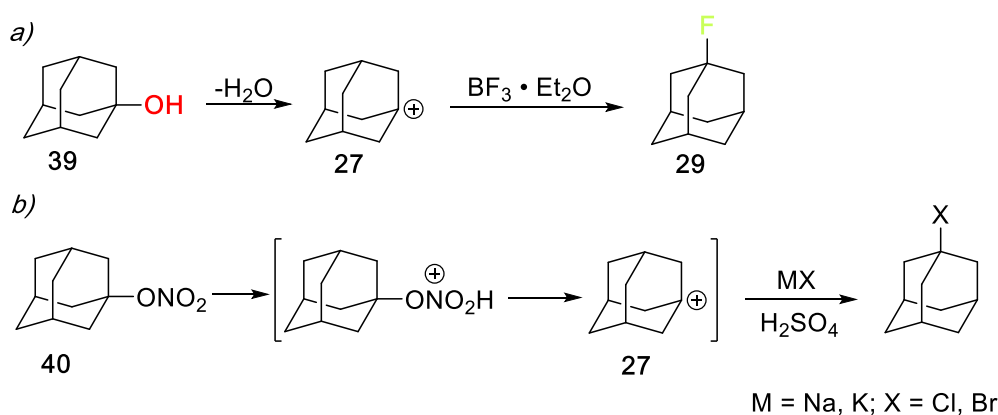
Shema 8. Utjecaj Lewisovih kiselina i reakcijskih uvjeta na stupanj bromiranja adamantana.

Do danas nije poznata metoda direktnog jodiranja adamantana. Jodadamantani se mogu dobiti reakcijom zamjene halogena.²¹ Ovim putem dobiven je 1-jodadamantan (**37**) reakcijom jodiranja 1-kloradamantana (**31**) te 1,3,5,7-tetraiodadamantan (**38**) jodiranjem 1,3,5,7-tetrabromadamantana (**36**) korištenjem dijodmetana.^{39,40}



Shema 9. Metode priprave a) 1-jodadamantana (**37**) i b) 1,3,5,7-tetraiodadamantana (**38**).

Još jedna metoda priprave haloadamantana je iz adamantan-1-ola (**39**).⁴¹ Eliminacijom vode iz adamantan-1-ola (**39**) nastaje 1-adamantilni kation (**27**) koji uz prisutnost $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ daje 1-fluoradamantan (**29**). (Shema 10.) Osim iz hidroksi derivata, haloadamantani se mogu pripraviti i iz adamantilnih nitrata reakcijom s halogenovodičnim kiselinama ili iz njihovih soli uz prisutnost sumporne kiseline.⁴² Reakcijom 1-adamantil nitrata (**40**) s kalijevim kloridom ili bromidom u 98 % sumpornoj kiselini dobiveni su određeni haloadamantani.

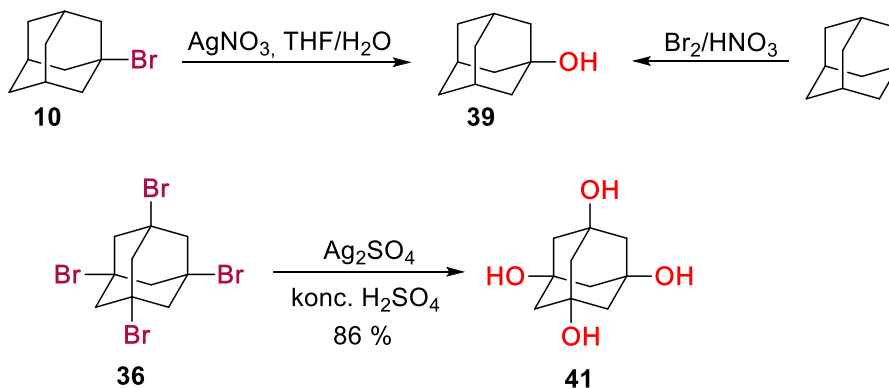


Shema 10. Metode priprave haloadamantana iz a) adamantan-1-ola (**39**) i b) 1-adamantil nitrata (**40**).

2.3.2. Hidroksiadamantani i nitrati adamantana

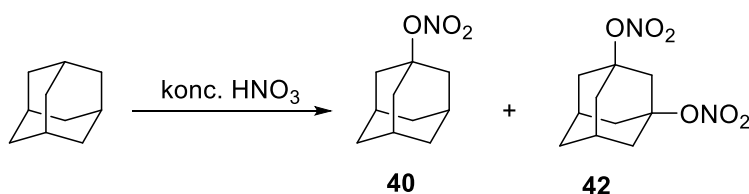
Adamantan i 1-bromadamantan (**10**) najčešći su reagensi koji se koriste u pripravi hidroksiadamantana i odgovarajućih nitrata. Tako se primjerice adamantan-1-ol (**39**) dobiva hidrolizom 1-bromadamantana (**10**) u vodenoj otopini THF-a.³⁶ (Shema 11.) Korištenje srebrovih(I) soli u ovakvim reakcijama vrlo je korisno budući da one kompleksiraju s halogenidima te olakšavaju njihov izlazak ubrzavajući reakciju. Povećanjem broja bromovih atoma u adamantanu on postaje sve otporniji prema reakcijama hidrolize. Di-, tri- i tetra-

supstituirani hidroksi derivati adamantana dobivaju se tako iz odgovarajućih bromida korištenjem Ag_2SO_4 i koncentrirane sumporne kiseline.^{37,43} Ukoliko se polazi iz adamantana, adamantan-1-ol (**39**) može se dobiti reakcijom Br_2 i dušične kiseline.⁴⁴



Shema 11. Različite metode priprave adamantanskog mono- i tetraalkohola.

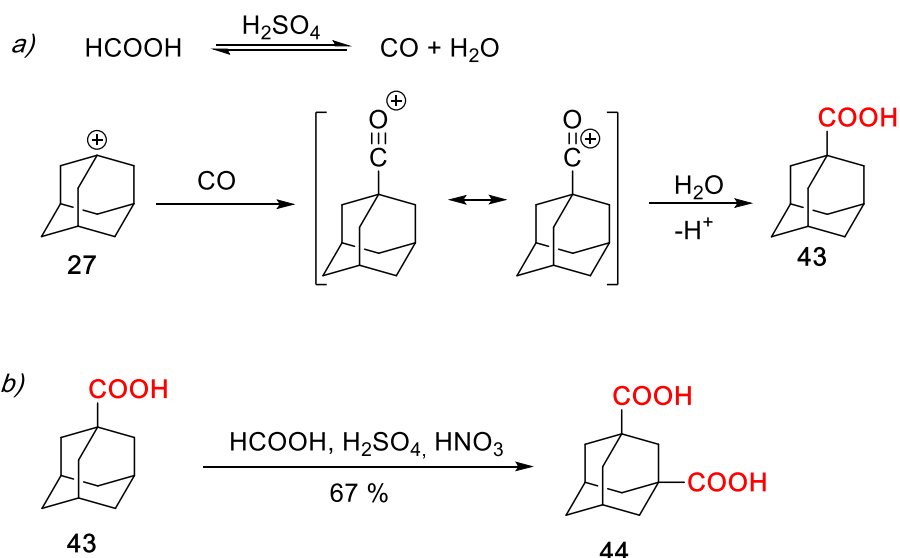
Hidroksiadamantani se mogu pripraviti i hidrolizom odgovarajućih adamantilnih nitrata.²¹ Nitrati odgovarajućih derivata adamantana dobivaju se reakcijom adamantana i koncentrirane dušične kiseline. Tako se primjerice reakcijom adamantana s koncentriranom dušičnom kiselinom, osim 1-adamantil nitrata (**40**), dobiva i adamant-1,3-diil dinitrat (**42**).⁴⁵



Shema 12. Sinteza 1-adamantil nitrata (**40**) i adamant-1,3-diil dinitrata (**42**) reakcijom adamantana s koncentriranom dušičnom kiselinom.

2.3.3. Adamantanske kiseline

Sinteza adamantanskih kiselina provodi se metodom Koch-Haaf karboksilacije pri čemu dolazi do *in situ* generiranja ugljikovog monoksida (Shema 13.) iz mravlje kiseline i koncentrirane sumporne kiseline.⁴⁶ Nastali 1-adamantilni kation (**27**) (iz adamantana, adamantan-1-ola ili 1-bromadamantana) reagira s CO, koji je ambifil, nakon čega nastaje acilijev kation koji hidrolizom daje odgovarajuću adamantan-1-karboksilnu kiselinu (**43**).^{47,48}

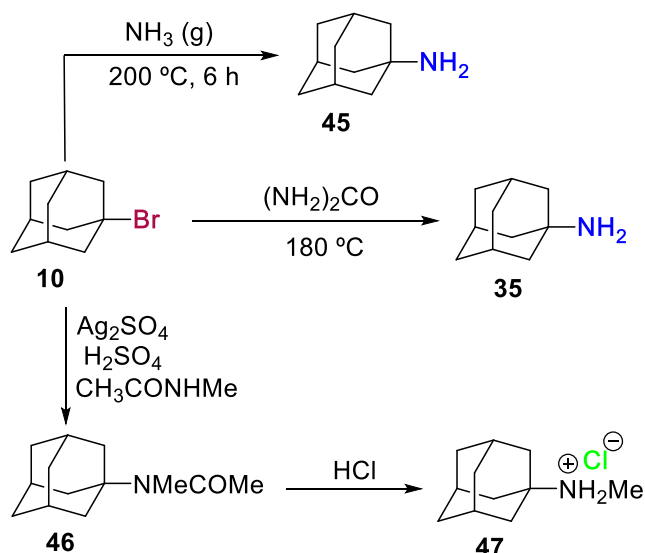


Shema 13. (a) Mehanizam reakcije Koch-Haaf karboksilacije i (b) reakcija priprave dikiseline **44**.

Dikarboksilne kiseline adamantana pripravljene su iz 1,3-dibromadamantana (**34**) ili iz 3-bromadamantan-1-karboksilne kiseline korištenjem uvjeta standardnih za Koch-Haafovu reakciju. Adamantan-1,3-dikarboksilna kiselina (**44**) dobivena je iz monokarboksilne kiseline **43** korištenjem smjese dušične, sumporne i mravlje kiseline.

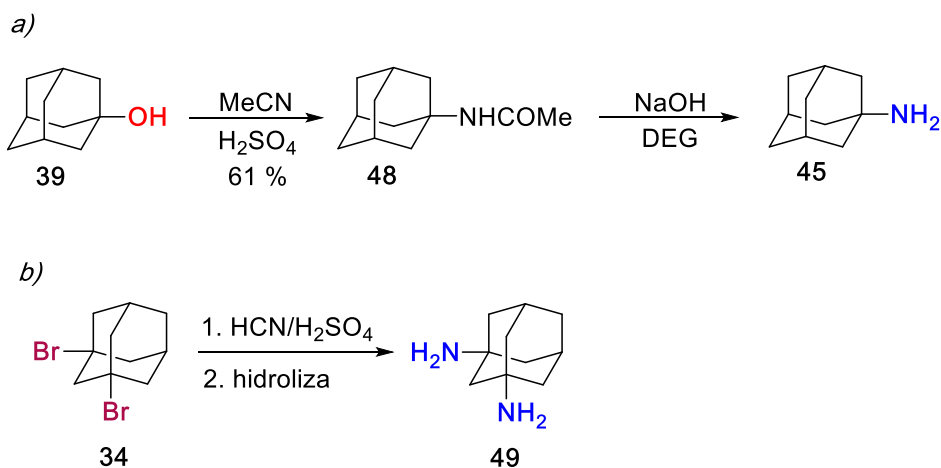
2.3.4. Aminoadamantani

Aminoadamantani se mogu pripraviti reakcijom adamantana, adamantan-1-ola (**39**) ili 1-bromadamantana (**10**) s nekim od donora amino skupine poput amonijaka, amina, nitrila, uree, itd. Jedna takva sinteza uključivala je propuhivanje 1-bromadamantana (**10**) amonijakom tijekom 6 sati pri temperaturi od 200 °C pri čemu je nastao 1-aminoadamantan (**45**).²¹ Adamantilamini mogu se dobiti i reakcijom 1-bromadamantana (**10**) s odgovarajućim amidima te njihovom bazičnom ili kiselom hidrolizom. Priprava 1-*N*-metilaminoadamantanskog hidroklorida (**47**) uključivala je pretvorbu 1-bromadamantana (**10**) u 1-*N*-metilacetaminoadamantan (**46**) koji je kiselom hidrolizom dao produkt **47**. Reakcijom uree s 1-bromadamantanom (**10**) pri visokoj temperaturi također je dobiven 1-aminoadamantan (**45**).²¹



Shema 14. Metode priprave 1-aminoadamantana (45) i 1-N-metilaminoadamantan hidroklorida (47).

Poznato je da adamantan-1-ol (39) u acetonitrilu i uz prisutnost kiselog katalizatora, kao što je koncentrirana sumporna kiselina (standardni uvjeti Ritterove reakcije), daje 1-acetamidoadamantan (48) koji baznom hidrolizom zatim daje 1-aminoadamantan (45).⁴⁹ Ritterovom reakcijom dobiven je na sličan način i 1,3-diaminoadamantan (49) iz 1,3-dibromadamantana (34) i smjese cijanovodične i koncentrirane sumporne kiseline.²¹



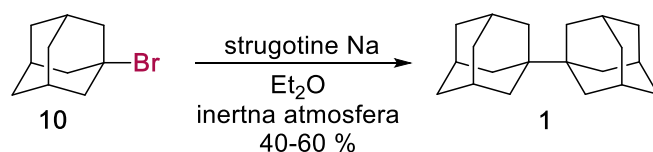
Shema 15. Metode priprave a) 1-aminoadamantana (45) i b) 1,3-diaminoadamantana (49) Ritterovom reakcijom.

2.3.5. Wurtzova reakcija

Sprezanje ili C–C *coupling* alkil-halogenida u inertoj atmosferi argona ili dušika uz korištenje strugotina alkalijskih metala, najčešće litija ili natrija, naziva se Wurtzovom reakcijom.⁵⁰ Ovisno o polaznim halogenidima mogu se dobiti simetrični i mješoviti produkti, ali reakcija se odlikuje nastankom smjesa produkata od čega su neki produkti eliminacije i

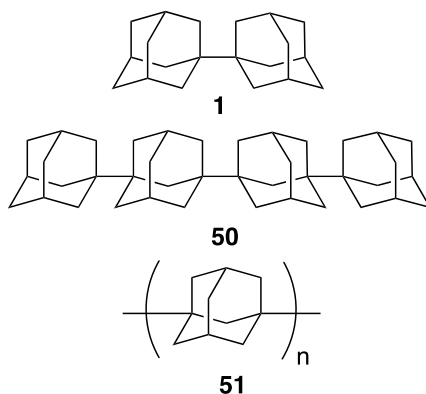
pregradnje. Adamantanski supstrati rijetko podliježu reakcijama eliminacije, kao što je gore objašnjeno, a ukoliko se koriste 1-supstituirani halogenidni derivati adamantana mogu se izbjeći reakcije pregradnje budući da je 1-adamantilni karbokation (**27**) vrlo stabilan. Kako bi se pak izbjegli različiti adicijski produkti, koristi se aprotično otapalo visokog pK_a poput alifatskih ugljikovodika (*n*-heptan, *n*-oktan), eter, smjesa ksilena, itd. Ključna karakteristika navedenih otapala je da ne posjeduju kisele protone. Mehanizam Wurtzove reakcije do danas nije u potpunosti razjašnjen te je predmet mnogih istraživanja.^{51,52} Predložena su tako dva mehanizma od čega je jedan karbanionskog tipa, dok je drugi radikalskog tipa.^{53,54} Prvi mehanizam pretpostavlja nastanak organometalnog spoja halogen-metal zamjenom alkil-halogenida i metala korištenog u reakciji. Snažno polarizirana C–M veza sadrži veliki udio karbanionskog karaktera te ona napada drugu molekulu alkil-halogenida S_N2 ili S_N1 mehanizmom. Drugi predloženi tip mehanizma je radikalski te pretpostavlja nastanak alkil-radikala upotrebom slobodnih elektrona metala (npr. natrija) koji služi kao inicijator lančane reakcije. Nastankom alkil-radikala može doći do rekombinacije dvaju alkil-radikala, ali može doći i do sporednih reakcija koje onda rezultiraju nusproduktima. Eksperimentalna opažanja zasada idu više u prilog radikalskom tipu reakcije budući da se reakcijska smjesa u prvim fazama reakcije oboji intenzivno plavom bojom.⁵⁵

Literaturno su poznati različiti difunkcionalizirani derivati adamantana koji sadrže samo adamantanske podjedinice, a pripremljeni su Wurtzovom reakcijom. Najosnovniji, 1-(adamant-1-il)adamantan ili 1,1'-biadamantan (**1**) prvi put je dobiven Wurtzovom reakcijom u laboratoriju S. Lande i Hale korištenjem 1-bromadamantana (**10**) i natrijevih strugotina u dietil-eteru pod inertnom atmosferom.⁵⁶



Shema 16. Wurtzova reakcija dobivanja 1,1'-biadamantana (**1**).

Nadogradnjom adamantanskih jedinica na postojeći adamantanski skelet dolazi se do poli(1,3-adamantana) **51**.⁵⁷

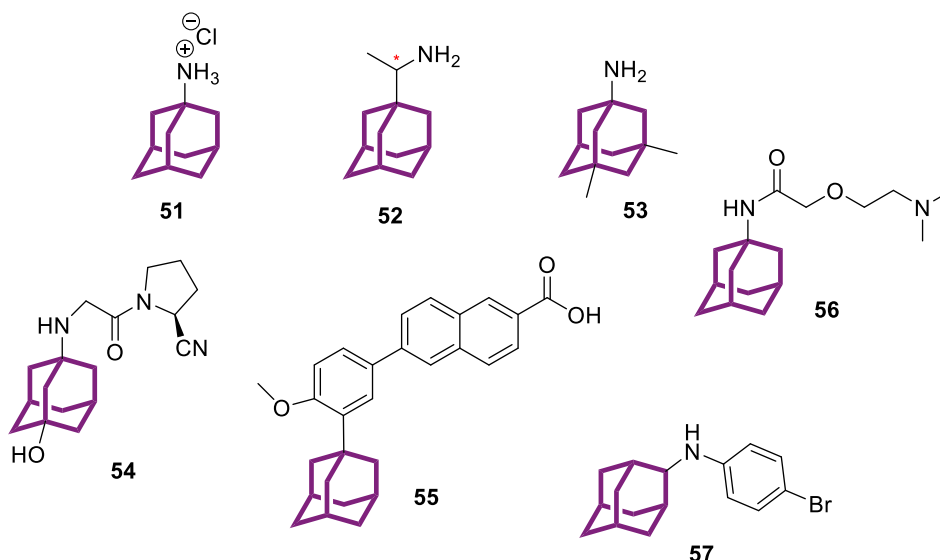


Slika 6. Struktura 1,1'-biadamantana (**1**), tetramera adamantana **50** i poli(1,3-adamantana) **51**.

2.4. Primjena adamantana

2.4.1. Biološka aktivnost

Već dugi niz godina poznat je širok spektar farmakološke primjene spojeva koji u svojoj strukturi sadrže adamantansku podjedinicu.⁵⁸ Spojevi s ugrađenim adamantanskim kavezom pokazali su tako vrlo izražena antivirusna,⁵⁹ antibakterijska,⁶⁰ antiaritmička,⁶¹ hipoglikemijska,⁶² antidepresivna,⁶³ sedativna⁶⁴ i imunosupresivna svojstva.⁶⁵ Kako sama djelotvornost lijeka ovisi o njegovom ADME-u (engl. *absorption-distribution-metabolism-excretion*), od iznimne je važnosti da aktivna komponenta lijeka uspješno prolazi kroz lipidni dvosloj stanične membrane.⁶⁶ Jednom kad je aktivna komponenta prisutna u citosolu stanice ona započinje proces aktivacije, odnosno inhibicije određene mete (receptora, enzima i dr.) čime se postiže željeni farmakološki učinak. Permeabilnost lijeka kroz membranu ovisi o lipofilnosti samog lijeka, pK_a lijeka, prirodi membrane te o pH vrijednosti okoline u kojoj se lijek nalazi.⁶⁶ Posljednja dva parametra su fiksna budući da se biokemijski sustavi kreću u uskom fiziološkom rasponu u kojem se postiže optimalno djelovanje, dok su prva dva parametra varijabilna. Dodatkom ionizirajućih (karboksilna skupina, amino skupina) ili neionizirajućih supstituenata (alkilni, arilni) utječe se na pK_a samog lijeka pri određenom pH, dok se lipofilnost varira dodatkom lipofilnih podjedinica poput adamantana. Adamantanska jedinica je, uz metilnu, najbolja u poboljšavanju i/ili postizanju željenog biološkog učinka upravo zbog svoje voluminoznosti i ugljikovodične prirode.⁶⁷ Stoga se adamantan ponekad naziva i „lipofilnim metkom“ te se kao takav koristi u poboljšanju lipofilnosti i stabilnosti određenog lijeka izravno utječući na farmakokinetiku lijeka.⁶⁷



Slika 7. Struktura aktivnih komponenti nekih lijekova koji sadrže adamantansku jedinicu.

Otkriće antivirusnog djelovanja 1-aminoadamantan hidroklorida (**51**)⁶⁸ 1964. godine smatra se početkom medicinske kemije adamantanskih derivata i od tada je prisutan domino efekt koji je rezultirao mnogobrojnim uspješnim *lead* strukturama s adamantanskim fragmentom.⁵⁸ (Slika 7.) Djelovanje 1-aminoadamantan hidroklorida (**51**), poznatog i pod nazivom amantadin (komercijalni naziv Symmetrel[®]), naročito je značajno u inhibiciji virusa influence A, A₁, A₂ i C te virusa rubeole.⁶⁹ Osim navedenoga, djelotvoran je i kod Eschova i Rousova sarkoma te se upotrebljava i u liječenju Parkinsonove bolesti.⁷⁰ Daljnji probir kandidata doveo je 1965. godine do otkriće α -metil-1-adamantanmetilamina (**52**). Ovaj spoj još se naziva rimantidin te pokazuje snažnije djelovanje prema virusu influence (pogotovo prema tipu A₂) u odnosu na amin **51**.⁷¹ Sama struktura rimantidina uključuje i stereogeni centar pa je bilo potrebno testirati aktivnost pojedinačnih enantiomera što je i učinjeno nakon njihove rezolucije.⁵⁸ Pokazalo se da su oba enatiomera jednako aktivna kao i racemični spoj.

Memantin ili 3,5-dimetil-1-aminoadamantan (**53**) aktivna je pak komponenta koja se koristi u liječenju demencije budući da usporava kognitivno propadanje i poboljšava prijenos živčanih signala te pamćenja, čime sveukupno ublažava simptome Alzheimerove bolesti.⁷²

Vildagliptin (**54**) je spoj koji se prodaje pod komercijalnim nazivom Agnis[®] te spada u skupinu oralnih antidijabetika. Primjenjuje se u liječenju dijabetesa tipa 2 jer održava normalne razine šećera u krvi.⁷³ Djeluje na način da povećava osjetljivost beta stanica gušterače na glukozu (bolje izlučivanje inzulina ovisno o koncentraciji glukoze), dok istovremeno povećava osjetljivost alfa stanica gušterače na glukozu (prikladnije izlučivanje glukagona s obzirom na koncentracije glukoze u krvi). Dvojako djelovanje vildagliptina u

konačnici uzrokuje povećano stvaranje inzulina te smanjeno stvaranje glukagona čime se u konačnici smanjuje razina šećera u krvi.

Adapalen (**55**), topični retinoid, spoj je koji se koristi u liječenju blagih do umjereno izraženih akni na području lica, prsa i leđa.⁷⁴ Ima protuupalno djelovanje čime se smanjuje osjećaj boli i iritacije. Mehanizam djelovanja sastoji se od aktivacije receptora retinoične kiseline nakon čega dolazi do aktivacije jednog od tri retinoična X receptora koji nakon aktivacije može vezati DNA i regulirati aktivnost transkripcije gena za staničnu proliferaciju i diferencijaciju. Adapalen na ovaj način inhibira staničnu diobu i diferencijaciju keratinocita čime se ispoljavaju njegova antikomedogena svojstva. Protuupalno djelovanje adapalena može se objasniti moduliranjem imunskog odgovora receptora zaslužnog za prepoznavanje bakterija koje uzrokuju akne. Aktivacija istog uz inhibiciju srodnog transkripcijskog faktora nizvodno uzrokuje promjene u genskoj ekspresiji.

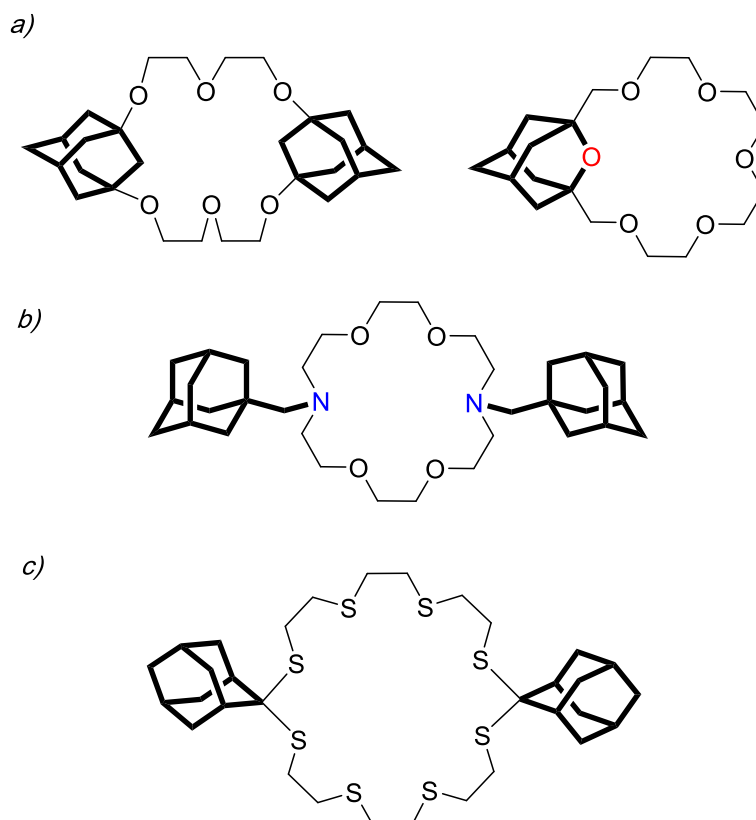
Tromantidin (**56**) je antivirusni lijek koji se koristi protiv *Herpes Simplex* virusa, a komercijalno je dostupan pod nazivom Viru-Merz-Serol[®] u obliku gela. Izrazito je djelotvoran u prvoj i zadnjoj fazi virusne replikacije⁷⁵ pa nakon upotrebe dolazi do smanjenog peckanja, boli i svrbeža te do smanjenja trajanja infekcije te produljenja stadija remisije virusa.

Bromantan (**57**), psihostimulans i anksiolitik, komercijalno je dostupan pod nazivom Ladasten[®]. Mehanizam njegovog djelovanja je nepoznat, međutim, utvrđeno je da nakon administracije lijeka dolazi do oslobađanja dopamina⁷⁶ pa se posljedično može govoriti o potencijalnom agonističkom djelovanju na dopaminergijski i serotonergijski neurotransmiterski sustav. U Rusiji je bromantan odobren kao lijek protiv neurastenije, ali postoje istraživanja bromantana kao potencijalnog adaptogena.

2.4.2. Sustavi za selektivnu detekciju aniona i kationa

Ugrađivanjem adamantanskih podjedinica u osnovne makrocikličke spojeve poput krunastih etera i kriptanada te korištenjem adamantanskih derivata kao molekula gostiju za ciklodekstrine i kukurbiturile istražuje se primjena adamantanskog skeleta u supramolekulskoj kemiji.⁷⁷ Primjerice, istraživanja kompleksiranja određenih kationa s adamantanskim makrociklima otvaraju mogućnost razvoja novih kationskih receptora.⁷⁸⁻⁸¹ Tako su literaturno poznati adamantanski i oksadamantanski krunasti eteri,⁷⁸ adamantanski mono- i diaza-krunasti eteri i kriptandi,⁷⁹⁻⁸¹ makrociklički tioeteri premošteni s adamantan-1,3-diilom⁸² te makrociklički tioteri koji u svojoj strukturi sadržavaju spiro-adamantan,⁸³ što su samo neki primjeri ovakvih sustava. (Slika 8.) Adamantanska podjedinica pri tome ima

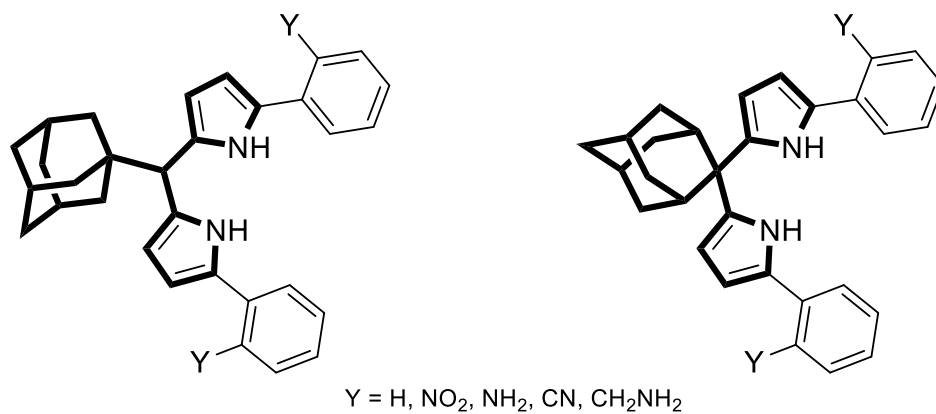
steričku ulogu jer smanjuje konformacijski prostor molekule čineći ju manje pokretljivom, a samim time utječe i na parametre kao što su dimenzije i oblik šupljine prstena u odnosu na nesupstituirani makrociklički sustav. Pokazalo se da umetanje adamantanskih jedinica povećava lipofilnost samog makrocikličkog sustava, a samim time se onda može modulirati selektivnost takvih receptora prema kationima (npr. ekstrakcija mekih i teških metalnih iona kao što su Cu^{2+} , Ag^+ , Pb^{2+} , Cd^{2+}).



Slika 8. Prikaz adamantanskih i oksadamantanskih krunastih etera (a), adamantanskog diaza-krunastog etera (b) i makrocikličkog tioetera (c).

Osim za selektivnu detekciju kationa, adamantanska podjedinica korištena je i u sintezi anionskih receptora. Jednostavni adamantanski dipirometani pokazali su se uspješnim u vezivanju aniona,⁸⁴ stoga su provedena daljna ispitivanja na supstituiranim adamantanskim dipirometanima u potrazi za receptorima s još boljim svojstvima te povećanom selektivnošću. Pripravljene su derivati prikazani na slici 9. te je ispitivano njihovo vezivanje F^- , Cl^- , Br^- , AcO^- , NO_3^- , HSO_4^- i H_2PO_4^- aniona nakon čega su izračunate konstante stabilnosti nastalih kompleksa.⁸⁵ Vezivanje aniona s pripravljenim receptorima bilo je praćeno titracijskim eksperimentima te analitičkim tehnikama poput ^1H NMR, UV/Vis-spektroskopije i fluorescencijske spektroskopije.

Ustanovljeno je da proširenje veznog mjesta receptora ima pozitivan utjecaj na sposobnost vezivanja u odnosu na jednostavnije adamantanske dipirometane. Utvrđene korelacije strukture i konstanti stabilnosti pružaju korisne informacije za dizajn novih receptora temeljenih na ovakvim strukturama.

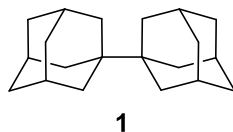


Slika 9. Adamant-1-il supstituirani dipirometan (lijevo) i adamant-2,2-diil supstituirani dipirometan (desno).

3. MATERIJALI I METODE

Spojevi pripravljeni u okviru ovog rada identificirani su ^1H i ^{13}C NMR spektroskopijom. Odgovarajući ^1H i ^{13}C NMR spektri snimljeni su na instrumentima Bruker Avance 600 MHz i Bruker Avance 300 MHz u deuteriranim otapalima, uz TMS kao unutarnji standard. Čistoća pojedinih spojeva utvrđena je tankoslojnom kromatografijom (TLC) i plinskom kromatografijom (GC i GC-MS). GC analize provedene su na instrumentu Varian CP-3380 s kolonom DB-1701 s plameno-ionizacijskim detektorom. GC-MS analize provedene su na instrumentu Agilent 7890B-5977B s kolonom HP-5MS sa spektrometrom masa kao detektorom. Neke Wurtzove reakcije provedene su u visokotlačnoj aparaturi (staklena boca debelih stijenki, volumen 48 mL, teflonski čep na navoj s brtvom). U svim reakcijama bromiranja gornji je otvor hladila spojen na aparaturu za apsorpciju bromovodika. Sve korištene kemikalije i otapala bili su analitičke čistoće. Otapala su iz reakcijskih smjesa uklonjena na rotacijskom uparivaču pod sniženim tlakom uz zagrijavanje.

3.1. Priprava 1,1'-biadamantana (1)

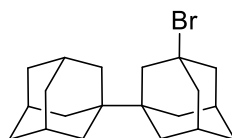


U visokotlačnu aparaturu dodani su 1-bromadamantan (**10**) (2,063 g, 9,59 mmol), *n*-heptan (10 mL) i natrij izrezan na tanke listiće (1 g, 43 mmol). Aparatura je ispunjena dušikom te začepljena. Reakcijska smjesa zagrijavana je 24 sata na magnetskoj mješalici pri temperaturi 100 °C. Nakon hlađenja reakcijske smjese na sobnu temperaturu, grumen natrija izvađen je iz smjese i uništen u etanolu, a preostali tragovi natrija uništeni su dodatkom metanola (15 mL) uz miješanje i hlađenje na ledenoj kupelji. Reakcijska je smjesa profiltrirana, uparena do suha, a zatim je sirovi produkt razdijeljen između vode (100 mL) i smjese *n*-heksan/diklormetan = 3:1 (200 mL). Slojevi su odvojeni u lijevku za odjeljivanje, a vodeni sloj je ekstrahiran sa smjesom otapala *n*-heksan/diklormetan = 3:1 (2×100 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na Na_2SO_4 , a potom profiltrirani i upareni. Dobiveno je 1,089 g ($\eta = 84\%$) produkta **1** koji je prema GC-MS-u 98% čist. Analitički čist uzorak dobiven je sublimacijom ($p = 10$ mmHg, $\vartheta = 80$ °C). Adamantan i nečistoće sublimiraju, a željeni produkt 1,1'-biadamantan (**1**) zaostaje u sublimatoru kao bijeli prah. Snimljeni su ^1H i ^{13}C NMR spektri koji odgovaraju literaturnim podacima.⁸⁶

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 1,56–1,65 (m, 18H), 1,67 (d, 6H, $J = 12,0$ Hz), 1,95 (br. s, 6H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 29,0 (6C, CH), 35,2 (6C, CH_2), 36,4 (2C, C), 37,6 (6C, CH_2).

3.2. Priprava 3-brom-1,1'-biadamantana (2)



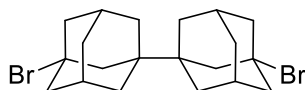
2

U okruglu tikvicu dodani su 1,1'-biadamantan (**1**) (197 mg, 0,73 mmol), tetraklormetan (20 mL) te brom (8 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je 22 sata, a nakon hlađenja prebačena je u lijevak za odjeljivanje. U lijevak je zatim dodan kloroform (150 mL) te zasićena vodena otopina Na_2SO_3 (u malim obrocima) do obezbojenja reakcijske smjese. Slojevi su odijeljeni, a vodeni sloj je ekstrahiran s kloroformom (2×100 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na Na_2SO_4 , a potom profiltrirani i upareni. Dobiven je sirovi produkt koji sadrži 3-brom-1,1'-biadamantan (**2**), 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantan (**3**) te nečistoće. Pročišćavanje produkata provedeno je na stupcu aluminijskoga oksida uz smjesu otapala *n*-heksan/diklormetan = 9:1 kao eluens. Izolirano je 141 mg ($\eta = 56\%$) čistog produkta **2** u obliku bijelog praha. Snimljeni su ^1H i ^{13}C NMR spektri koji odgovaraju literaturnim podacima.^{57,86}

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 1,56–1,70 (m, 18H), 1,97 (br. s, 3H), 2,15–2,18 (m, 2H), 2,19–2,20 (m, 2H), 2,23–2,26 (m, 2H), 2,28–2,32 (m, 2H).

^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3), δ/ppm : 28,9 (2C, CH), 32,8 (2C, CH), 33,4 (2C, CH_2), 35,4 (1C, CH_2), 35,4 (1C, CH_2), 36,7 (1C, C), 37,4 (3C, CH_2), 42,7 (1C, C), 47,6 (1C, CH_2), 49,2 (2C, CH_2), 69,5 (1C, C–Br).

3.3. Priprava 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (3)



3

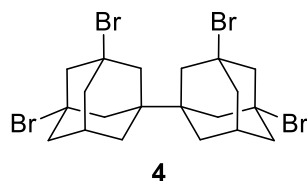
U okruglu tikvicu dodani su 1,1'-biadamantan (**1**) (270 mg, 1,0 mmol) i brom (10 mL). Reakcijska smjesa refluksirana je 3 sata, a nakon hlađenja je prebačena u lijevak za odjeljivanje. U lijevak je zatim dodan kloroform (150 mL) te zasićena vodena otopina Na_2SO_3

(u malim obrocima) do obezbojenja reakcijske smjese. Slojevi su odijeljeni, a vodeni sloj je ekstrahiran s kloroformom (2×100 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na Na₂SO₄, a potom profiltrirani i upareni. Dobiven je sirovi produkt koji je pročišćen na stupcu aluminijske oksida uz smjesu otapala *n*-heksan/diklormetan = 1:1 kao eluens. Izolirano je 374 mg (η = 87%) čistog produkta **3** u obliku bijelog praha. Snimljeni su ¹H i ¹³C NMR spektri koji odgovaraju literaturnim podacima.⁸⁷

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 1,52–1,68 (m, 12H), 2,19 (br. s, 8H), 2,24 (d, 4H, J = 12,0 Hz), 2,31 (d, 4H, J = 12,0 Hz).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 32,5 (4C, CH), 33,7 (4C, CH₂), 35,2 (2C, CH₂), 42,6 (2C, C), 47,6 (2C, CH₂), 49,0 (4C, CH₂), 68,0 (2C, C–Br).

3.4. Priprava 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**4**)

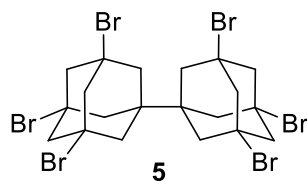


U okruglu tikvicu dodani su 1,1'-biadamantan (**1**) (270 mg, 1,0 mmol), brom (40 mL) i aluminijev bromid (900 mg, 3,4 mmol). Reakcijska smjesa refluksirana je 2 sata, a nakon hlađenja prebačena je u čašu visokih stijenki. U čašu je zatim dodan kloroform (250 mL) te u malim obrocima zasićena vodena otopina Na₂SO₃ do obezbojenja reakcijske smjese. Čašu je sve vrijeme potrebno hladiti na ledenoj kupelji uz miješanje magnetskom miješalicom. Sadržaj iz čaše je prebačen u lijevak za odjeljivanje. Slojevi su odijeljeni, a vodeni sloj je ekstrahiran s kloroformom (2×100 mL). Spojeni organski ekstrakti sušeni su na Na₂SO₄, a potom profiltrirani i upareni. Dobivena je sirovi produkt koji je pročišćen na stupcu aluminijske oksida uz smjesu otapala *n*-heksan/diklormetan = 3:1 kao eluens. Izolirano je 534 mg (η = 91%) čistog produkta **4** u obliku bijelog praha. Snimljeni su ¹H i ¹³C NMR spektri koji odgovaraju literaturnim podacima.⁸⁸

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 1,59 (d, 2H, J = 3 Hz), 2,14 (br. s, 4H), 2,15–2,20 (m, 2H), 2,22–2,26 (m, 2H), 2,32–2,35 (m, 1H), 2,72–2,76 (m, 1H), 2,82–2,84 (m, 1H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 32,2 (2C, CH₂), 34,3 (2C, CH), 45,7 (4C, CH₂), 46,1 (2C, C), 46,5 (4C, CH₂), 58,4 (2C, CH₂), 62,0 (4C, C–Br).

3.5. Priprava 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (5)



U okruglu tikvicu dodani su 1,1'-biadamantan (**1**) (270 mg, 1,0 mmol), brom (40 mL) i aluminijev bromid (900 mg, 3,4 mmol). Reakcijska smjesa refluksirana je 72 sata, a nakon hlađenja je prebačena u čašu visokih stijenki. U čašu je zatim dodan kloroform (250 mL) te u malim obrocima zasićena vodena otopina Na₂SO₃ do obezbojenja reakcijske smjese. Čašu je sve vrijeme potrebno hladiti na ledenoj kupelji uz miješanje magnetskom miješalicom. Sadržaj iz čaše prebačen je u lijevak za odjeljivanje. Slojevi su odijeljeni, a organski ekstrakt podvrgnut je filtriranju kroz filter-papir plave vrpce te je filtrat djelomično ukoncentriran do nastajanja taloga. Postupak filtracije i uparavanja proveden je nekoliko puta. Na filter papiru zaostaje talog produkta **5**. Izolirano je 442 mg ($\eta = 59\%$) čistog produkta **5** u obliku blijedo žutog praha. Snimljeni su ¹H i ¹³C NMR spektri koji odgovaraju literaturnim podacima.^{89,90}

¹H NMR (600 MHz, piridin-*d*₅), δ /ppm: 2,26 (s, 12H), 2,83 (s, 12H).

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃), δ /ppm: 43,4 (6C, CH₂), 48,5 (2C, C), 55,5 (6C, CH₂), 59,4 (6C, C–Br).

3.6. Konformacijska analiza

Konformacijska analiza predstavlja pretragu plohe potencijalne energije (PES) koja je pak poznata nakon rješavanja Schrödingerove jednadžbe za veliki broj geometrija jezgara (i nekoliko elektronskih stanja), a predstavlja ovisnost potencijalne energije o konformacijama molekule, odnosno o određenim parametrima (kut, duljina veza, kut između veza, torzijski kut). Kvantno-mehanički pristup rješavanja gibanja jezgara polazi od početne Schrödingerove jednadžbe, pri čemu se u obzir uzima Born-Oppenheimerova aproksimacija koja pojednostavljeno govori da su jezgre puno teže od elektrona pa se njihova međusobna sprega zanemaruje. Elektronski dio Schrödingerove jednadžbe se tada rješava za parametarski postavljene položaje jezgara. Ukoliko imamo *N* jezgara, dimenzionalnost PES je *3N* nuklearnih koordinata koje definiraju geometriju. Za opis unutrašnjeg gibanja jezgara nelinearne molekule potrebno je *3N–6* koordinata (3 koordinate za opis translacije i 3 za opis rotacije oko 3 osi), dok je za linearne molekule potrebno *3N–5* jezgara budući da se rotacija oko internuklearne osi ne smatra rotacijom. Izgradnja potpune PES molekule s puno jezgara

uglavnom je prezahtjevna i nepotrebna, stoga se promatraju kemijski najzanimljiviji dijelovi poput minimuma i prijelaznih struktura. Minimumi imaju sve vibracijske frekvencije pozitivne, dok u prijelaznoj strukturi postoji jedna negativna vlastita vrijednost čija je vibracijska frekvencija imaginarna, tj. negativna. Vibracijskom frekvencijskom analizom potvrđuje se tako minimum ili prijelazna struktura. Konformeri su minimumi na PES te se iz jednog konformera u drugi može prijeći rotacijom oko jednostruke veze. Samih konformacija postoji beskonačno mnogo. Pretraživanju konformacijskog prostora može se pristupiti na nekoliko načina: (i) sistematskim pretraživanjem, (ii) stohastičkim i Monte Carlo metodama, (iii) molekulskom dinamikom te (iv) simuliranim hlađenjem.⁹¹

U sklopu ovog rada uzorkovan je dio konformacijskog prostora (lokalno) samo oko središnje 1,1' C–C veze budući da su adamantanski kavezi vrlo rigidni pa bi prisilnom rotacijom njihovih veza došlo do pucanja istih, tj. ne bismo više promatrali realne kemijske strukture i procese pri danim uvjetima. Upravo iz tih razloga plohe potencijalnih energija rotamera ciljnih molekula su istražene i optimizirane rotacijom samo oko središnje C–C veze.

Minimizacija geometrije i frekvencijska analiza svih struktura izračunatih u sklopu ovoga rada provedena je metodom teorije funkcionala gustoće (DFT, engl. *density functional theory*). Pri tome je korišten popularni i robustni funkcional B3LYP^{92,93} koji se pokazao kao dobar odabir za optimizaciju geometrija adamantanskih derivata od interesa budući da dobro uravnotežuje omjer utrošenog vremena potrebnog za račun s preciznošću i točnošću rezultata. Valja međutim napomenuti da je osnovni B3LYP funkcional neprilagođen za opis sustava u kojima su izražene disperzijske interakcije, kao što je naš slučaj, te je bilo nužno uvesti u račun još D3 korekciju za disperziju⁹⁴ s uključenim Becke-Johnson prigušenjem (BJ).⁹⁵ Što se tiče izbora osnovnog skupa, njegov odabir se općenito temelji na: (i) korištenju najmanjeg broja osnovnih funkcija koji daje najbolji rezultat i (ii) što jednostavnijem računanju integrala kvantno-mehaničkih operatora zapisanih preko osnovnih funkcija. Često korišteni osnovni skupovi su Pople (npr. 6-31G, 6-311G) skupovi, dok moderniji Dunning (Dunning-Huzinaga) (npr. cc-pVDZ, cc-pVTZ) i Karlsruhe (npr. def2-TZVP, def2-TZVPP) osnovni skupovi već uključuju polarizacijske funkcije po definiciji.⁹⁶ U sklopu ovoga rada odlučili smo se za def2-TZVPP osnovni skup zbog svoje dostatne razine točnosti za potrebe naših razmatranja. Za optimizaciju stacionarnih točaka ciljnih molekula te provođenje konformacijske analize molekula korišten je Orca 4.2.1 programski paket.⁹⁷

4. REZULTATI I RASPRAVA

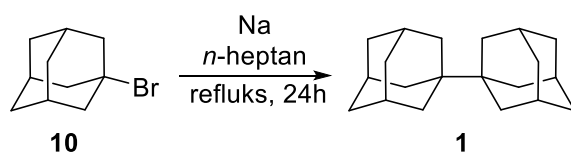
4.1. Uvod

Cilj ovog rada bila je priprava i izolacija bromiranih derivata 1,1'-biadamantana **2–5** koji mogu poslužiti kao vrlo korisni prekursori u sintezi spojeva s adamantanom. Početni spoj za reakciju bromiranja, 1,1'-biadamantan (**1**), dobiven je Wurtzovom reakcijom iz 1-bromadamantana (**10**). Literaturni postupci^{86,90,98,99} dobivanja 1,1'-biadamantana (**1**), uz često slaba iskorištenja i dugu izolaciju, pokazali su se teško reproducibilnima, stoga je provedena optimizacija Wurtzove reakcije variranjem parametara poput otapala, koncentracije i tlaka.

Priprava bromiranih derivata 1,1'-biadamantana **2–5** nosila je vlastite izazove u odnosu na dobivanje 1,1'-biadamantana (**1**). Reakcija bromiranja dala je željene produkte, no često se radilo o smjesama produkata koje je trebalo dodatno pročistiti, odnosno razdvojiti njihove komponente. S obzirom na ograničen broj dostupnih pogodnih metoda izolacije te malen raspon organskih otapala u kojem se otapaju bromirani derivati, pročišćavanje se pokazalo vrlo zahtjevnim. Iz tog razloga nastojalo se zasebno optimizirati svaku reakciju bromiranja. Pri tome su uz pripravu već literaturno opisan bromiranih derivata, zapaženi i drugi bromirani derivati 1,1'-biadamantana (**1**) koji su identificirani plinskom kromatografijom uz detekciju masenom spektrometrijom.

Nakon uspješne sinteze ciljnih molekula i njihove spektroskopske karakterizacije, provedena je i karakterizacija njihovih strukturnih karakteristika računalnim metodama. Tako je u sklopu ovoga rada provedena konformacijska analiza 1,1'-biadamantana (**1**) te njegovih bromiranih derivata **3–5**. Valja napomenuti da su navedene strukture sterički i konformacijski vrlo krute te se jedina praktična karakterizacija mogućih konformera svodi na studiju mogućnosti rotacije oko centralne 1,1' C–C veze prisutne između dvaju adamantanskih kaveza. Stoga su provedene DFT optimizacije minimuma i odgovarajućih prijelaznih struktura između rotamera kako bi se dobila vrijednost energetske barijere rotacije i tako procijenila mogućnost rotacije kaveza oko središnje C–C veze, a samim time i dobio uvid u steričke karakteristike pripremljenih molekula – prekursora za derivate s planiranom primjenom u supramolekulskoj kemiji.

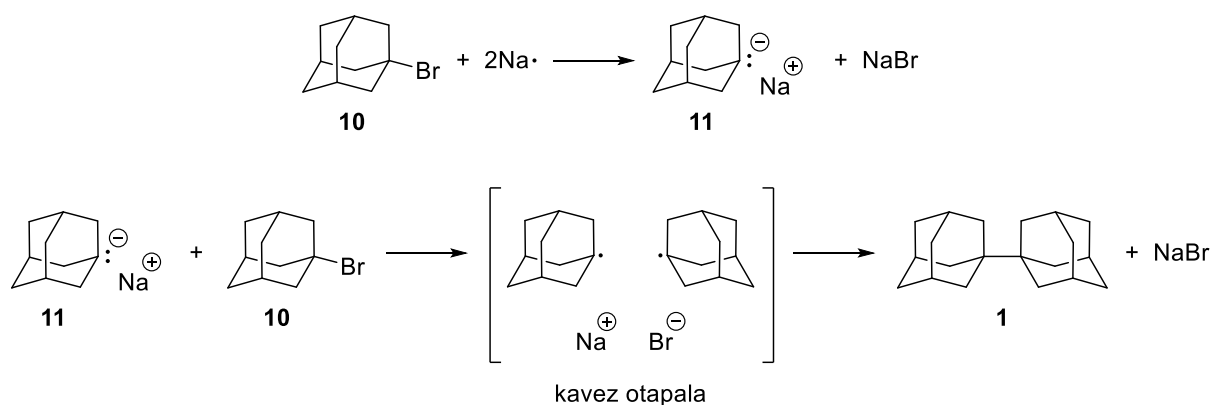
4.2. Priprava 1,1'-biadamantana (1)



Shema 17. Wurtzova reakcija dobivanja 1,1'-biadamantana (1).

Kao početni spoj za dobivanje 1,1'-biadamantana (1) koristi se 1-bromadamantan (10) koji je komercijalno dostupan. Najučestalija literaturno opisana metoda dobivanja 1 jest Wurtzova reakcija.⁵⁶ (Shema 17.) Reakcija je ponekad vrlo nepredvidiva te često napreduje uz slaba iskorištenja, stoga je izazovna za provođenje. Njezin mehanizam nije u potpunosti razriješen; dugo se vremena vjerovalo kako C–C veza nastaje mehanizmom nukleofilne supstitucije, ali novija istraživanja ukazuju na mogući radikalski mehanizam.¹⁰⁰

Pod pojmom Wurtzove reakcije u okviru ovoga rada podrazumijeva se formalna reakcija elementarnog natrija s alkil-halogenidom 10, a izmjena metal-halogen događa se u dva koraka dajući organonatrijev spoj 11 i natrijev bromid. Pretpostavka je da između adamantanskog aniona i 1-bromadamantana (10) dolazi do prijenosa elektrona te nastanka adamantanskih radikala unutar kaveza otapala.¹⁰⁰ (Shema 18.) Kavez otapala izolira radikale od okoline i ograničava njihovu reaktivnost s ostalim česticama u otopini. Zbog toga dolazi do rekombinacije radikala uz nastanak 1,1'-biadamantana (1) koji posjeduje stabilnu Csp³–Csp³ vezu.



Shema 18. Predloženi mehanizam Wurtzove reakcije dobivanja 1,1'-biadamantana (1).¹⁰⁰

Prvi pokušaji provođenja Wurtzove reakcije, u sklopu ovog rada, dali su kompleksne smjese produkata uz slaba iskorištenja, stoga smo pristupili optimizaciji reakcije. (Tablica 1.) Prvi parametar koji smo mijenjali bila je vrsta otapala. Odabrana su otapala *m*-ksilen, dietil-eter i *n*-heptan je njihova primjena u ovoj reakciji opisana u dosadašnjoj literaturi.^{56,99} Radi se o aprotičnim otapalima, stoga je bilo za očekivati da će dati željeni produkt. Za

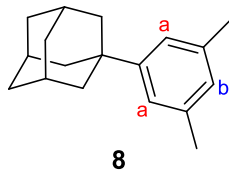
reakcije provedene u *m*-ksilenu i *n*-heptanu korištena je ista aparatura, dok je u dietil-eteru reakcija provedena u visokotlačnoj aparaturi zbog vrlo niskog vrelišta dietil-etera.

Tablica 1. Optimizacija Wurtzove reakcije dobivanja 1,1'-biadamantana (**1**) pod atmosferom dušika uz promjenu prikazanih parametara.

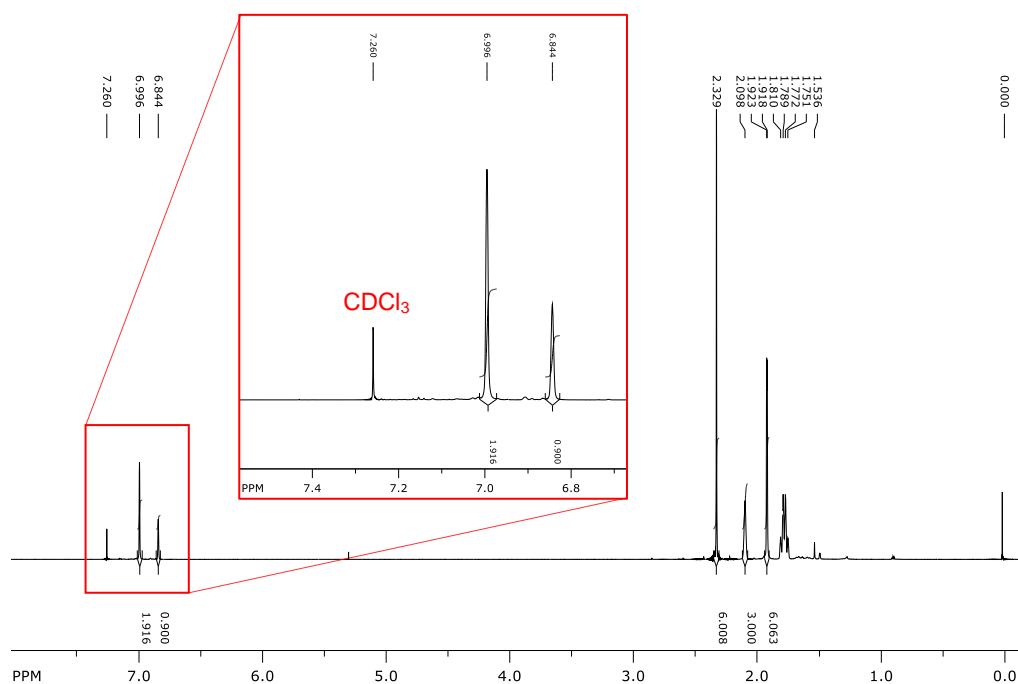
redni broj reakcije	$m(\text{AdBr}) / \text{g}$	otapalo	$V_{\text{otapalo}} / \text{mL}$	$m(\text{Na}) / \text{g}$	t / h	m_{sp} / g	udio 1 prema GC-u*
1 ^a	1,069	<i>m</i> -ksilen	20	1,3	8	0,638	16%
2 ^b	1,090	dietil-eter	20	1,4	48	0,718	76%
3 ^a	1,082	<i>n</i> -heptan	20	1,0	6	0,649	96%
4 ^a	1,005	<i>n</i> -heptan	40	1,0	8	0,240	69%
5 ^b	2,063	<i>n</i> -heptan	10	1,0	24	1,089	98%
6 ^b	2,194	<i>n</i> -heptan	10	1,0	24	1,207	73%
7 ^b	2,043	<i>n</i> -oktan	10	1,0	24	1,158	72%

^a Reakcija u dvogrloj tikvici uz postupno dodavanje natrija tijekom 4 sata pri temperaturi refluksa. ^b Reakcija u visokotlačnoj aparaturi pri 100 °C. * Odgovarajući kromatogrami prikazani su u prilogima 9.–15. m_{sp} – masa sirovog produkta

Usporedbom rezultata ispostavilo se da je *n*-heptan najprikladnije otapalo od spomenuta tri jer daje najbolje prinose i visoku čistoću. Korištenje *n*-oktana dalo je iste rezultate kao *n*-heptan, stoga je iz ekonomičnosti odabran *n*-heptan. U dietil-eteru, a još više u *m*-ksilenu, nastaje značajan udio adukata 1-bromadamantana (**10**) s otapalom. Takav rezultat moguće je objasniti sposobnošću dietil-etera i *m*-ksilena u efikasnoj tvorbi radikala. Naime, radikali *m*-ksilena i dietil-etera rezonancijski su stabilizirani. Kod reakcije provedene u *m*-ksilenu, nakon provedene kromatografije, uspješno je izoliran 1-(1-adamantil)-3,5-dimetilbenzen (**8**). Adukt **8** nije ranije okarakteriziran u literaturi, no poznat je njegov izomer 1-(1-adamantil)-3,4-dimetilbenzen.¹⁰¹



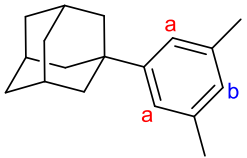
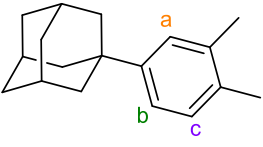
Slika 10. Struktura 1-(1-adamantil)-3,5-dimetilbenzena (**8**).



Slika 11. ^1H NMR spektar adukta **8** snimljen u deuteriranom kloroformu.

Usporedi li se ^1H NMR spektar spoja **8** sa spektrom literaturno poznatog 1-(1-adamantil)-3,4-dimetilbenzena, zapaža se kako su signali slični u području spektra 1,5–2,5 ppm, a razlikuju se u aromatskom području. Vidljivo je kako 1-(1-adamantil)-3,4-dimetilbenzen ima tri signala u aromatskom području koji odgovaraju svaki jednom protonu, dok 1-(1-adamantil)-3,5-dimetilbenzen (**8**) daje dva signala u aromatskom području. Singlet na 7,0 ppm odgovara dvama protonima koji su vezani na ugljik označen slovom *a* na slici 10., a singlet na 6,8 odgovara jednom proton koji je vezan na ugljik označen slovom *b*. Raspored signala ukazuje na 1,3,5- simetrično supstituirani benzen i time potvrđuje asignaciju strukture.

Tablica 2. Usporedba signala u ^1H NMR spektru spojeva 1-(1-adamantil)-3,4-dimetilbenzena i 1-(1-adamantil)-3,5-dimetilbenzen (**8**).¹⁰¹

Spoj	kemijski pomak (u ppm) u alifatskom području	kemijski pomak (u ppm) u aromatskom području
 1-(1-adamantil)-3,5-dimetilbenzen (8)	1,76 (d, 3H), 1,80 (d, 3H), 1,92 (d, 6H), 2,10 (br. s, 3H), 2,33 (s, 6H)	6,84 (s, 1H), 7,00 (s, 2H)
 1-(1-adamantil)-3,4-dimetilbenzen	1,77–2,11 (m, 15H), 2,21 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)	7,20 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,27 (d, 1H)

Daljnji parametar koji je ispitivan bila je koncentracija početnog spoja **10**. Wurtzova reakcija u *n*-heptanu ponovljena je više puta pri različitim volumenima otapala i ustanovljeno je kako veća koncentracija 1-bromadamantana (**10**) u reakcijskoj smjesi smanjuje nastanak neželjenih adukata reaktanta s otapalom. Ovo je razumljivo jer smanjenjem broja molekula otapala statistički opada vjerojatnost sudara adamantanskih specija s otapalom, odnosno lakše dolazi do rekombinacije radikala.

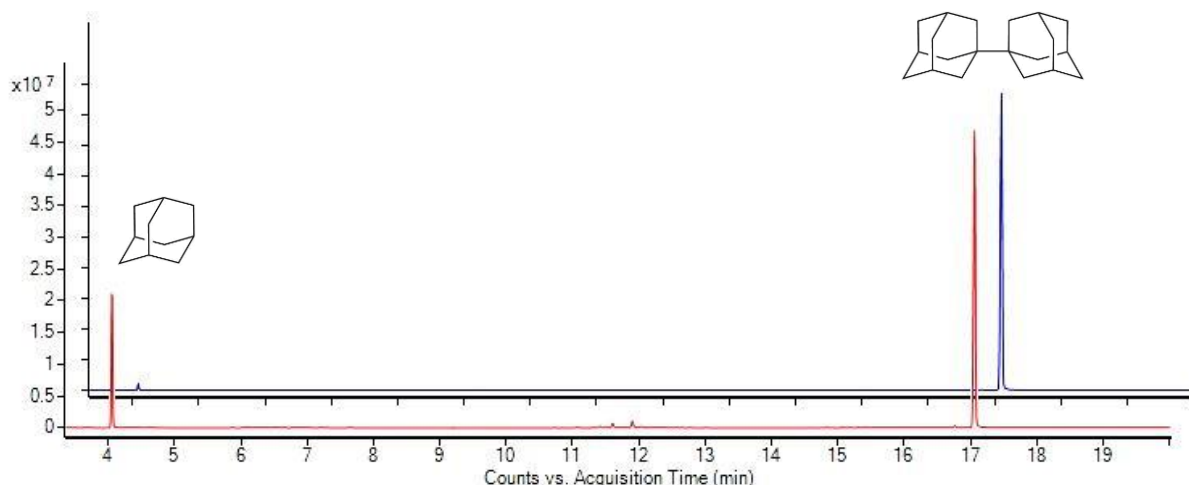
Dodatna zanimljivost koja se mogla uočiti za svaku reakciju jest različito obojenje reakcijske smjese. U reakciji u *m*-ksilenu tako je došlo do pojave žuto-zelene boje. U reakciji u dietil-eteru smjesa je bila crne boje, dok je u *n*-heptanu bila tamno plava. (Slika 12.) Dodatno, u reakciji u *n*-oktanu smjesa je poprimila svijetlo plavo obojenje. Može se zaključiti da postoji povezanost između vrste otapala i boje reakcijske smjese. Iako nije utvrđen točan uzrok obojenja u ovoj reakciji, u literaturi su obojenja u sličnim reakcijama s natrijem pripisana solvatiranim elektronima.¹⁰²



Slika 12. Wurtzova reakcija dobivanja 1,1'-biadamantana (**1**) u *n*-heptanu u visokotlačnoj aparaturi.

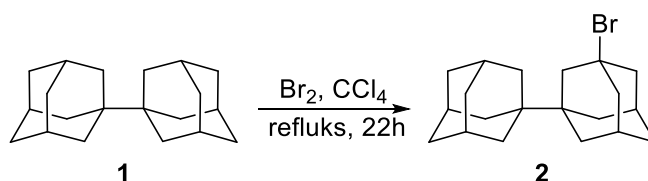
Prvotna tehnika izvođenja Wurtzove reakcije temeljila se na primjerima iz literature,^{86,90,98,99} no imala je određene nedostatke. Reakcija je tada izvođena u dvogrloj tikvici spojenoj na hladilo u atmosferi dušika uz postupno dodavanje elementarnog natrija. Spomenut način izvedbe uzrokovao je gubljenje otapala iz sustava te je povremeno bilo potrebno dodavati još otapala u reakcijski sustav. Takvo narušavanje koncentracije uzrokovalo je nedosljednost te lošu reproducibilnost reakcije 3. iz tablice 1., uz širok raspon dobivenih iskorištenja. Odlučeno je stoga zamijeniti dvogrlo tikvicu s visokotlačnom aparaturom. Korištenjem zatvorenog sustava riješen je problem gubitka otapala iz reakcijske smjese te su dobiveni izvrsni prinosi. Iskorištenja optimiziranih reakcija bila su rasponu od 62% do 84%, a glavni faktor za smanjenje iskorištenja bio je nastanak adamantana kao nusprodukta. Budući da su reakcije provođene pri istim uvjetima, jedno od mogućih objašnjenja za opažena odstupanja jest varijabilna vlažnost zraka u laboratoriju. Naime, prisutnost bilo kakvog izvora protona u reakcijskom mediju uzrokuje nastanak adamantana kao glavnog nusprodukta. Unatoč tome, nastanak adamantana i malih količina nečistoća nije

izazvao veći problem jer se oni lako uklanjaju sublimacijom pri povišenoj temperaturi i sniženom tlaku uz zaostajanje čistog bijelog praha 1,1'-biadamantana (**1**). (Slika 13.)



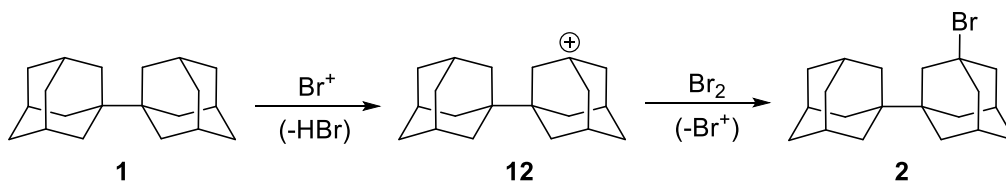
Slika 13. Usporedba plinskog kromatograma reakcije 6. iz tablice 1. prije (crveno) i poslije (plavo) pročišćavanja produkta sublimacijom.

4.3. Priprava 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**)



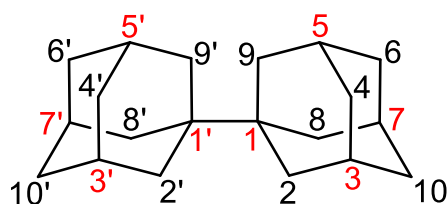
Shema 19. Dobivanje 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**) iz 1,1'-biadamantana (**1**).

Reakcije bromiranja donijele su novi skup izazova koje je trebalo riješiti u eksperimentalnom radu, a najtežom se pokazala upravo priprava 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**). Prvi pokušaji pratili su literaturni način dobivanja,^{57,86} koji navodi da se 1,1'-biadamantan (**1**) bromira pri 30 °C u smjesi broma i tetraklormetana, a dobivena smjesa 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**) i 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (**3**) zatim se razdvaja kromatografijom na stupcu silikagela. Ustanovljeno je kako temperatura od 30 °C nije dovoljno visoka kako bi se potaknulo bromiranje biadamantana **1**, stoga smo reakciju provodili na temperaturi refluksa broma (59 °C).



Shema 20. Predloženi mehanizam dobivanja 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**).¹⁰³

Pretpostavlja se da je mehanizam bromiranja biadamantana **1** bez prisutstva katalizatora sličan mehanizmu bromiranja adamantana. Molekule broma su velike i polarizabilne te je stoga na njima moguće inducirati dipol koji može prouzročiti heterolitičko cijepanje Br–Br veze i nastanak bromonijevog kationa, Br⁺. Bromonijev kation vrlo je reaktivan te lako oduzima hidrid spoju **1** uz nastanak kationa **12**. Hidrid se oduzima s *bridgehead* ugljikovih atoma jer nastaje stabilniji, tercijarni karbokation **12**. Elektroni iz Br–Br veze napadaju nastali kation dajući 3-brom-1,1'-biadamantan (**2**) uz otpuštanje novog bromonijevog kationa te nastavak lančane reakcije bromiranja.¹⁰³



Slika 14. Numeracija ugljikovih atoma 1,1'-biadamantana (**1**), *bridgehead* ugljikovi atomi označeni su crveno.

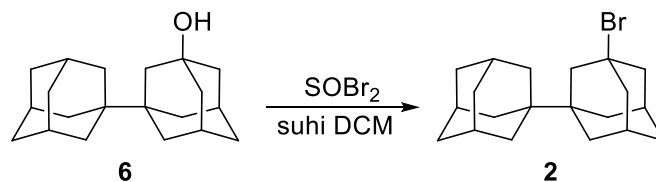
Niz drugih pokušaja pokazao je kako je izuzetno teško zaustaviti reakciju bromiranja na prvome stupnju te se 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**) dalje bromira u 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantan (**3**) prije nego što sav početni spoj **1** izreagira. Stoga je za izolaciju kromatografijom bilo nužno pronaći prikladnu smjesu otapala u kojoj se bromirani derivati **2** i **3** dobro otapaju i dobro razdvajaju. Molekula 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**) je polarna te se stoga dobro otapa u polarnijim otapalima poput diklormetana. Molekula 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (**3**) pak ima ukupni dipolni moment 0, no zbog svoje voluminoznosti te udaljenosti između atoma broma, ipak se radi o lako polarizabilnoj molekuli s lokaliziranim pozitivnim i negativnim područjima te se zato također dobro otapa u nešto polarnijim otapalima. Testirana su otapala različitih omjera *n*-heksana i diklormetana te je ustanovljeno kako se derivati **2** i **3** najbolje razdvajaju u smjesi otapala *n*-heksan/diklormetan = 9:1.



Slika 15. Strukturne formule 1,1'-biadamantan-3-ola (**6**) i 1,1'-biadamantan-3,3'-diola (**7**).

Kromatografija na stupcu silikagela u spomenutoj smjesi otapala ipak se pokazala neuspješnom jer se bromirani derivati **2** i **3** čvrsto vežu na silikagel te spontano hidroliziraju na koloni. Umjesto razdvojene smjese bromiranih derivata, dobivena je smjesa alkohola

1,1'-biadamantana **6** i **7**. (Slika 15.) Smjesa alkohola odvojena je rekromatografijom, a čisti alkohol **6** potom je podvrgnut reakciji ponovnog uvođenja broma upotrebom tionil-bromida kao što je prikazano u shema 21.



Shema 21. Dobivanje 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**) iz 1,1'-biadamantan-3-ola (**6**).

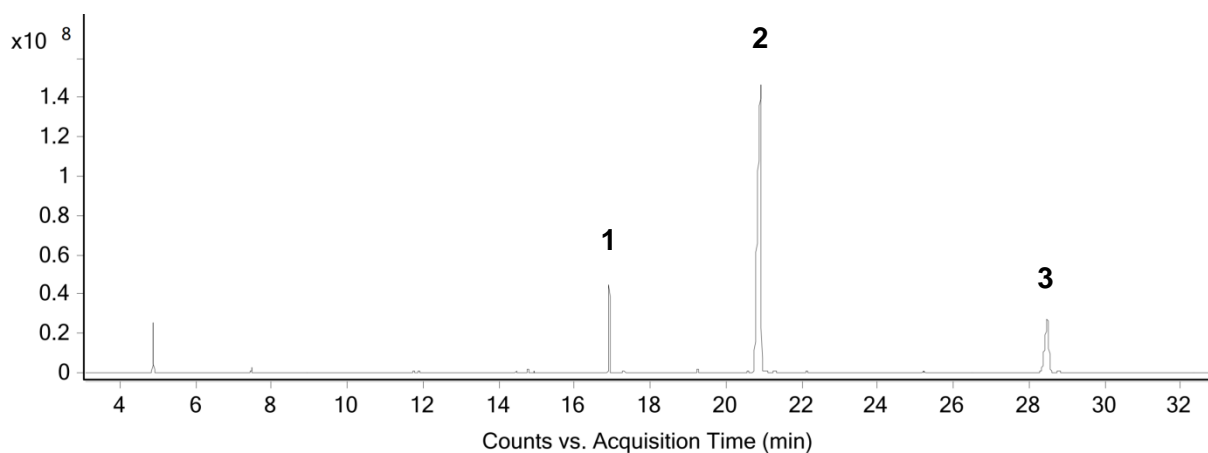
Takva alternativna metoda dobivanja bromiranog derivata **6** pokazala se dugotrajnom uz značajne ukupne gubitke pa se zato kao bolje rješenje pokazala modifikacija kromatografskog čišćenja. Zamjenom silikagela s aloksom izbjegnuta je hidroliza bromiranih derivata te su isti uspješno razdvojeni.

Uloga tetraklormetana u reakciji jest smanjenje koncentracije broma u reakcijskoj smjesi. U reakciji s čistim bromom već nakon jednog sata početni spoj **1** prelazi u potpunosti u 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantan (**3**). Našli smo da brzina prvog i drugog stupnja bromiranja uvelike ovisi o koncentraciji broma u reakcijskoj smjesi. Pri volumnim udjelima broma manjim od 20% reakcija je jako spora, no poveća li se volumni udio na 40% u svega nekoliko sati dolazi do potpunog završetka drugog stupnja bromiranja. Za uspjeh reakcije potrebno je pratiti njezin napredak metodama kao što je plinska kromatografija te zaustaviti reakciju čim izreagira sav 1,1'-biadamantan (**1**) kako bi omjer količine nastalih produkata bio čim više u korist monobromiranog derivata **2**. Kad monobromirani derivat **2** postane dominantna komponenta u reakcijskoj smjesi, odmah počinje drugi stupanj bromiranja i nastanak dibromiranog derivata **3**.

Ovdje treba naglasiti da je za identifikaciju i karakterizaciju sastava smjesa korištena GC-MS analiza. Radi se o spregnutoj analitičkoj metodi u kojoj je plinska kromatografija poslužila za određivanje čistoće spojeva u uzorku, odnosno omjera prisutnih komponenti, dok je identifikaciju spojeva olakšao maseni spektrometar. Masena spektrometrija temelji se na ionizaciji i fragmentaciji molekula. Nastali molekularni ioni prolaze kroz analizator koji ih raspoređuje prema omjeru mase i naboja (m/z). Rezultati analize sastoje se od plinskog kromatograma te spektra masa za svaki prisutni spoj u uzorku, odnosno signal u kromatogramu.

Plinski kromatogram prikazuje ovisnost intenziteta signala, koji je u vezi s količinom spoja, o retencijskom vremenu signala. Faktori koji najviše utječu na retencijsko vrijeme su

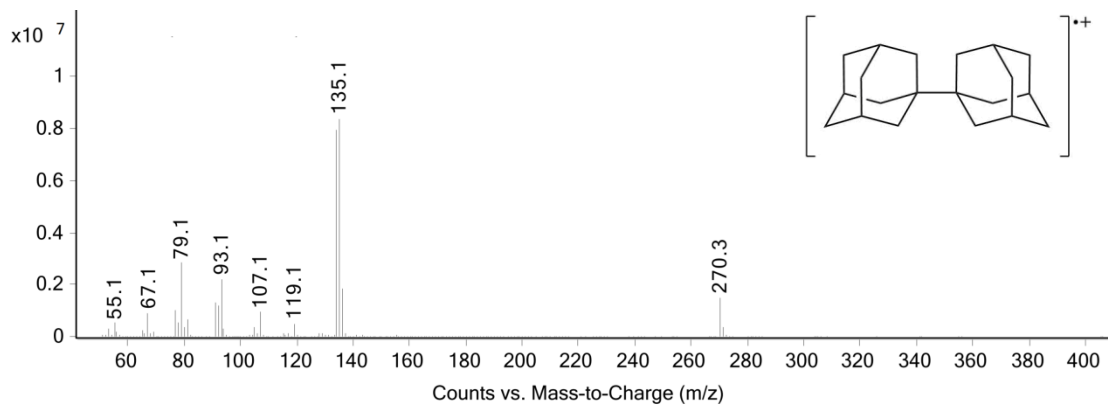
polarnost molekula u odnosu na polarnost kolone te vrelište molekula koje je u ovisnosti o njihovoj masi.¹⁰⁴ Korišteni instrument ima polarnu kolonu, stoga polarizabilnije i veće molekule, poput bromiranih derivata **2** i **3**, imaju kasniji odaziv u odnosu nepolarni 1,1'-biadamantan (**1**). (Slika 16.)



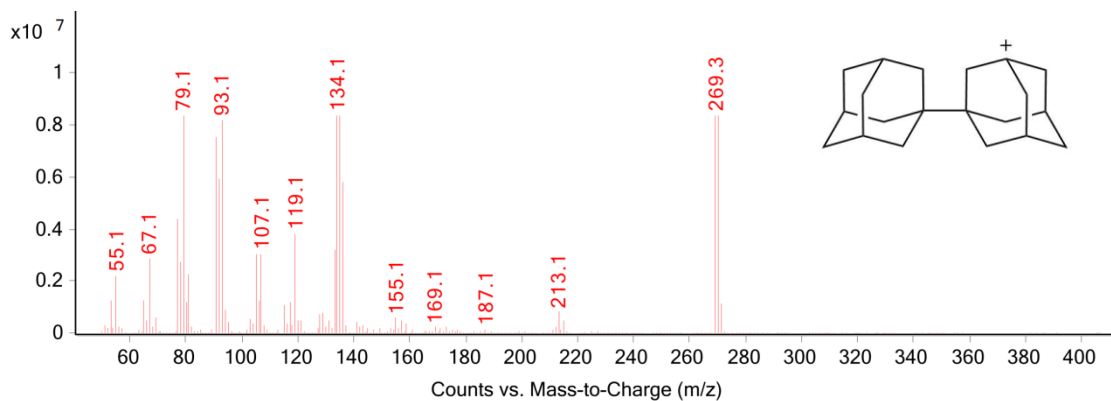
Slika 16. Plinski kromatogram smjese 1,1'-biadamantana (**1**), 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**) i 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (**3**).

Spektar masa prikazuje ovisnost intenziteta signala fragmenta o omjeru mase i naboja tog fragmenta. Početne molekule ionizacijom daju radikal-katione koji spontano fragmentiraju i zato upravo najstabilniji fragmenti imaju najveći odaziv u spektru; vjerojatnost njihova nastanka je najveća.¹⁰⁵ Takvi podaci daju iznimno korisne informacije u procesu utvrđivanja strukture spoja. Signal s najvećim omjerom mase i naboja (m/z) zove se molekulski ion (M) i obično ukazuje na molarnu masu spoja, ali to nije nužno slučaj pa tako nije bio ni s našim bromiranim derivatima biadamantana. Naime, ionizacijom bromiranih derivata biadamantana nastaje radikal-kation koji vrlo lako otpušta jedan ili više atoma broma dajući kation manje mase nego što je teoretski očekivano. Opisani fenomen vidljiv je na slikama 17.–19.

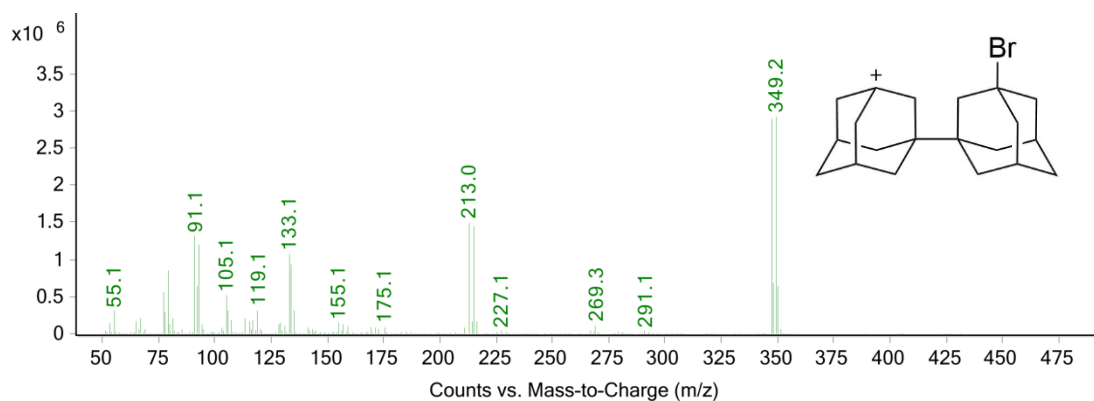
Nadalje, brom postoji u obliku dva izotopa relativnih atomskih masa 79 i 81, a njihov omjer u prirodi iznosi približno 1:1. Iz tog razloga u spektru masa spojeva koji sadrže jedan atom broma uočavaju se dva signala M i M+2 približno jednakih intenziteta. U slučaju spojeva s dva atoma broma, karakteristično je da su u njihovom spektru masa vidljiva tri signala M–2, M i M+2 u omjeru 1:2:1, dok se za spojeve s tri atoma broma u njihovom spektru masa može pronaći skup signala M–2, M, M+2, M+4 u omjeru 1:3:3:1. Tako se u spektru masa dibromiranog derivata **3** uočavaju dva signala na m/z 347 i 349 približno jednakih intenziteta koja ukazuju na to da je ionizirani derivat **3** fragmentacijom otpustio jedan atom broma te da njegov molekulski ion sadrži samo jedan atom broma.



Slika 17. Spektar masa 1,1'-biadamantana (1).

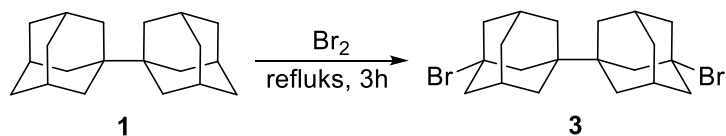


Slika 18. Spektar masa 3-brom-1,1'-biadamantana (2).



Slika 19. Spektar masa 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (3).

4.4. Priprava 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (3)

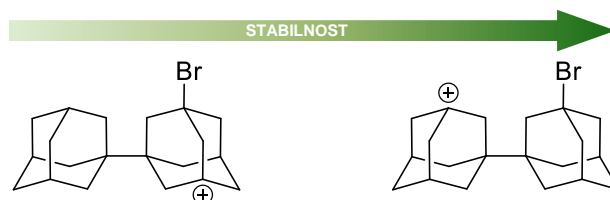


Shema 22. Dobivanje 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (**3**) iz 1,1'-biadamantana (**1**).

Mehanizam bromiranja u reakciji dobivanja dibromiranog derivata **3** analogan je već opisanom mehanizmu dobivanja monobromiranog derivata **2**.¹⁰³ Zbog simetrije biadamantana postoje samo dva dibromirana derivata koja mogu nastati, 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantan (**3**) i 3,5-dibrom-1,1'-biadamantan (**13**). Nadalje, brom kao elektronegativni supstituent deaktivira adamantanski skelet te time usmjeruje drugi stupanj bromiranja na položaje 3', 5' odnosno 7' u drugome kavezu. Supstitucijom atoma vodika s atomom broma na bilo koji od tri navedena položaja nastaje jednoznačno produkt **3** zbog visokog stupnja simetrije biadamantanskog skeleta. Iz navedenog razloga deaktivacije prevladava simetrični dibromirani derivat **3**, dok se derivat **13** može naći samo u tragovima, prema indikacijama u GC-MS kromatogramima.



Slika 20. Strukture 3,5-dibrom-1,1'-biadamantana (**13**) i 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (**3**).

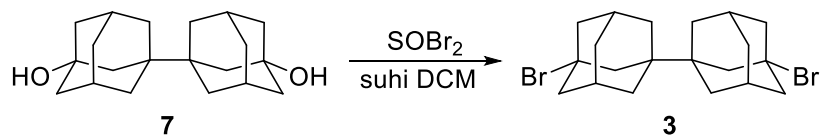


Slika 21. Usporedba stabilnosti potencijalnih karbokationa u drugom stupnju bromiranja.

Reakcija dobivanja bromiranog derivata **3** brza je i reproducibilna. Iz početnog spoja **1** ne nastaju neželjeni nusprodukti, ali nakon obrade reakcije u sirovoj smjesi zaostaju nečistoće na što ukazuje smeđa boja sirove smjese te masa veća od teorijski moguće. Uklanjanje takvih nečistoća efikasno se postiglo propuštanjem kroz kratku kolonu napunjenu aloksom te je pri tome izoliran bijeli produkt **3** uz visoko iskorištenje od 87%.

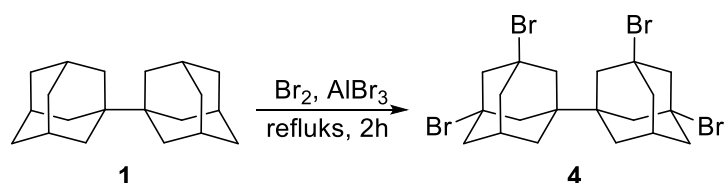
Alternativno, 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantan (**3**) može se dobiti iz alkoholnog derivata **7** u reakciji s tionil-bromidom u suhom diklormetanu. Reakcija se odvija istim mehanizmom kao već spomenuto bromiranje prikazano na shemi 21. Dolazi naime do nukleofilnog napada

alkoholne skupine na elektrofilni sumpor uz nastanak tetraedarskog međuprodukta. Potom slijedi izlazak HBr i SO₂ mehanizmom S_Ni. Budući da je ta reakcija jednako brza i efikasna, navedena metoda mogla bi biti korisna u sintezi ciljnog derivata ukoliko je 1,1'-biadamantan-3,3'-diol (**7**) dostupan reaktant.



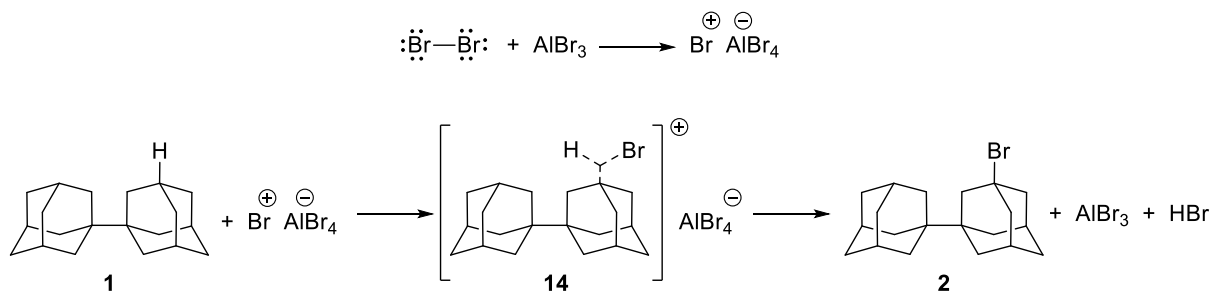
Shema 23. Dobivanje 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (**3**) iz 1,1'-biadamantan-3,3'-diola (**7**).

4.5. Priprava 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**4**)



Shema 24. Dobivanje 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**4**) iz 1,1'-biadamantana (**1**).

Uvođenjem atoma broma na oba adamantanska skeleta 1,1'-biadamantana (**1**) dolazi do njihove deaktivacije. Kako bi se na *bridgehead* atome uveli daljnji atomi broma, potrebna je prisutnost katalizatora koji bi pospješio nastajanje elektrofila, Br⁺. Koristan katalizator mogu biti Lewisove kiseline poput AlCl₃ ili AlBr₃ koje spremno primaju elektrone iz Br–Br veze, odnosno potiču njezino heterolitičko cijepanje. Reakcijom molekule broma i aluminijeva bromida nastaju bromonijev kation i kompleksni anion, tetrabromoaluminat(III). Nastali bromonijev kation stupa u interakciju s atomom vodika vezanim za *bridgehead* ugljikov atom tvoreći trocentričnu-dvoelektronsku vezu, prikazanu u međuproduktu **14**. Kompleksni anion napada proton iz spomenutog produkta dajući bromirani derivat, bromovodik te regenerirani katalizator.^{89,106}

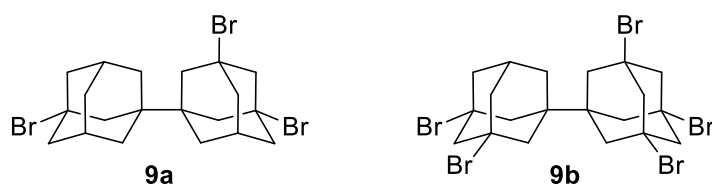


Shema 25. Mehanizam bromiranja 1,1'-biadamantana (**1**) uz AlBr₃ kao katalizator.^{89,106}

Kao katalizator smo odabrali aluminijev bromid kako ne bi došlo do zamjene halogenida u reakcijskoj smjesi. Brzina i uspješnost reakcije ovise o kvaliteti i starosti katalizatora pa je ponekad bolje dodati veće količine aluminijeva(III) bromida, dok je za svježiju kemikaliju dovoljno dodati katalitičku količinu.

Obrada reakcijske smjese i dobivanje sirove smjese pokazali su se zahtjevnijim nego u prethodnim reakcijama. Znatno veće količine broma i katalizatora uvjetovale su veći volumen zasićene otopine natrijeva sulfita koji je potreban za njihovo razaranje. Budući da se radi o vrlo egzotermnoj reakciji, miješanje dviju otopina uzrokuje burnu reakciju koju nije poželjno izvoditi u lijevku za odjeljivanje, kako je to provođeno u prethodnim reakcijama, već u zasebnoj laboratorijskoj čaši visokih stijenki kako plinoviti brom, koji nastaje u velikim količinama, ne bi izlazio po digestoru. Dobivena smjesa sadrži nečistoće, na što ukazuje njezina smeđa boja te je sirovi produkt potrebno kromatografski pročititi korištenjem kratke kolone. Proces je rezultirao bijelom krutinom produkta **4** visoke čistoće uz odlična iskorištenja.

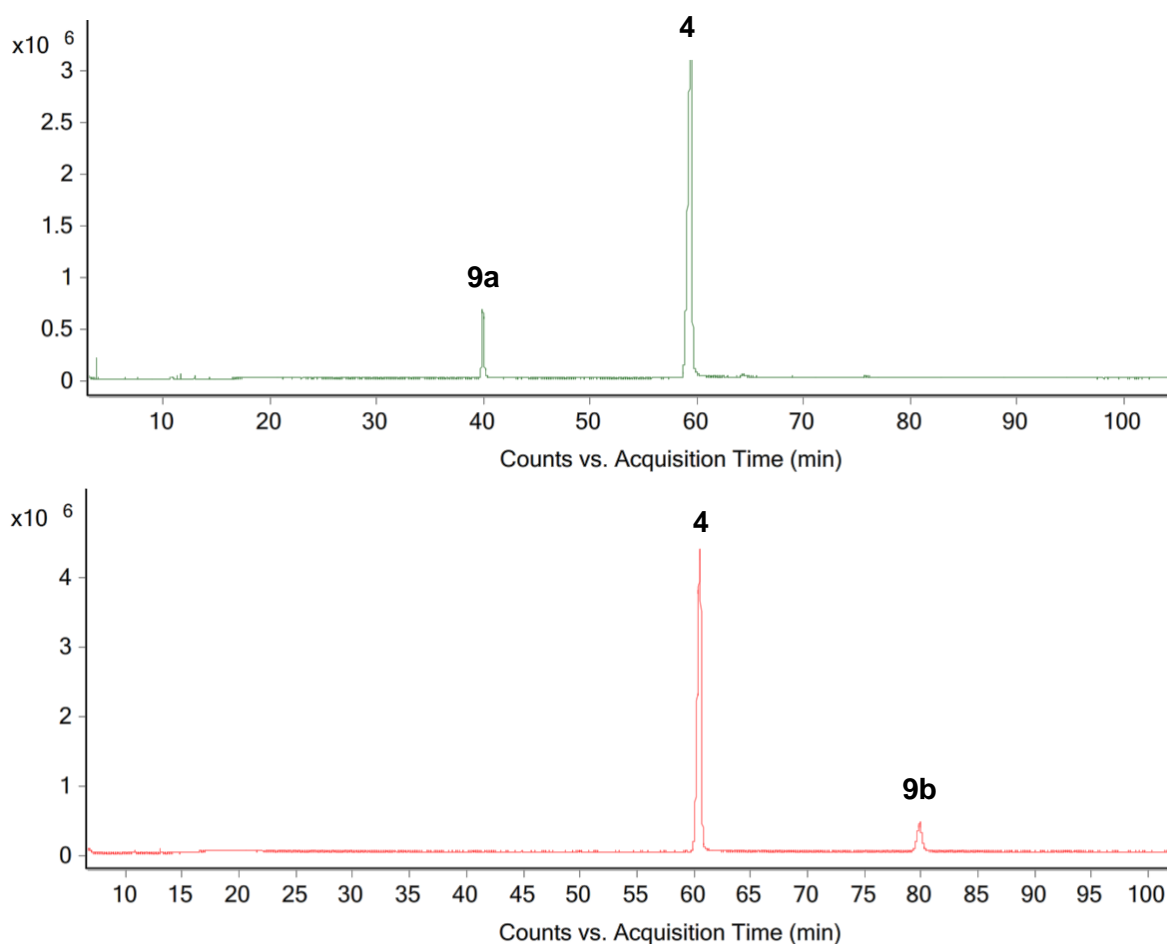
Kako bi nastao 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantan (**4**), prvo se naravno moraju dogoditi prethodna tri stupnja bromiranja. Vrijeme reakcije uvjetuje hoće li konačna smjesa biti smjesa tribromiranog i tetrabromiranog derivata, čistog tetrabromiranog derivata ili smjesa tetrabromiranog i pentabromiranog derivata. Praćenjem reakcije pomoću GC-MS-a ustanovljeno je da nakon dva sata refluksa nastaje samo tetrabromirani derivat **4**, a već nakon tri sata nastaje smjesa 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**4**) i 3,3',5,5',7-pentabrom-1,1'-biadamantana (**9b**).



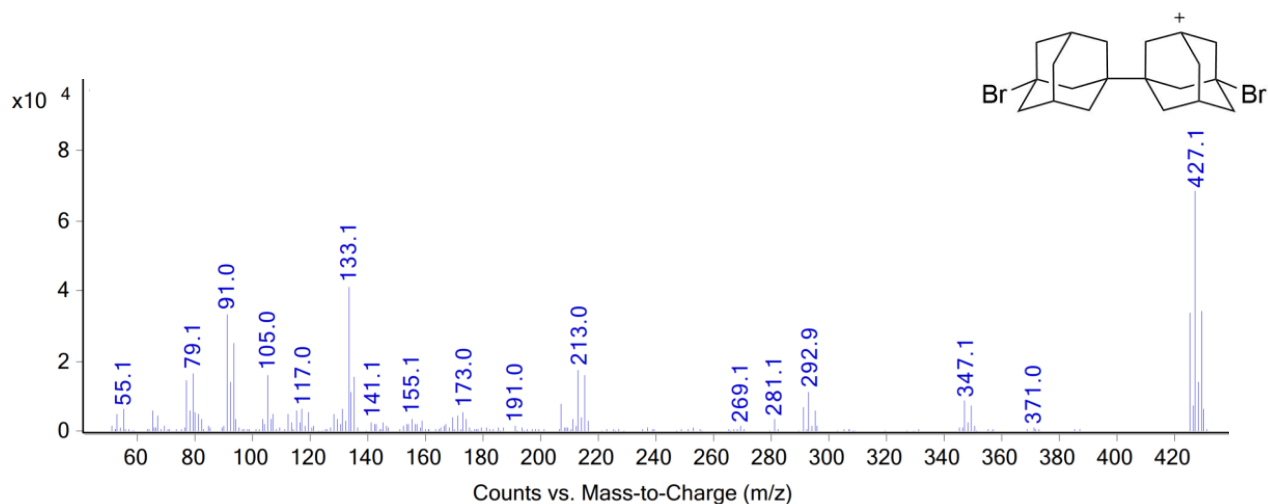
Slika 22. Struktura 3,3',5-tribrom-1,1'-biadamantana (**9a**) i 3,3',5,5',7-pentabrom-1,1'-biadamantana (**9b**).

Signali za koje se pretpostavlja da odgovaraju bromiranim derivatima **9a**, **4** i **9b** mogu se uočiti na plinskim kromatogramima odgovarajućih smjesa. (Slika 23.) Kako je već prethodno opisano, povećanjem molarne mase spoja raste njegovo retencijsko vrijeme. Da se uistinu radi upravo o tribromiranom, tetrabromiranom i pentabromiranom derivatu, može se zaključiti iz njihovih spektara masa. (Slike 24.–26.) U poglavlju **4.3.** već je objašnjeno kako za ove derivate molekularni ion ne odgovara molarnoj masi bromiranih spojeva već dolazi do izlaska bromovih atoma iz molekule uslijed ionizacije u spektrometru. Tako se na slici 24.

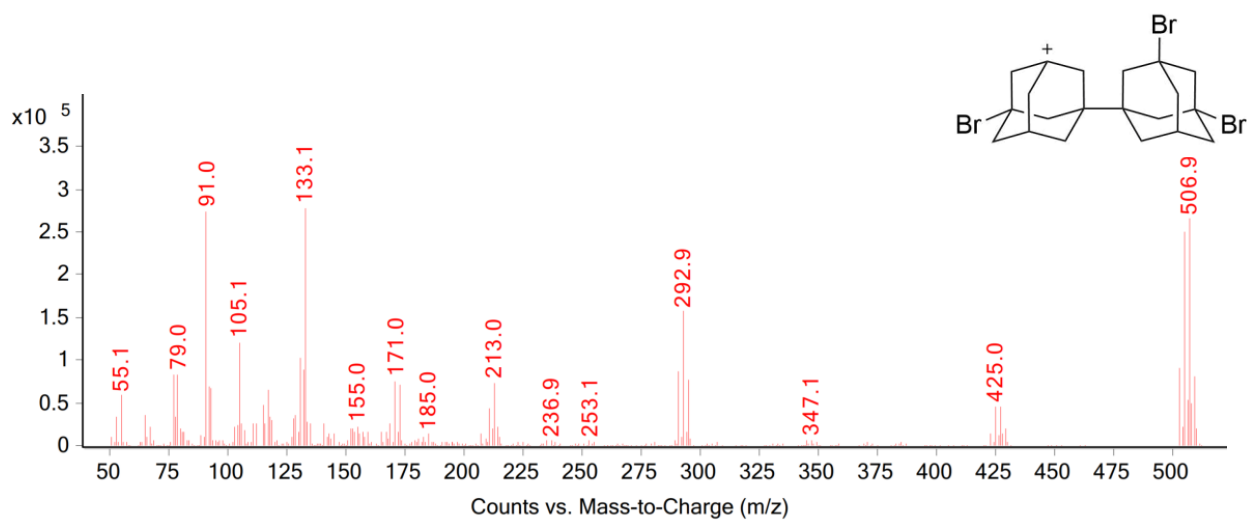
zapaža kako signal na m/z 427,1 odgovara kationu koji bi nastao otpuštanjem jednog atoma broma iz radikal-kationa dobivenog iz molekule **9a**, a da kation sadrži dva atoma broma ukazuje i činjenica da su signali $M-2$, M i $M+2$ u omjeru 1:2:1. Isti fenomen može se uočiti na slici 25. na kojoj signal na m/z 506,9 ne odgovara molarnoj masi 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**4**) iako je NMR spektroskopijom dokazano da se radi upravo o tetrabromiranom derivatu. Signal na 506,9 odgovara speciji nastaloj otpuštanjem jednog atoma broma iz radikal-kationa dobivenog iz molekule **4** pri čemu su vidljivi signali $M-4$, $M-2$, M , $M+2$ u omjeru 1:3:3:1 što odgovara trima atomima broma. U slučaju pentabromiranog derivata **9b** situacija je pak nešto drukčija. Signal na 504,9 (Slika 26.) ukazuje na to da uslijed ionizacije pentabromiranog derivata **9b** dolazi do dvostruke fragmentacije te otpuštanja čak dva atoma broma uz nastanak radikal-kationa. Na to da fragment sadrži tri atoma broma, ukazuje i omjer signala $M-2$, M , $M+2$, $M+4$ koji iznosi 1:3:3:1.



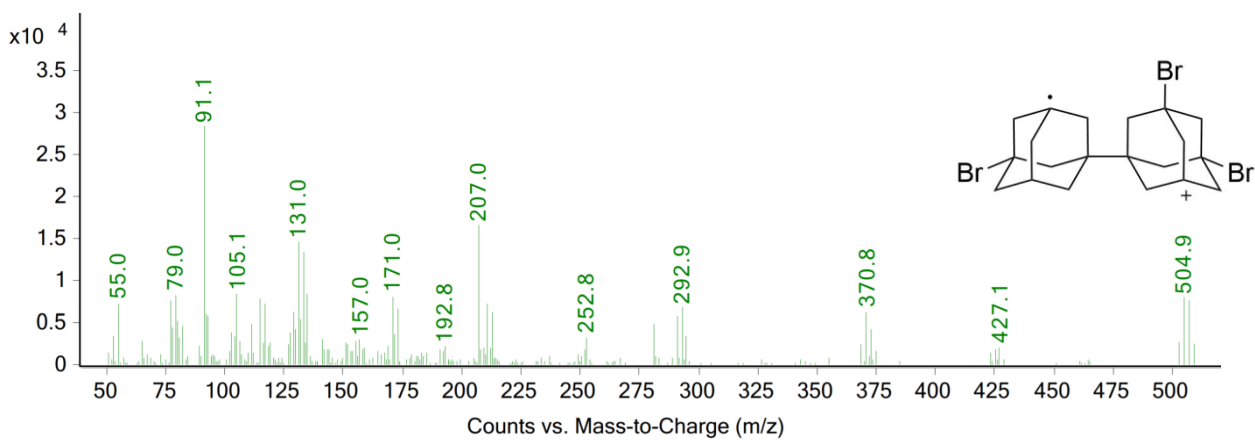
Slika 23. Usporedba plinskih kromatograma smjesa za koje se pretpostavlja da sadrže spojeve **9a** i **4** (zeleno) odnosno **4** i **9b** (crveno).



Slika 24. Spektar masa za koji se pretpostavlja da pripada 3,3',5-tribrom-1,1'-biadamantanu (**9a**).

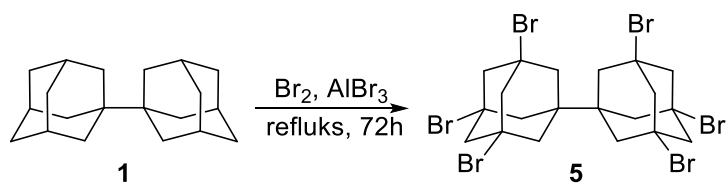


Slika 25. Spektar masa 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**3**).



Slika 26. Spektar masa za koji se pretpostavlja da pripada 3,3',5,5',7-pentabrom-1,1'-biadamantanu (**9b**).

4.6. Priprava 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (5)

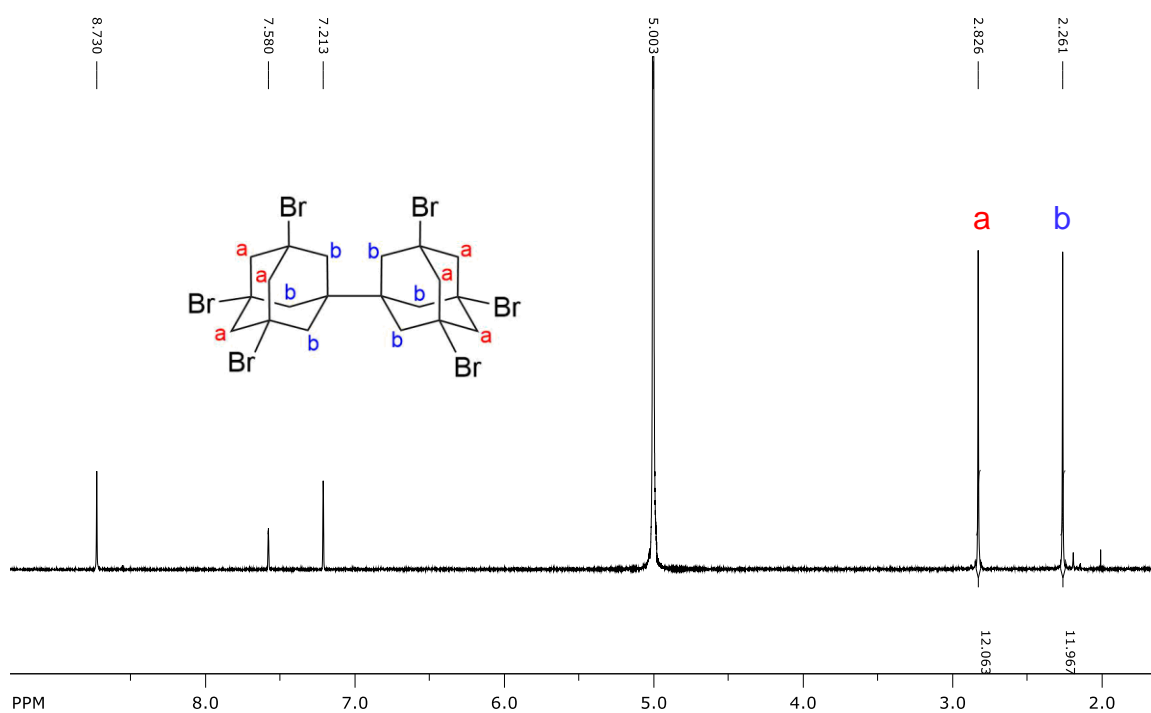


Shema 26. Dobivanje 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (5) iz 1,1'-biadamantana (1).

Mehanizam dobivanja heksabromiranog derivata **5** analogan je prethodnoj reakciji dobivanja tetrabromiranog derivata **4**.^{89,106} Jedina razlika između dvije spomenute reakcije jest duljina refluksa. Dovoljno je svega par sati da iz 1,1'-biadamantana (**1**) nastane 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantan (**4**), no četiri supstituirana atoma broma toliko deaktiviraju biadamantanski skelet da je vrijeme refluksa potrebno produljiti na čak 72 sata kako bi sav početni spoj prešao u 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantan (**5**).

Za razliku od prethodnih derivata, heksabromirani derivat **5** pokazao se izuzetno teško topljivim, što se često opaža kod spojeva visoke simetrije, i njegova izolacija se stoga razlikuje u nekoliko ključnih koraka. U slučaju svih prethodnih derivata, obrađena reakcijska smjesa ekstrahirana je s kloroformom kako bi se izolirao željeni produkt. Heksabromirani derivat **5** nije topljiv u kloroformu te je prisutan kao talog u obrađenoj reakcijskoj smjesi. Iz navedenih razloga obrađenu reakcijsku smjesu nije prikladno prebaciti u lijevak za odjeljivanje jer se riskira njegovo začepljenje i otežana izolacija produkta. Lakše je produkt **5** izolirati na način da se filtrira te da se filtrat djelomično ukoncentrira do nastajanja taloga, a zatim se cijeli postupak filtracije i uparavanja ponovi nekoliko puta. Proces rezultira zaostajanjem bijelog taloga **5** na filter-papiru.

Kao metodu detekcije heksabromiranog derivata **5** nije bilo moguće koristiti plinsku kromatografiju niti tankoslojnu kromatografiju zbog loše topljivosti derivata u otapalima pogodnim za kromatografske analize kao i zbog velike molekulske mase spoja, stoga je korišten NMR. Zbog svojeg visokog stupnja simetrije, 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantan (**5**) daje samo dva signala u ^1H NMR spektru koji je prikazan na slici 27.^{89,90}



Slika 27. ^1H NMR spektar 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (**5**) snimljen u deuteriranom piridinu.

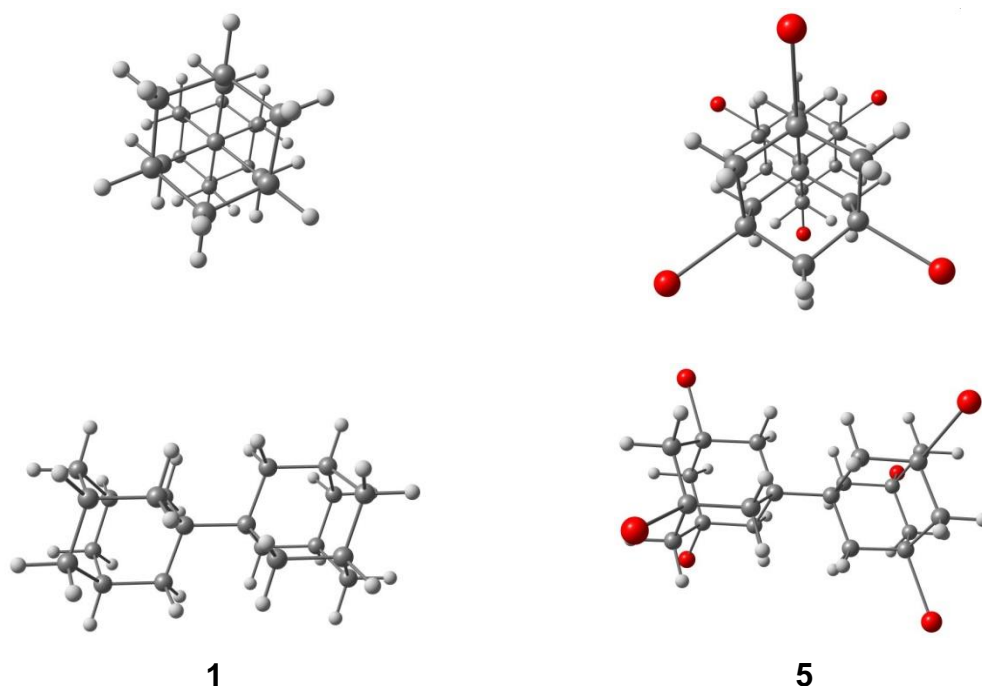
4.7. Konformacijska analiza pripravljenog 1,1'-biadamantana (1) i njegovih bromiranih derivata (3–5)

Jedan od ciljeva ovog rada bio je istražiti konformacijski prostor promatrajući rotaciju centralne C–C veze 1,1'-biadamantana (1) te njegovih bromiranih derivata (3–5). Tako je korištenjem B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razine teorije provedena optimizacija geometrije minimuma 1,1'-biadamantana (1), 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (3), 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (4) te 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (5) u plinskoj fazi te su također provedene optimizacije geometrije za prijelazne strukture između odgovarajućih rotamera navedenih spojeva. Dobivene relativne Gibbsove energije optimiziranih geometrija prikazane su u tablici 3, a odgovaraju različiti energija prijelaznih struktura i odgovarajućih minimuma odnosno odgovaraju energetske barijere za rotaciju oko središnje C–C veze biadamantanskih supstrata. Kao dodatnu potvrdu korištene metode provedena je i optimizacija geometrije minimuma 1,1'-biadamantana (1) te njegove prijelazne strukture uzimajući u obzir utjecaj implicitno definiranog otapala (*n*-heksan) koristeći model polarizabilnog kontinuuma (PCM).¹⁰⁷ Tako dobivena relativna Gibbsova energija u potpunosti je jednaka energiji dobivenoj u analognom računu u plinskoj fazi (9,1 kcal mol⁻¹) te se iz toga zaključuje da je izabrana metoda zadovoljavajuća za procjenu energetske barijere rotacije oko centralne C–C veze ovih sustava. (Tablica 3)

Nadalje, u ovom teorijskom razmatranju nije uzet u obzir 3-brom-1,1'-biadamantan (2) budući da se kod njega ne može proučavati međusobni utjecaj halogenih supstituenata na različitim kavezima jer u navedenoj molekuli jedan adamantanski kavez posjeduje brom, a drugi ne. U tablici 3. su također uočljive podudarajuće vrijednosti relativnih Gibbsovih energija za 1,1'-biadamantan (1) i 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (5). Navedeni rezultat može se dovesti u vezu s njihovim strukturama (Slika 28.) koje su simetrijski ekvivalentne s obzirom na supstituciju na glavama mosta pošto je svaki vodik na *bridgehead* ugljiku spoja 1 zamijenjen s bromom u spoju 5.

Tablica 3. Izračunate relativne Gibbsove energije za strukture 1, 3, 4 i 5 dobivene korištenjem B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razine teorije.

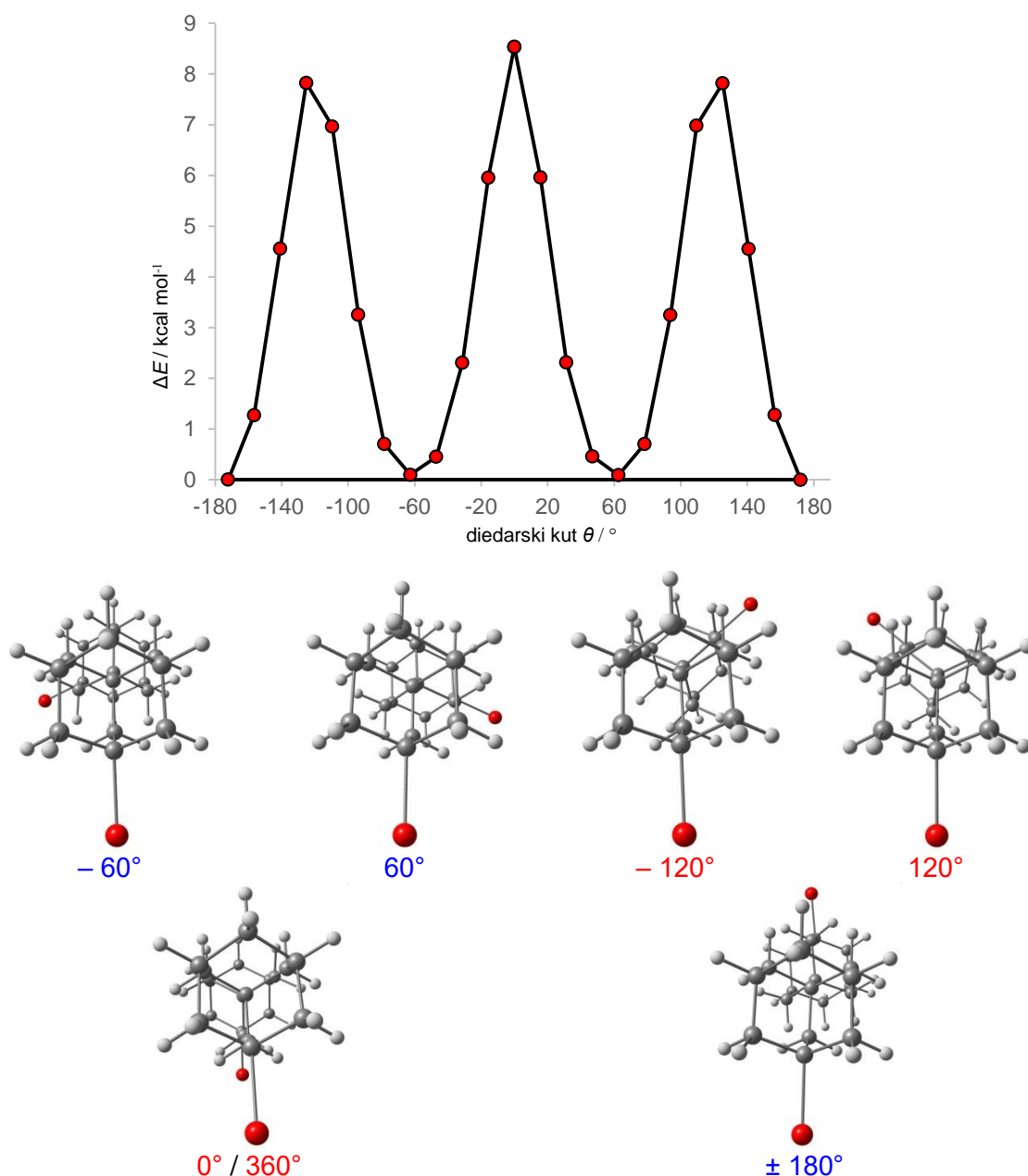
Spoj	$\Delta G_{\text{rel}} / \text{kcal mol}^{-1}$
1	9,1
3	9,4
4	9,3
5	9,1



Slika 28. Prikaz optimiziranih struktura 1,1'-biadamantana (**1**) i 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (**5**) korištenjem B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razine teorije.

Iz rezultata prikazanih u tablici 3. može se uočiti općenito vrlo mala razlika u relativnim Gibbsovim energijama za barijeru rotacije oko središnje C–C veze za sve razmatrane derivate. Navedeno govori da je sterički utjecaj voluminoznih adamantanskih kaveza na rotaciju oko 1,1' C–C veze najvažniji faktor za intramolekulsku mobilnost ovakvih sustava neovisno o različitom stupnju supstitucije *bridgehead* položaja kaveza. Ova spoznaja je od značaja za predviđanja strukturnih svojstava i karakteristika drugih biadamantanskih derivata za koje je planirana primjena kao molekula gostiju u supramolekulskim kompleksima. Nepovoljna sterička interakcija dvaju povezanih adamantanskih kaveza u prijelaznim strukturama uzrokovana je međusobnim odbijanjem vodikovih atoma prisutnih na susjednim metilenskim ugljikovim atomima što otežava rotaciju oko središnje C–C veze.

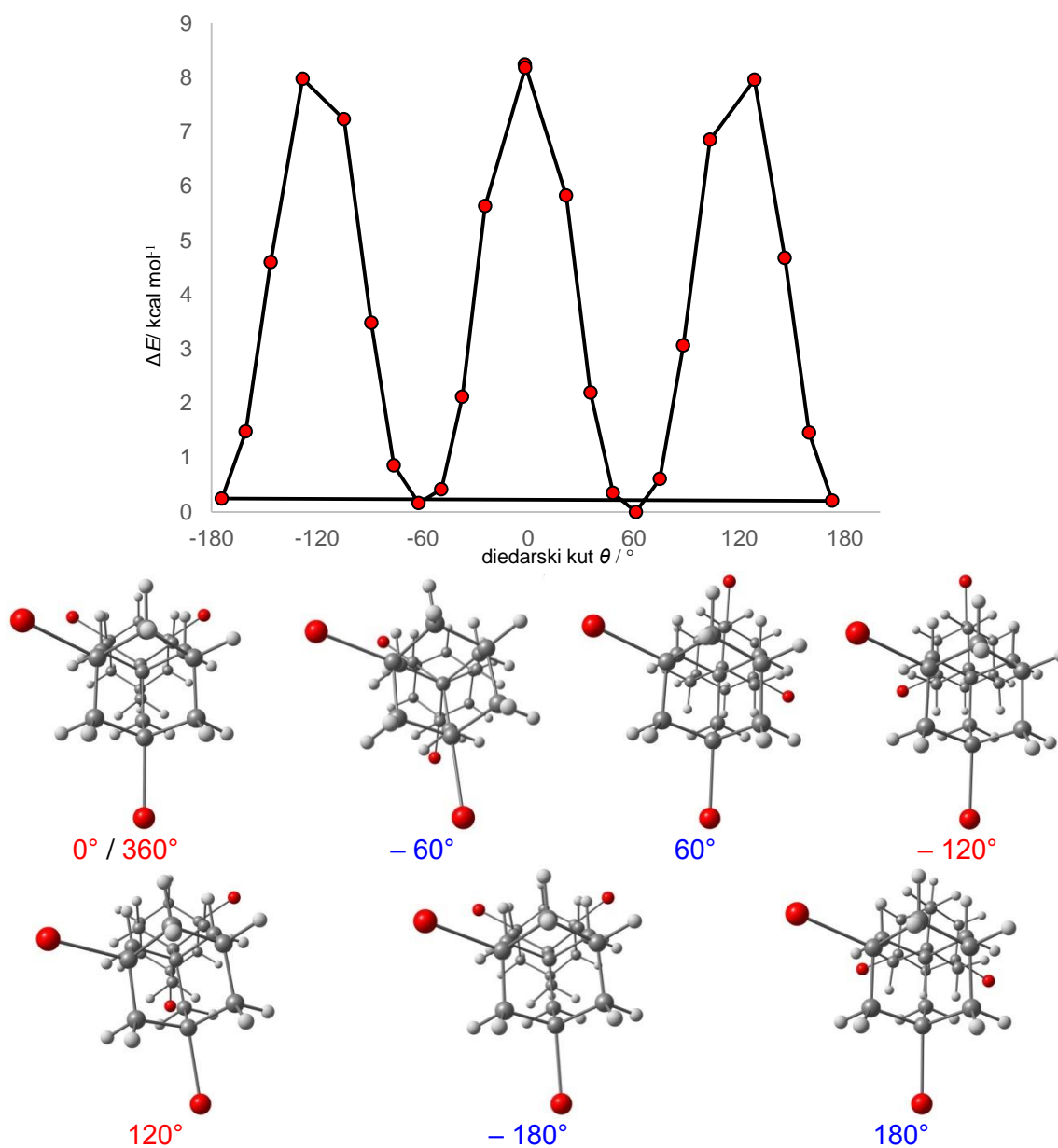
Kako je već napomenuto, molekule **1** i **5** posjeduju relativno visoku simetriju i stoga imaju samo jedan energetski minimum. Međutim, to nije slučaj za di- i tetra-bromirane derivate **3** i **4**. Kako bismo dodatno istražili njihov konformacijski profil koji uključuje punu rotaciju oko središnje C–C veze, izračunali smo ovisnost relativne energije o diedarskom kutu θ za prethodno optimizirane strukture 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (**3**) i 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**4**), i to u rasponu od -180° do 180° . Grafički prikazi navedene ovisnosti i pripadajućih konformacija koje odgovaraju minimumima, odnosno prijelaznim strukturama, prikazani su na slikama 29. i 30.



Slika 29. Grafički prikaz ovisnosti relativnih energija spoja **3** o diedarskom kutu centralne C–C veze, izračunato B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

Spoj **3** (Slika 29.) pokazuje globalni maksimum (prijelaznu strukturu) u 0° koji odgovara *syn*-periplanarnoj konformaciji uzimajući supstituirane bromove atome kao referentni strukturalni parametar prilikom opisa. Nadalje, -60° i 60° stacionarne točke čine enantiomerni par u kojima se može uočiti *gauche* odnos supstituenata, a navedene strukture odgovaraju lokalnim minimumima (konformerima). U -120° i 120° stacionarnim točkama također se uočava zrcalno simetrični odnos dvaju konformacija, no one pripadaju lokalnim maksimumima (prijelaznim strukturama) budući da kod njih dolazi do međusobnog zasjenjenja metilenskih vodikovih atoma u susjedstvu središnje C–C veze. Konačno, može se

uočiti *trans*-periplanaran odnos supstituenata rotacijom do 180° čime se dolazi do globalnog minimuma na plohi potencijalne energije.



Slika 30. Grafički prikaz ovisnosti relativnih energija spoja **3** o diedarskom kutu centralne C–C veze, izračunato B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

Iako spoj **4** (Slika 30.) pokazuje nešto složeniji profil ovisnosti relativne energije o diedarskom kutu θ , ipak se uočavaju slični trendovi kao i kod derivata **3**. Tako globalni maksimum u 0° pokazuje *syn*-periplanaran odnos jednog para supstituenata, dok konformer u 60° predstavlja globalni minimum. Ovdje valja još jednom naglasiti ključan zaključak konformacijske analize biadamantanskih derivata: adamantanske metilenske skupine u susjedstvu središnje C–C veze imaju presudan sterički utjecaj na mogućnost rotacije dvaju kaveza, dok elektronski utjecaj supstituenata nije presudan.

5. ZAKLJUČAK

U okviru ovog rada uspješno je provedena optimizacija Wurtzove reakcije dobivanja 1,1'-biadamantana (**1**). Kao početni spoj kod reakcije odabran je 1-bromadamantan (**10**), a najbolje iskorištenje i čistoća sirovog produkta dobiveni su primjenom visokotlačne aparature uz *n*-heptan kao otapalo. Također se pokazalo da veća koncentracija 1-bromadamantana (**10**) u *n*-heptanu daje čišću reakcijsku smjesu i bolje prinose.

Dobiveni 1,1'-biadamantan (**1**) korišten je kao prekursor za sintezu bromiranih derivata **2–5**. Monobromirani derivat, 3-brom-1,1'-biadamantan (**2**), i dibromirani derivat, 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantan (**3**), pripremljeni su u reakcijama s elementarnim bromom. U reakciji dobivanja monobromiranog derivata **2** otopinu je bilo potrebno razrijediti dodatkom tetraklormetana kako ne bi došlo do drugog stupnja bromiranja. Supstituirani atomi broma deaktiviraju biadamantanski skelet; stoga je za dobivanje višebromiranih derivata, 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**4**) i 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (**5**), bilo potrebno uz elementarni brom upotrijebiti i katalizator. Kao katalizator u tim reakcijama korištena je jaka Lewisova kiselina, aluminijev bromid.

Nakon uspješne optimizacije sinteze i spektroskopske karakterizacije pripremljenih spojeva provedena je njihova konformacijska analiza. Budući da se radi o vrlo krutim molekulama, mogući konformeri nastaju jedino rotacijom oko središnje 1,1' C–C veze. Provedena je DFT optimizacija minimuma na plohi potencijalne energije i pripadajućih prijelaznih struktura, a dobivene vrijednosti energetske barijere rotacije oko središnje C–C pružile su bolje razumijevanje njihovih steričkih karakteristika. Utvrđeno je da metilenske skupine u neposrednoj blizini promatrane C–C veze dominantno sterički utječu na mogućnost rotacije, a vrsta i položaj udaljenijih supstituenata na preostalim *bridgehead* položajima imaju tek minimalan značaj.

Bromirani derivati **2–5** priređeni u sklopu ovoga rada poslužit će kao prekursori u sintezi niza drugih derivata koji će biti ispitani kao molekule-gosti u supramolekulskoj kemiji.

6. ZAHVALE

Prije svega, htio bih zahvaliti svojim mentorima, Tanji, Marini i Đaniju, na pruženoj prilici izrade rada za Rektorovu nagradu. Vaša volja, umjerenost, želja da prenesete znanje (što eksperimentalnog, što teorijskog) uvelike su promijenile, oblikovale i istančale moje kemijsko znanje te su ga usmjerili prema stjecanju kritičkog razmišljanja i rješavanju brojnih problema koji su se našli pri izradi ovog rada (a bilo ih je mnogo!). Hvala mentorici Marini, uz koju sam iznova učio koristiti se Windowsima, na svom strpljenju, savjetima i „svježim“ idejama kako pristupiti nekom problemu. Dragoj Tanji najviše želim zahvaliti na svakom izmamljenom osmijehu i dubokoumnim razgovorima zbog kojih su i pune smjene u labosu prolazile „dok si rekao keks“. Ostalim iz 7C (čitaj Jasni, Mari i Nataši) zahvaljujem na najuuuugodnijoj (radnoj) atmosferi ikad (čak iako je bez glazbe).

Hvala mojim što kemijskim, što ne, suputnicima. Hvala Adriani, Katarini, Leonu, 2x Miji i Nini na svim neprocjenjivim uspomjenama unatrag 4 godine (a i više!). Učinili ste cijeli ovaj period to više vrijednijim i podnošljivijim. Kroz vas sam spoznao u punom spektru značenje izraza „trust the process“ i riječi „teamwork“. Hvala na svim usponima i padovima, poticajima i motivaciji, „back to basics“ momentima. Hvala Tei i Romini što ste moji psiholozi (doslovno i figurativno). Hvala vam što, iako me u dušu znate, me zdušno spustite na zemlju kad malo previše poletim. Hvala vam što se nesebično dajete i hvala što slušate (čak i kad mislim da ne slušate). Hvala vam jednostavno što ste školski primjer značenja riječi prijateljstvo.

*Veliko hvala i mojim cimericama, Petri i Katarini, koje i dandanas uspijevaju „izaći na zelenu granu“ sa mnom, znam da ponekad mogu biti nezaustavljiva munja čiste energije. Hvala vam na „life coachingu“, na izdvojenom vremenu, na trudu i strpljenju sa mnom, na svim ručkovima, na jednim od najboljih trenutaka u mojem životu. Hvala vam što ste nepovratno uredile i uneredile moj život u isto vrijeme <3. **E moj babi(to)...***

Hvala mojoj kemijskoj majci Danieli zbog koje, jednostavno rečeno, jesam tu gdje jesam. Hvala ti što si uvijek na pravom mjestu u pravom vremenu i što uvijek znaš što treba reći. Hvala ti na svim upućenim dobrim vibracijama, jer vjeruj mi, dva jarca itekako to osjete.

*Last, but not least hvala mojim dvjema koje su bile tu od samog početka. Zbog vas se sve ovo isplatilo. Hvala što ste mi beskrajni uzor. Hvala vam na apsolutno svemu; od temeljnih ljudskih vrijednosti do radnih navika koje ste mi ugradile. Znam da nije lako. Ipak, ako bih mogao izdvojiti, hvala mami Sanji na svojoj toplini i ljubavi koju mi je pružila te baki Ljubici što me i dandanas „kontrolirano“ razmazuje. Hvala što ste moj dom. **Vaš pinki...***

– Aleksandar Mandić

Htio bih najprije zahvaliti mentorima, Marini i Đaniju, na ovoj prilici i za sve savjete koje ste mi dali, a posebno Tanji za sve vrijeme i živce koje si potrošila na nas, bez vašeg truda i zalaganja ovo ne bi bilo moguće. Hvala i ostalim kolegicama iz labosa 7C što ste me uvijek činile nasmijanim.

Hvala i svim mojim najbližim prijateljima, Tei, Vanji, Adriani, Miji, Katarini, Leonu, Josipu, Aci, Anđeli i Donni što su mi neizmjerena podrška! Naša druženja, usponi i padovi, ostat će mi zapamćeni kao najljepša sjećanja, a bit će ih još mnogo mnogo!

I za kraj, želim zahvaliti svojim roditeljima, sestri Blanki te svim članovima obitelji što uvijek vjerujete u mene i što me gurate da budem bolji nego što jesam. Za ovaj rad zaslužni ste i svi vi!

– Zrinko Jurić

7. LITERATURNI IZVORI

1. S. Landa, V. Macháček, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **5** (1933) 1-5.
2. R. C. Fort, P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.* **64** (1964) 277-294.
3. E. I. Bagrii, R. E. Safir, Yu A. Arinicheva, *Petroleum Chemistry* **50** (2010) 1-16.
4. H. Decker, *Angew. Chem.* **37** (1924) 795.
5. A. T. Balaban, P. v. R. Schleyer, *Tetrahedron* **34** (1978) 3599-3609.
6. M. D. Radcliffe, A. Gutierrez, J. F. Blount, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **106** (1984) 682-687.
7. H. Meerwein, W. Schürmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **398** (1913) 196.
8. V. Prelog, R. Seiwerth, *Eur. J. Inorg. Chem.* **74** (1941) 1644-1648.
9. V. Prelog, R. Seiwerth, *Eur. J. Inorg. Chem.* **74** (1941) 1769-1772.
10. H. Stetter, O. Bander, W. Neumann, *Eur. J. Inorg. Chem.* **89** (1956) 1922.
11. P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 3292.
12. P. v. R. Schleyer, M. M. Donaldson, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 4645-4651.
13. R. C. Bingham, P. v. R. Schleyer, *Topics in Current Chemistry*, Vol. 18/1, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1971, str. 3-90.
14. A. Schneider, R. W. Warren, E. J. Janoski, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 5365-5367.
15. A. Schneider, R. W. Warren, E. J. Janoski, *J. Org. Chem.* **31** (1966) 16187-1625.
16. S. Stauss, K. Terashima, *Diamondoids: Synthesis, Properties, and Applications*, 1st edition, Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., Singapore, str. 12-34.
17. S. Stauss, K. Terashima, *Diamondoids: Synthesis, Properties, and Applications*, 1st edition, Pan Stanford Publishing Pte. Ltd., Singapore, str. 17.
18. A. T. Balaban, *J. Chem. Inf. Model.* **52** (2012) 2856.
19. T. M. Gund, E. Osawa, V. Z. Williams Jr., P. v. R. Schleyer, *J. Org. Chem.* **39** (1974) 2979-2987.
20. C. Cupas, P. v. R. Schleyer, D. J. Trecker, *J. Am. Chem. Soc.* **87** (1965) 917-918.
21. I. K. Moiseev, N. V. Makarova, M. N. Zemtsova, *Russ. Chem. Rev.* **68** (1999) 1001-1020.
22. P. Walden, *Eur. J. Inorg. Chem.* **29** (1896) 133-138.
23. J. Brecht, J. Houben, P. Levy, *Eur. J. Inorg. Chem.* **35** (1902) 1286-1292.
24. J. Brecht, *Eur. J. Org. Chem.* **437** (1924) 1-13.
25. J. Y. W. Mak, R. H. Pouwer, C. M. Williams, *Angew. Chem.* **53** (2014) 13664-13688.
26. D. E. Sunko, S. Hirsl-Starčević, S. K. Pollack, W. J. Hehre, *J. Am. Chem. Soc.* **101** (1979) 6163-6170.
27. P. v. R. Schleyer, R. C. Fort, W. E. Watts, M. B. Comisarow, G. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 4195-4197.
28. A. T. Balaban, D. Farcasiu, R. Bania, *Rev. Roumanie Chem.* **11** (1966) 1205-1227.

29. G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **12** (1973) 173-254.
30. G. J. Edwards, S. R. Jones, J. M. Mellor, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **20** (1975) 816-817.
31. D. H. Bae, P. S. Engel, A. K. M. M. Hoque, D. E. Keys, W. K. Lee, R. W. Shaw, H. J. Shine, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 2561-2562.
32. H. Stetter, C. Wulff, *Eur. J. Inorg. Chem.* **93** (1960) 1366-1371.
33. G. A. Olah, J. G. Shih, B. P. Singh, B. G. B. Gupta, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 3356-3358.
34. B. V. Kunshenko, N. N. Muratov, A. I. Burmakov, J. M. Jagupol, *J. Fluor. Chem.* **22** (1983) 105.
35. H. Stetter, M. Krause, W-D Last, *Eur. J. Inorg. Chem.* **102** (1969) 3357-3363.
36. H. Stetter, M. Schwarz, A. Hirschhorn, *Eur. J. Inorg. Chem.* **92** (1959) 1629-1635.
37. H. Stetter, M. Krause, *Tetrahedron Lett.* **8** (1967) 1841-1843.
38. G. W. Smith, H. D. Williams, *J. Org. Chem.* **26** (1961) 2207-2212.
39. K. B. Yoon, J. K. Kochi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* (1987) 1013-1014.
40. G. P. Sollott, E. E. Gilbert, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 5405-5408.
41. E. A. Shokova, S. I. Knopova, N. D. K'en, B. A. Kazanskii *Neftekhimiya* **13** (1973) 585.
42. L. P. Malevich, N. V. Stulin, V. V. Gorshkov, *Sintez i Svoistva Biologicheskii Aktivnykh Soedinenii*, Kuibyshev Polytechnic Institute, 1984, Zbornik radova str. 89.
43. H. Stetter, M. Krause, *Liebigs. Ann. Chem.* **717** (1968) 60.
44. L. Vodička, J. Janku, J. Burkhard, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **43** (1978) 1410.
45. I. K. Moiseev, Yu N. Klimochkin, M. N. Zemtsova, P. L. Trakhtenberg, *Russ. J. Org. Chem.* **20** (1984) 1435.
46. H. Koch, W. Haaf, *Eur. J. Org. Chem.* **618** (1958) 251-266.
47. H. Koch, W. Haaf, *Org. Synth.* **44** (1964) 1.
48. H. Koch, W. Haaf, *Angew. Chem.* **72** (1960) 628.
49. H. Stetter, J. Mayer, M. Schwarz, K. Wulff, *Eur. J. Inorg. Chem.* **93** (1960) 226-230.
50. A. Wurtz, *Ann. Chim. Phys.* **44** (1855) 275-312.
51. H. Gilman, G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **55** (1933) 2893-2896.
52. A. Saffer, T. W. Davis, *J. Am. Chem. Soc.* **64** (1942) 2039-2043.
53. C. B. Wooster, *Chem. Rev.* **11** (1932) 1-91.
54. W. E. Bachmann, H. T. Clarke, *J. Am. Chem. Soc.* **49** (1927) 2089-2098.
55. U. Schindewolf, *Angew. Chem.* **7** (1968) 190-203.
56. S. Landa, S. Hala, *Chem. Listy* **51** (1957) 2325-2329.
57. T. Ishizone, H. Tajima, S. Matsuoka, S. Nakahama, *Tetrahedron Lett.* **42** (2001) 8645-8647.
58. L. Wanka, K. Iqbal, P. R. Schreiner, *Chem. Rev.* **113** (2013) 3516-3604.
59. M. Iu Shchelkanov, V. A. Shibnev, I. T. Finogenova, T. M. Fediakina, T. M. Garaev, N. V. Markova, I. M. Kirillov, *Vopr. Virusol.* **59** (2014) 37-40.

60. K. A. Sacksteder, M. Protopopova, C. E. Barry, K. Andries, C. A. Nacy, *Future Microbiol.* **7** (2012) 823-837.
61. A. I. Turilova, N. I. Avdiutina, B. M. Piatin, L. N. Grushevskaja, T. S. Gan'Shina, R. S. Mirzoian, *Eksp. Klin. Farmakol.* **76** (2013) 20-23.
62. L. H. Al-Wahaibi, H. M. Hassan, A. M. Abo-Kamar, H. A. Ghabbour, A. A. El-Emam, *Molecules* **22** (2017) 710.
63. J. K. Chakrabarti, M. J. Foulis, T. M. Hotten, S. S. Szinai, A. Todd, *J. Med. Chem.* **17** (1974) 602-609.
64. K. Gerzon, D. J. Tobias, R. E. Holmes, R. E. Rathbun, R. W. Kattau, *J. Med. Chem.* **10** (1967) 603-606.
65. G. D. Gray, M. M. Mickelson, J. A. Crim, *Biochem. Pharmacol.* **18** (1969) 2163-2169.
66. G. L. Patrick, *An Introduction To Medicinal Chemistry*, 5th edition, Oxford University Press, New York, 2013, str. 1-56.
67. G. Lamoureux, G. Artavia, *Curr. Med. Chem.* **17** (2010) 2967-2978.
68. W. L. Davies, R. R. Grunert, R. F. Haff, J. W. Mcgahen, E. M. Neumayer, M. Paulshock, J. C. Watts, T. R. Wood, E. C. Hermann, C. E. Hoffmann, *Science* **144** (1964) 862-863.
69. H. F. Maasab, K. W. Cochran, *Science* **145** (1964) 1443-1444.
70. R. S. Schwab, A. C. England Jr., D. C. Poskanzer et al., *JAMA* **208** (1969) 1168-1170.
71. T. Jefferson, V. Demicheli, C. Di Pietrantonjm D. Rivetii, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2006).
72. D. M. Robinson, G. M. Keating, *Drugs* **66** (2006) 1515-1534.
73. C. Mathieu, E. Degranade, *Vasc. Health Risk Manag.* **4** (2008) 1349-1360.
74. J. Waughn, S. Noble, L. J. Scott, *Drugs* **64** (2004) 1465-1478.
75. K. S. Rosenthal, M. S. Sokol, R. L. Ingram, R. Subramanian, R. C. Fort, *Antimicrob. Agents Chemother.* **22** (1982) 1031-1036.
76. T. V. Grekhova, R. R. Gainetdinov, T. D. Sotnikova, L. M. Krasnykh, V. S. Kudrin, S. A. Sergeeva, I. S. Morozov, *Bull. Exp. Biol. Med.* **119** (1995) 294-296.
77. K. Mlinarić-Majerski, *Kem. Ind.* **53** (2004) 359-366.
78. K. Mlinarić-Majerski, G. Kragol, *Tetrahedron* **57** (2001) 449-457.
79. K. Mlinarić-Majerski, A. Višnjevac, G. Kragol, B. Kojić-Prodić, *J. Mol. Struct.* **554** (2000) 277-285.
80. K. Mlinarić-Majerski, T. Šumanovac Ramljak, *Tetrahedron* **58** (2002) 4893-4898.
81. T. Šumanovac Ramljak, *Kriptandi s ugrađenim kavezastim molekulama. Sinteza i svojstva*, Doktorski rad, Prirodoslovno-Matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2011.
82. K. Mlinarić-Majerski, D. Pavlović, M. Luić, B. Kojić-Prodić, *Eur. J. Inorg. Chem.* **127** (1994) 1327-1329.
83. A. Višnjevac, B. Kojić-Prodić, M. Vinković, K. Mlinarić, *Acta Cryst. C* **59** (2003) 314-316.

84. M. Renić, N. Basarić, K. Mlinarić-Majerski, *Tetrahedron Lett.* **48** (2007) 7873-7877.
85. M. Alešković, *Adamantanski dipirometani-novi anionski receptori*, Doktorski rad, Prirodoslovno-Matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2011.
86. T. Ishizone, H. Tajima, H. Torimae, S. Nakahama, *Macromol. Chem. Phys.* **203** (2002) 2375-2384.
87. H. Seino, A. Mochizuki, M. Ueda, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **37** (1999) 3584-3590.
88. D. S. Teager, R. K. Murray, Jr., *J. Org. Chem.* **58** (1993) 5560-5561.
89. X. Lai, J. Guo, S. Fu, D. Zhu, *RSC Adv.* **6** (2016) 8677-8680.
90. K. Yang, J. Guo, *Mater. Lett.* **236** (2018) 155-158.
91. F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, 2017, str. 404-511.
92. A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **98** (1993) 5648-5652.
93. C. Lee, W. Yang, R. G. Paar, *Phys. Rev. B* **37** (1988) 785-789.
94. S. Grimme, A. Hansen, J. G. Brandenburg, C. Bannwarth, *Chem. Rev.* **116** (2016) 5105-5154.
95. S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **32** (2011) 1456-1465.
96. F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, 2017, str. 188-228.
97. F. Neese, F. Wennmohs, U. Becker, C. Riplinger, *J. Chem. Phys.* **152** (2020).
98. H. F. Reinhardt, *J. Org. Chem.* **27** (1962) 3258-3261.
99. Y. Watanabe, Y. Shibasaki, S. Ando, M. Ueda, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **42** (2004) 144-150.
100. J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 4th edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, str. 449-455.
101. A. V. Stepanov, A. P. Molchanov, R. R. Kostikov, *Russ. J. Org. Chem.* **43** (2007) 538-543.
102. U. Schindewolf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **7** (1968) 190-203.
103. R. C. Fort, Jr., *Adamantane: The Chemistry of Diamond Molecules*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1976, str. 75.
104. D. Harvey, *Modern Analytical Chemistry*, The McGraw-Hill Companies, Inc., Boston, 2000, str. 580.
105. D. Harvey, *Modern Analytical Chemistry*, The McGraw-Hill Companies, Inc., Boston, 2000, str. 571.
106. I. K. Moiseev, N. V. Makarova, M. N. Zemtsova, *Russ. Chem. Rev.* **68** (12) (1999) 1001-1020.
107. B. Mennucci, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2** (2012) 386-404.
108. J. E. Dahl, S. G. Liu, R. M. K. Carlson, *Science* **299** (2003) 96-99.

8. SAŽETAK

Autori rada: Zrinko Jurić i Aleksandar Mandić

Mentori: doc. dr. sc. Đani Škalamera, dr. sc. Marina Šekutor (komentor)

Naslov rada: Priprava i konformacijska analiza 1,1'-biadamantana i njegovih derivata

U okviru ovog rada Wurtzovom reakcijom pripremljen je 1,1'-biadamantan (**1**) koji je zatim bromiran te su dobiveni 3-brom-1,1'-biadamantan (**2**), 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantan (**3**), 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantan (**4**) i 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantan (**5**). Wurtzova reakcija i reakcije bromiranja optimizirane su kako bi se postigli bolji prinosi i efikasnije procedure pripreme u usporedbi s dosada literaturno opisanim metodama. Našli smo da Wurtzova reakcija efikasnije napreduje ukoliko se koristi visokotlačna aparatura te ukoliko je koncentracija reaktanta viša. Monobromirani derivat **2** i dibromirani derivat **3** pripremljeni su u reakcijama s elementarnim bromom, dok je za pripremu tetrabromiranog derivata **4** i heksabromiranog derivata **5** bilo potrebno uz elementarni brom upotrijebiti i katalizator, aluminijev bromid. Osim pripreme i spektroskopske karakterizacije, ciljne molekule su istraživane i računalnim metodama (DFT) pa je tako provedena njihova konformacijska analiza. Mogući konformeri nastaju rotacijom oko središnje 1,1' C–C veze. Nađeno je da vrijednost energetske barijere rotacije oko središnje C–C veze slabo ovisi o stupnju supstitucije na preostalim *bridgehead* položajima te da presudan utjecaj na mogućnost rotacije zapravo imaju metilenske skupine u susjedstvu središnje C–C veze. Pripremljeni bromirani derivati **2–5** poslužit će dalje kao prekursori u sintezi drugih biadamantanskih derivata s planiranom primjenom u supramolekulskoj kemiji.

Ključne riječi: biadamantan, Wurtzova reakcija, bromiranje, DFT, konformacijska analiza

9. SUMMARY

Authors: Zrinko Jurić and Aleksandar Mandić

Mentors: Asst. Prof. Đani Škalamera, Dr. Marina Šekutor (co-mentor)

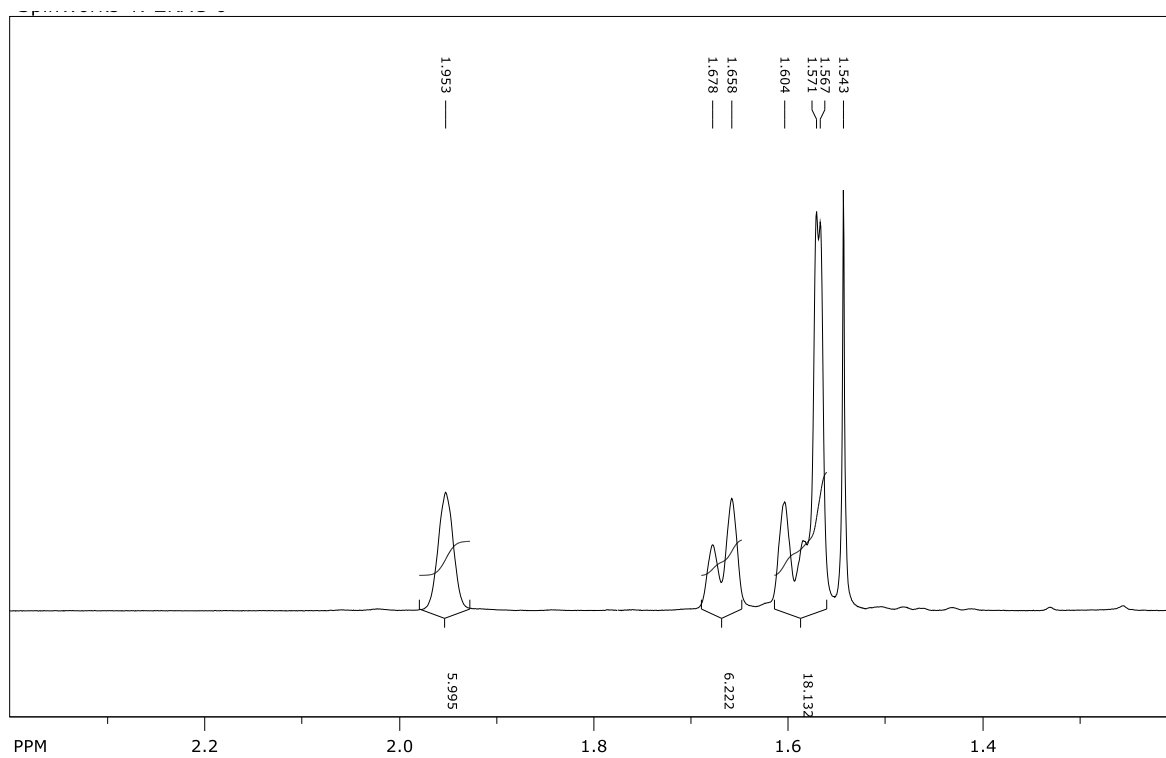
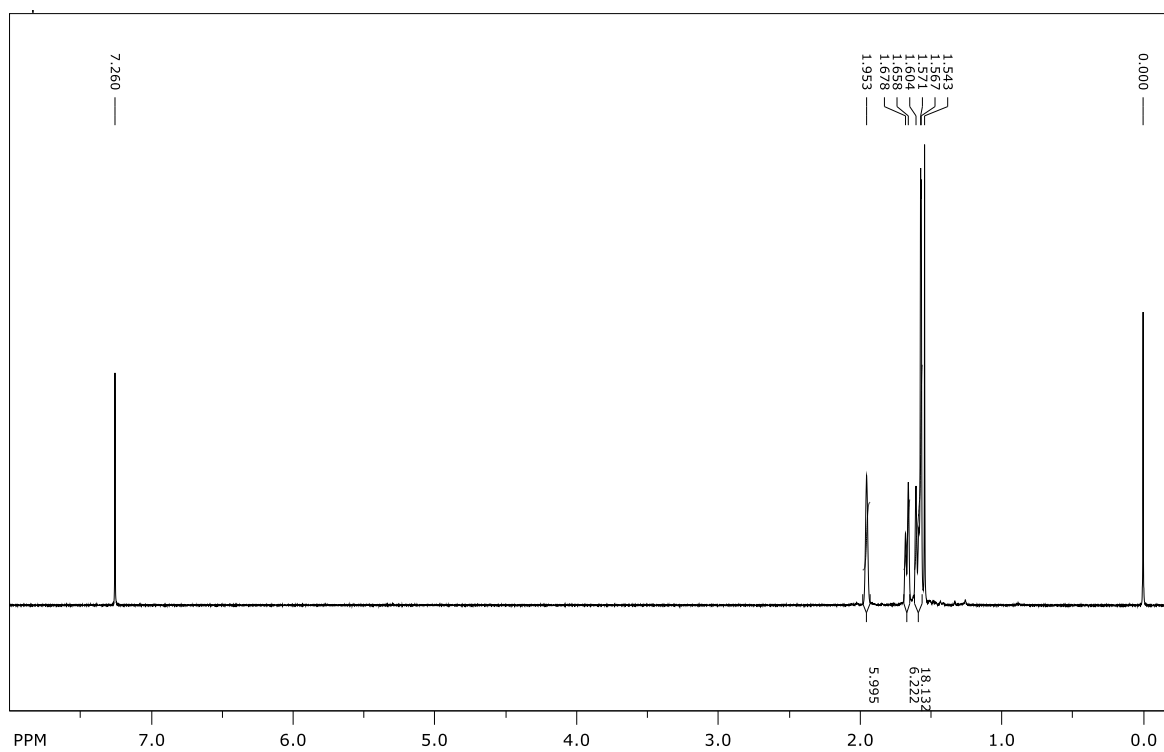
Title: Preparation and conformational analysis of 1,1'-biadamantane and its derivatives

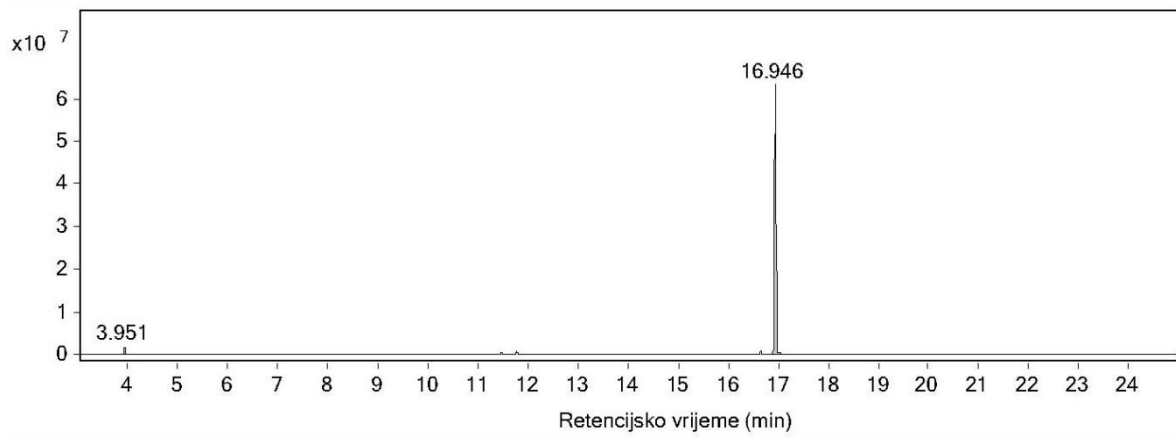
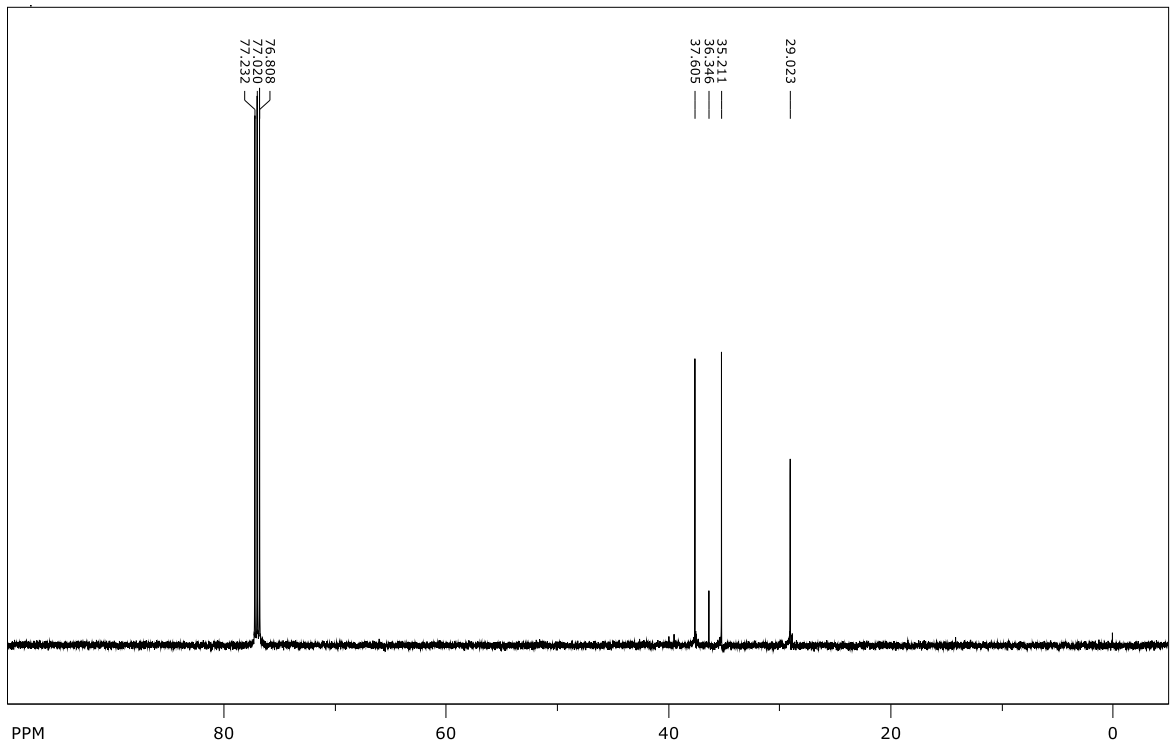
In the scope of this work 1,1'-biadamantane (**1**) was prepared using the Wurtz reaction. It was then brominated and 3-bromo-1,1'-biadamantane (**2**), 3,3'-dibromo-1,1'-biadamantane (**3**), 3,3',5,5'-tetrabromo-1,1'-biadamantane (**4**), and 3,3',5,5',7,7'-hexabromo-1,1'-biadamantane (**5**) were obtained. The Wurtz reaction and the bromination reactions were optimized in order to achieve better yields and more effective preparation procedures when compared to the methods currently described in the literature. We found that the Wurtz reaction proceeds more effectively when using a high-pressure apparatus and when the concentration of the reactants is higher. The monobrominated derivative **2** and the dibrominated derivative **3** were prepared in the reactions with elemental bromine, while for the preparation of the tetrabrominated derivative **4** and the hexabrominated derivative **5**, in addition to elemental bromine, the use of a catalyst, aluminium bromide, was necessary. In addition to their preparation and spectroscopic characterization, target molecules were explored by means of computational methods (DFT) by conducting a conformational analysis. Possible conformers are formed by a rotation around the central 1,1' C–C bond. We found that the energy values for the barrier of rotation around the central C–C bond only weakly depend on the substitution degree of the remaining bridgehead positions and that the methylene groups adjacent to the central C–C bond have a determining influence on the possibility of rotation. The prepared brominated derivatives **2–5** will further serve as precursors in the synthesis of other biadamantane derivatives, with a planned application in supramolecular chemistry.

Key words: biadamantane, Wurtz reaction, bromination, DFT, conformational analysis

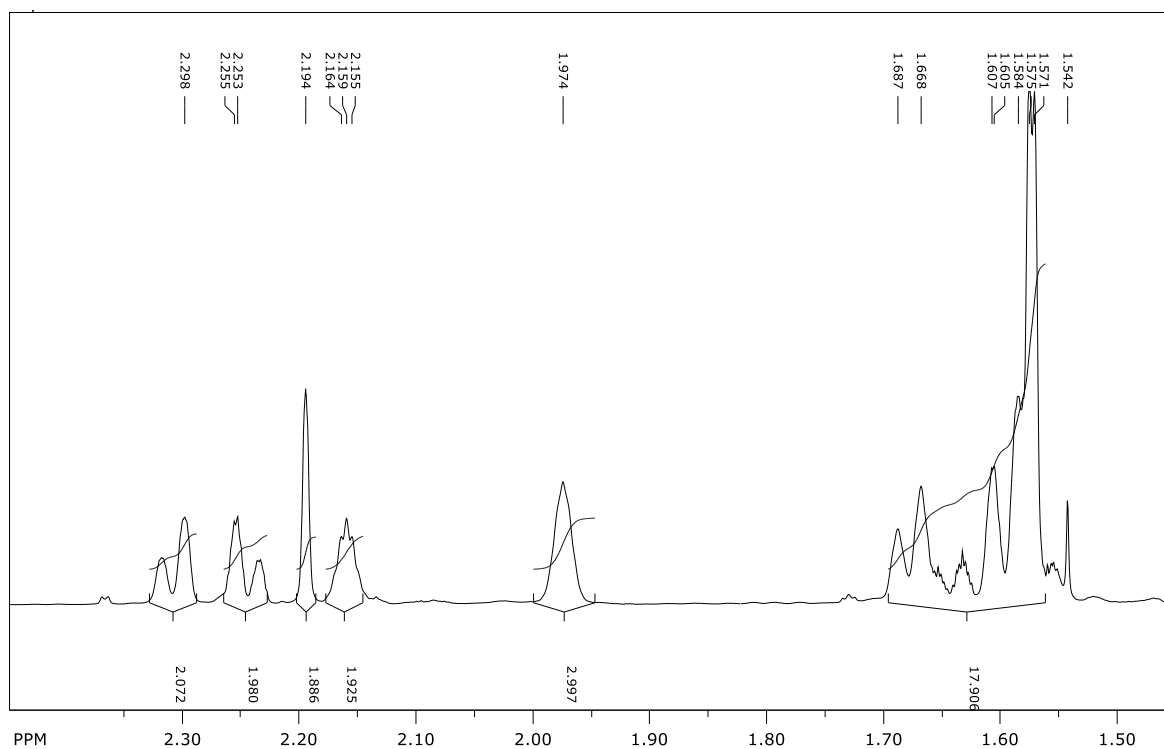
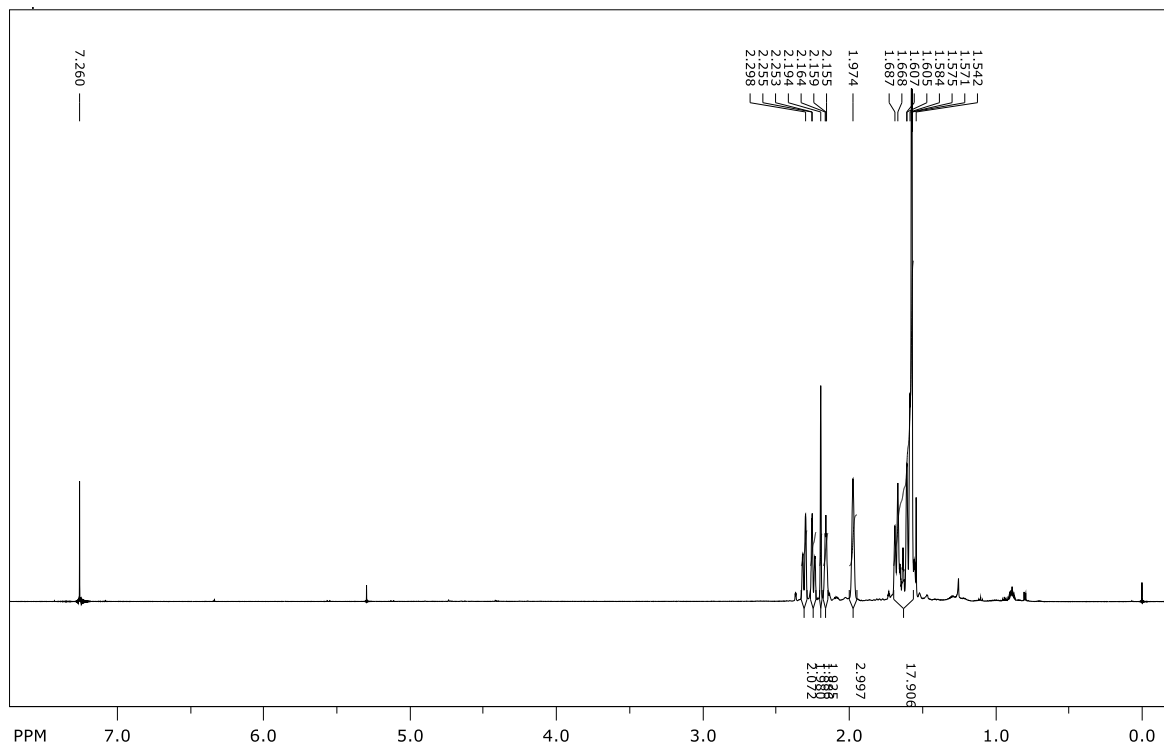
10. DODATAK

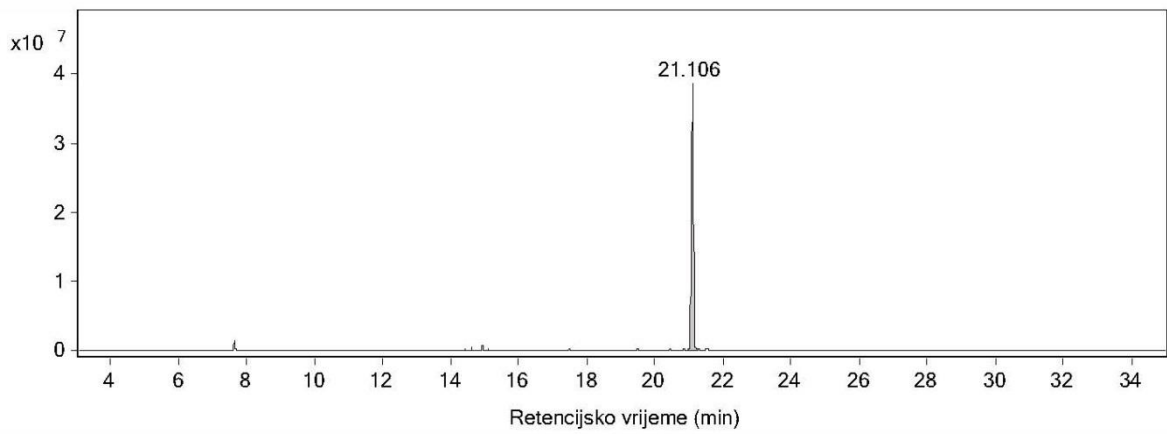
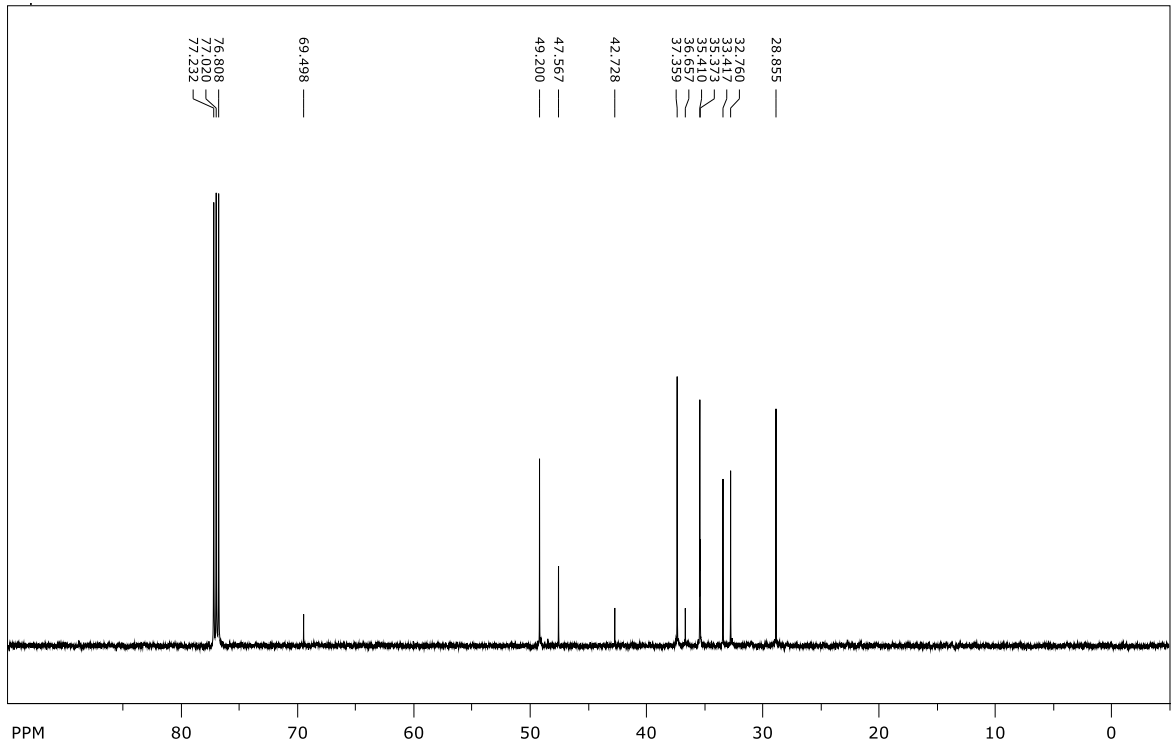
Prilog 1. ^1H i ^{13}C NMR spektri (CDCl_3) i GC kromatogram 1,1'-biadamantana (**1**).



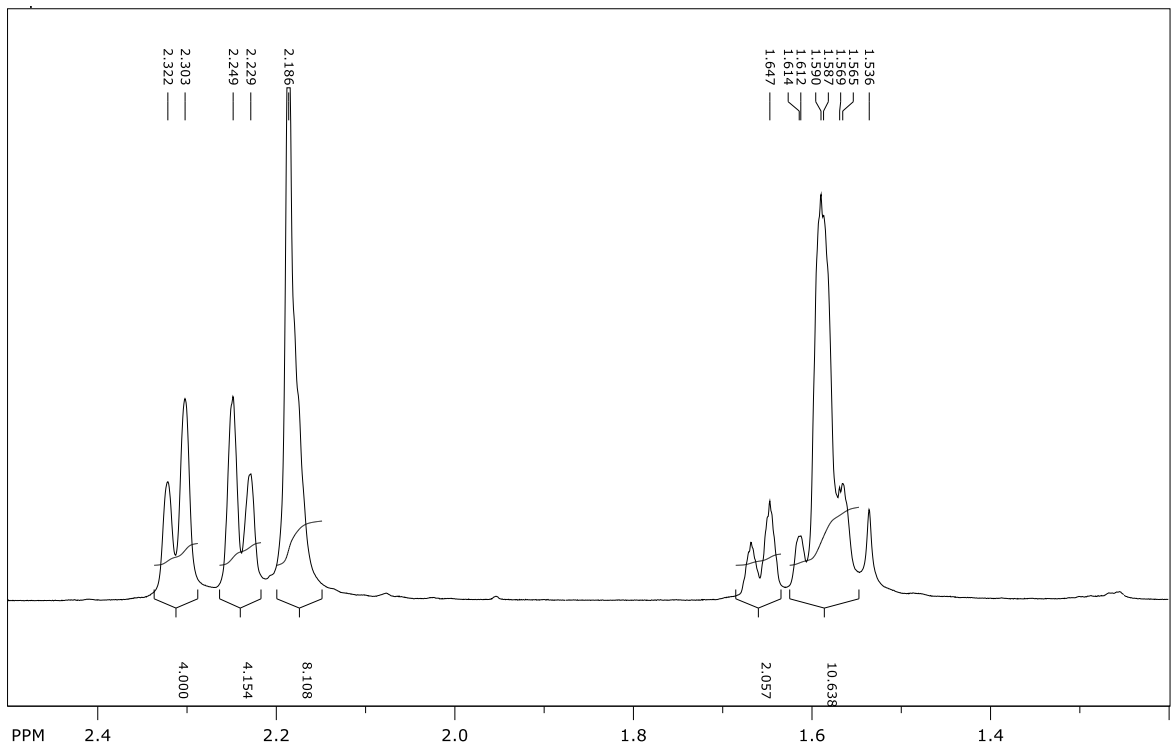
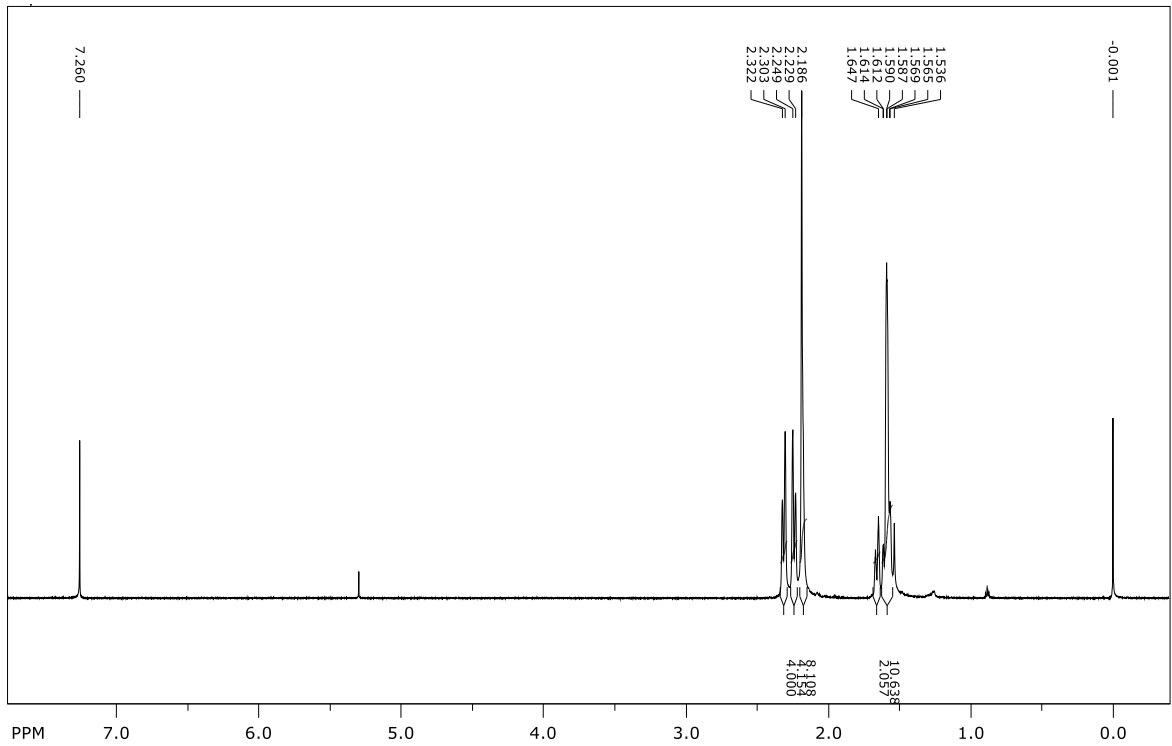


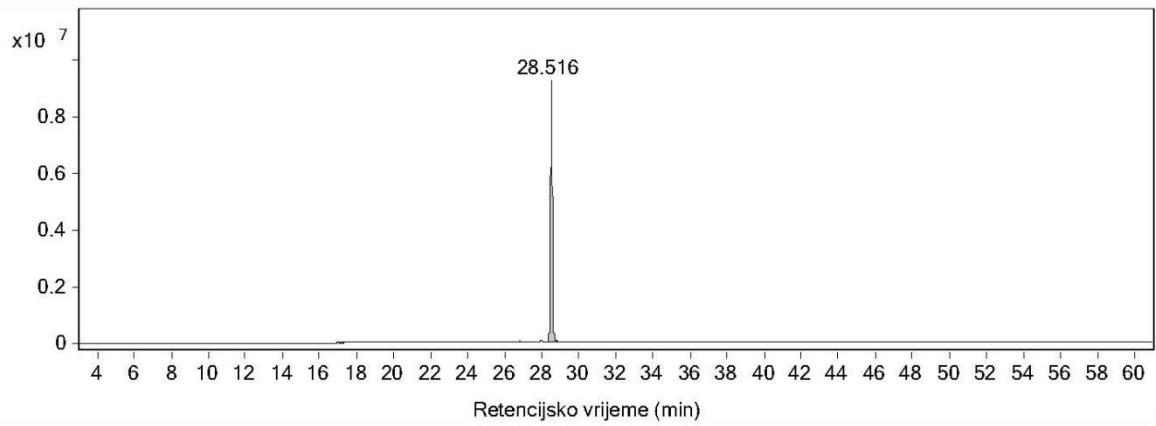
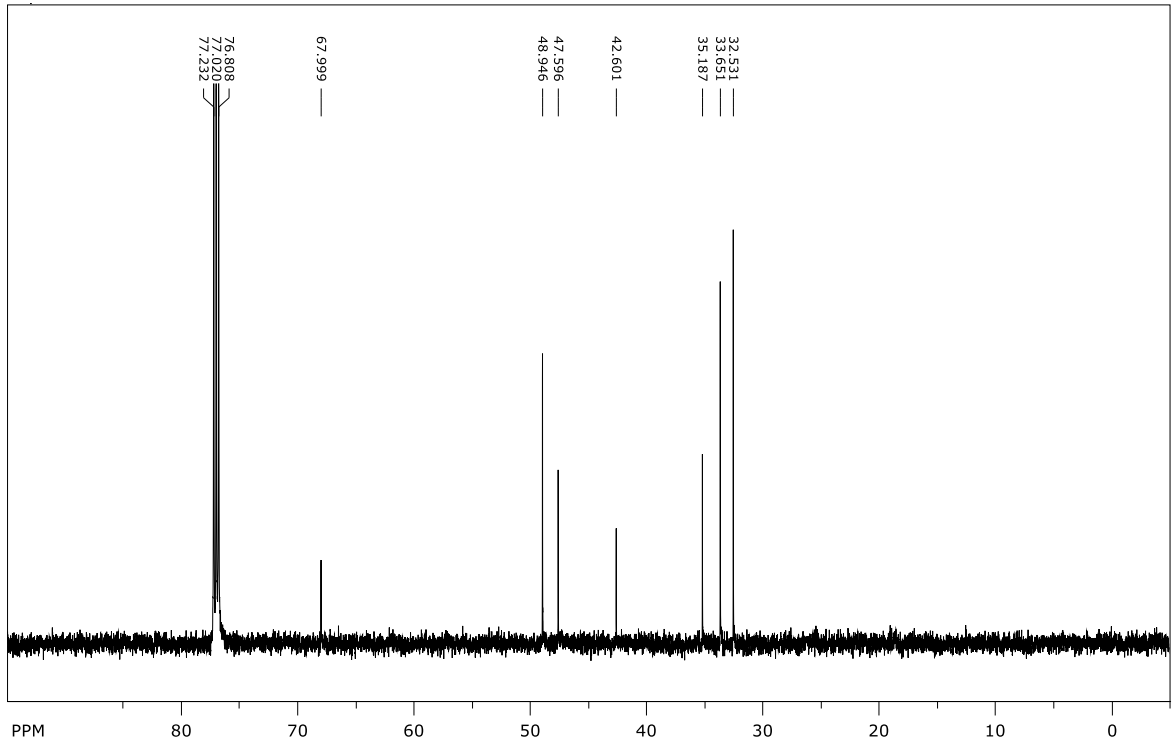
Prilog 2. ^1H i ^{13}C NMR spektri (CDCl_3) i GC kromatogram 3-brom-1,1'-biadamantana (**2**).



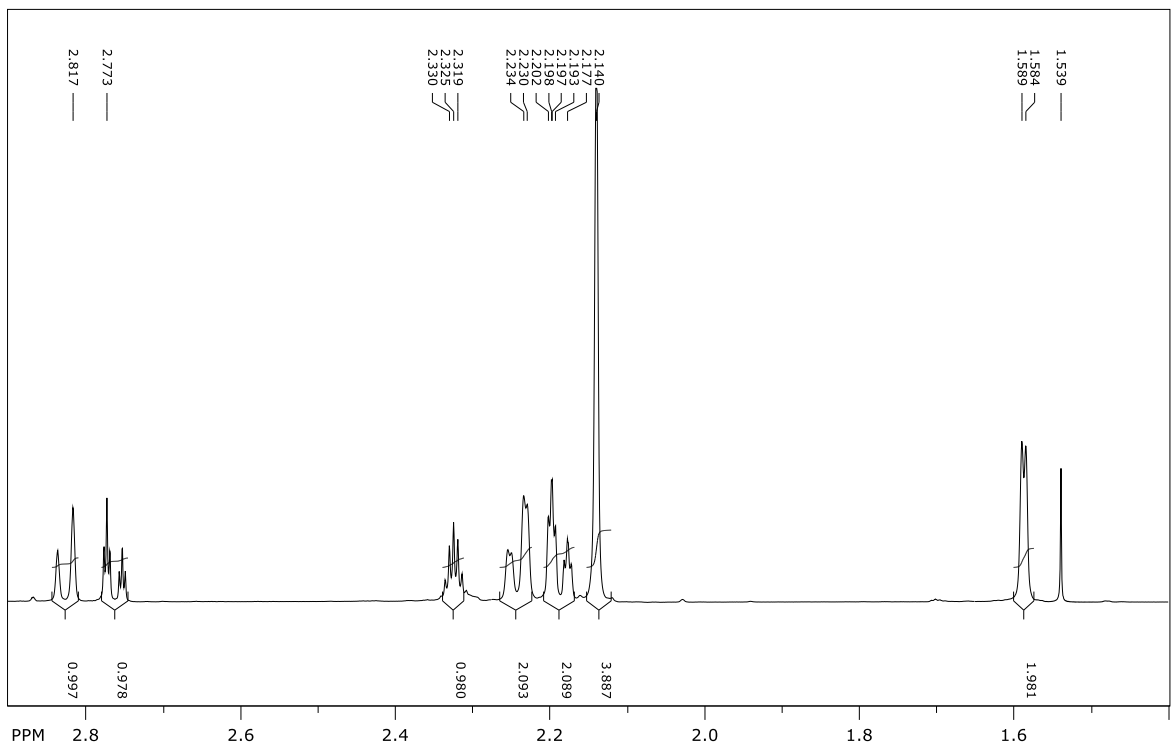
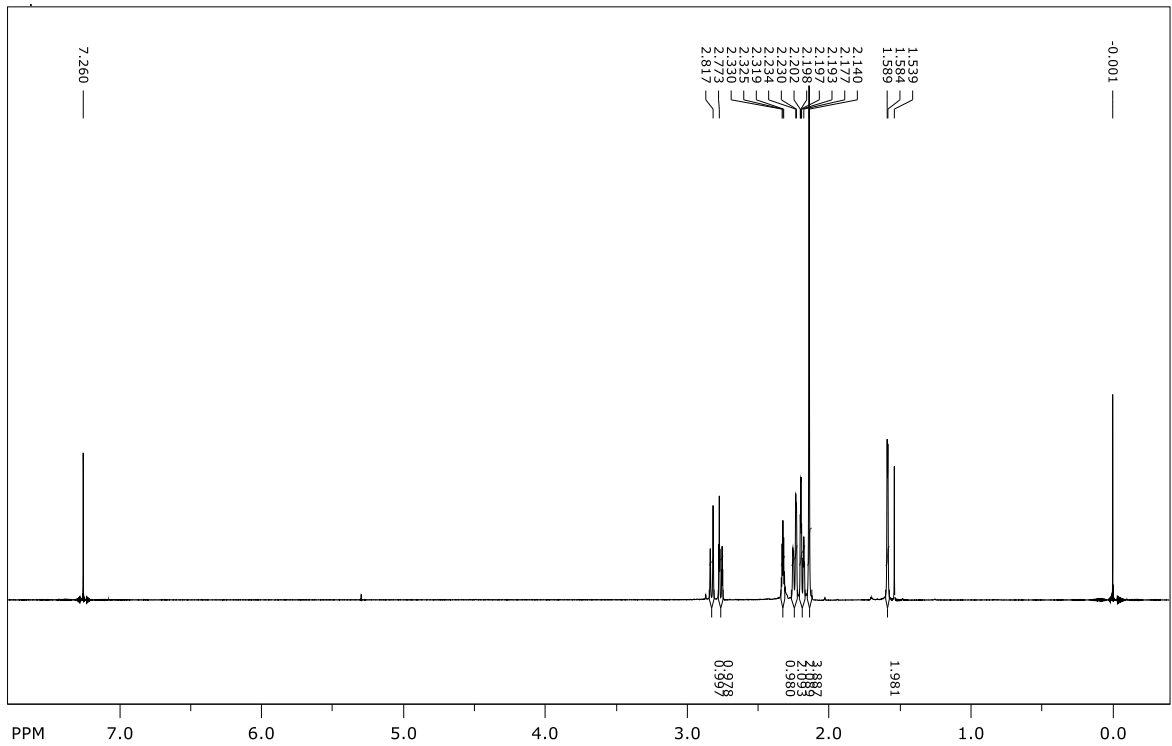


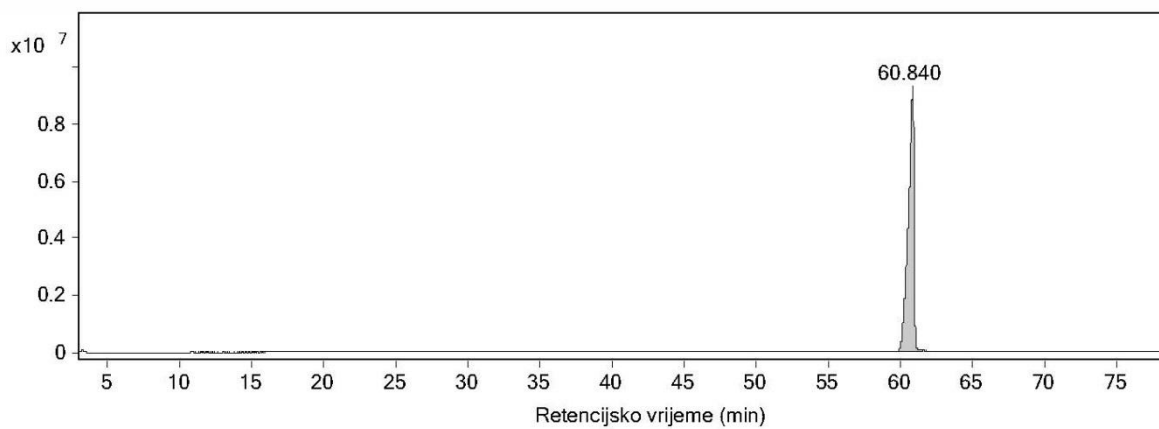
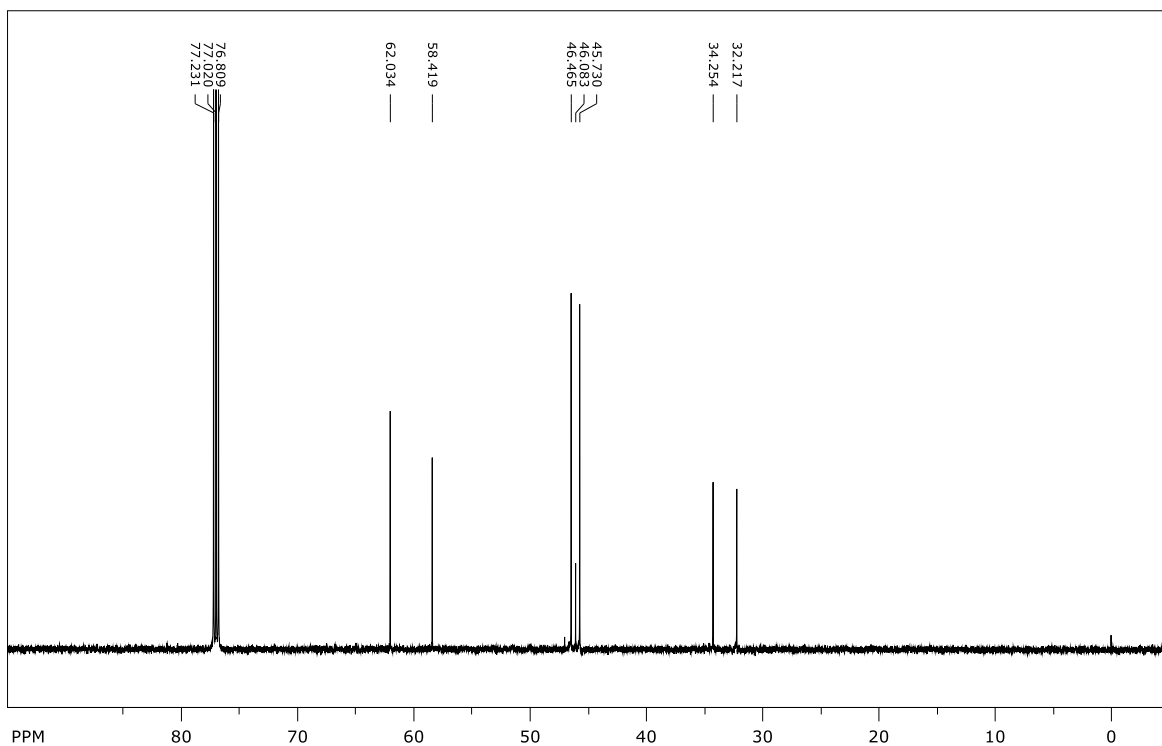
Prilog 3. ^1H i ^{13}C NMR spektri (CDCl_3) i GC kromatogram
3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (**3**).



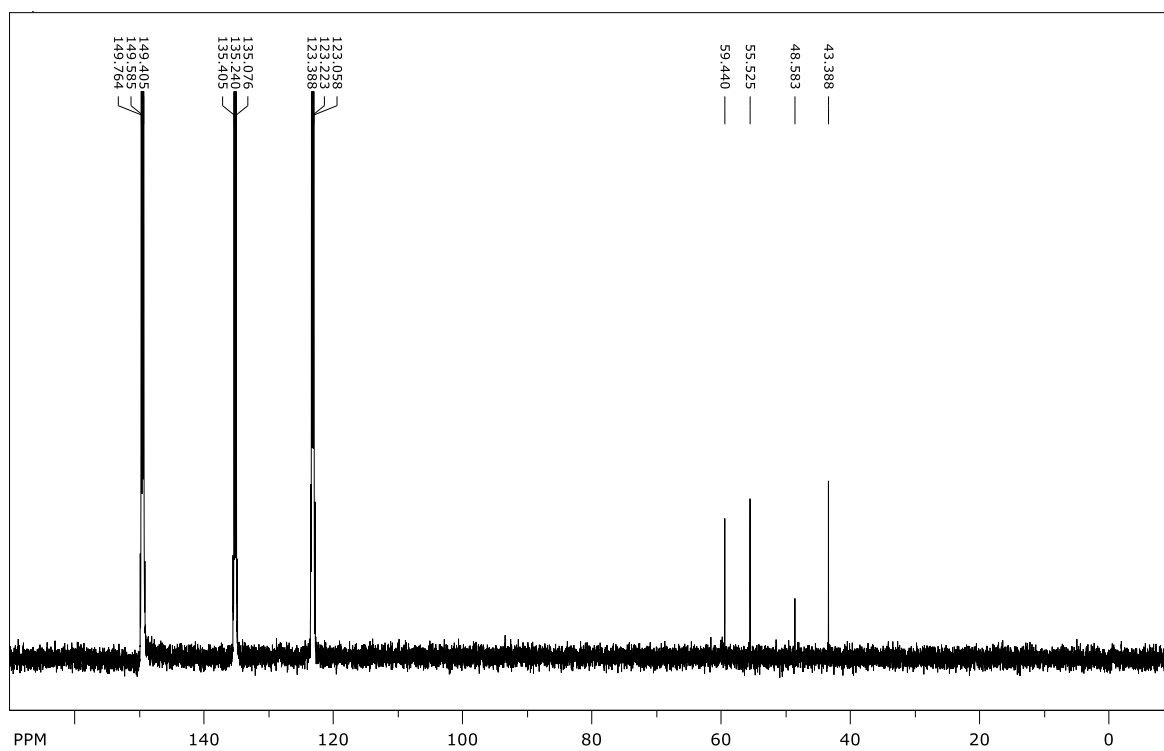
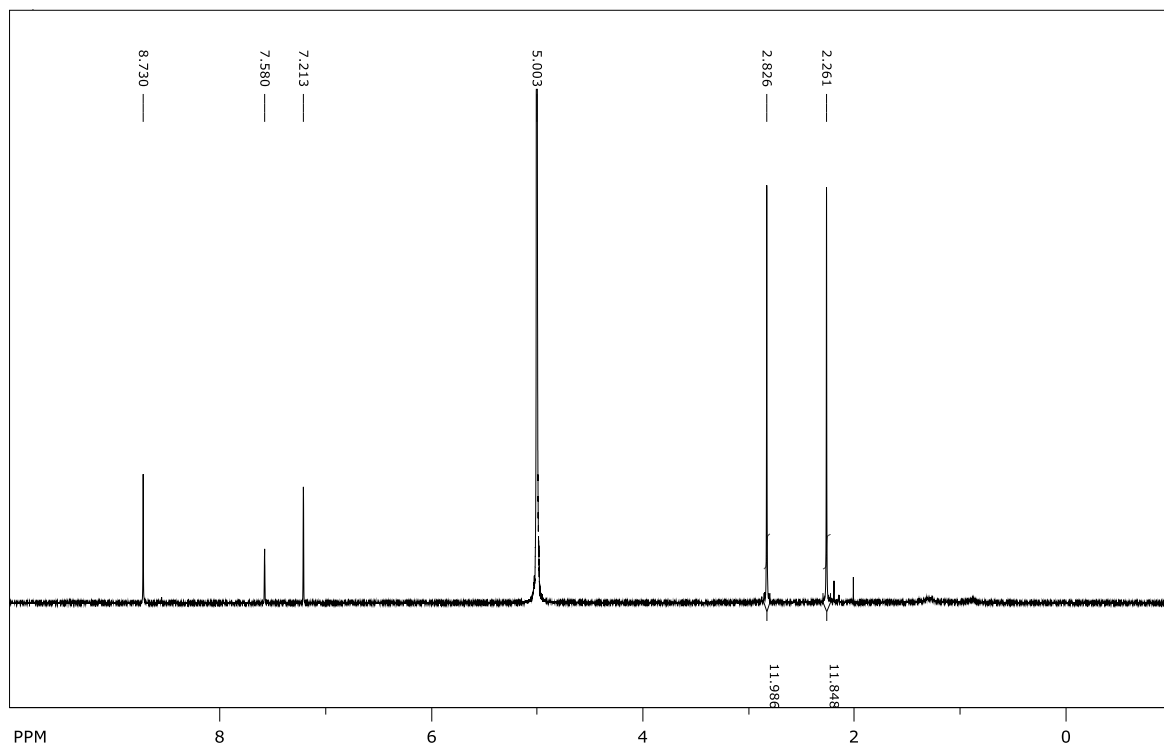


Prilog 4. ^1H i ^{13}C NMR spektri (CDCl_3) i GC kromatogram
3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**4**).

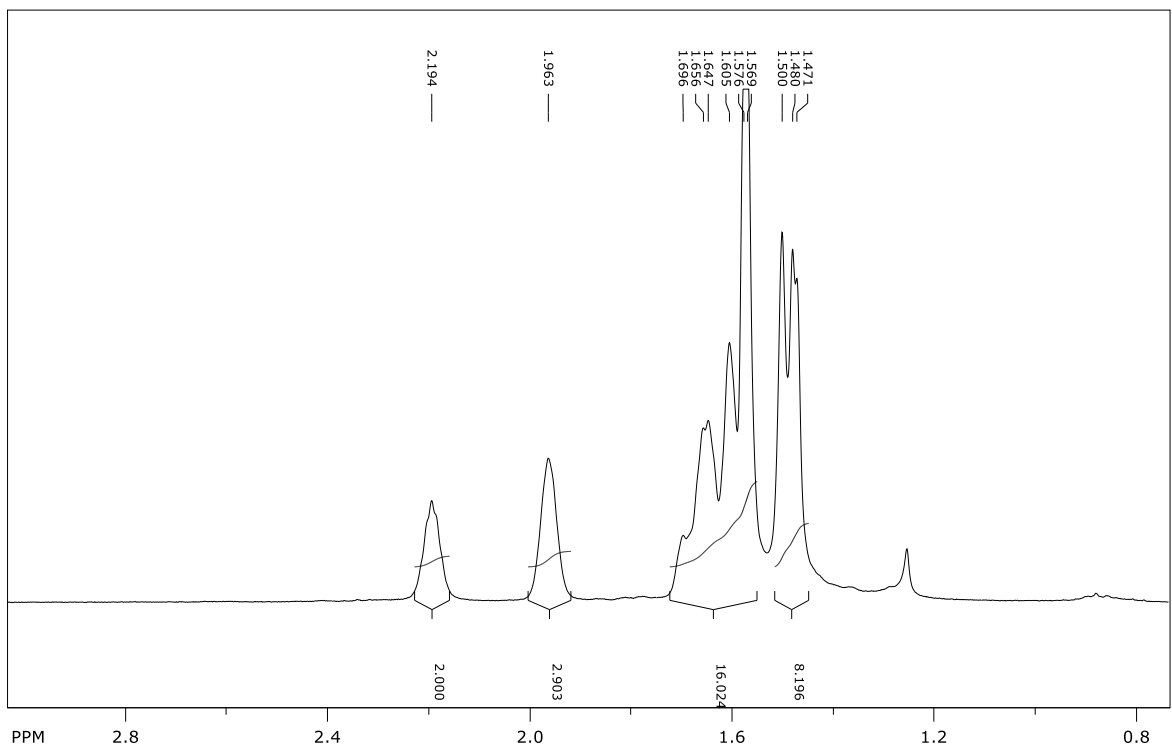
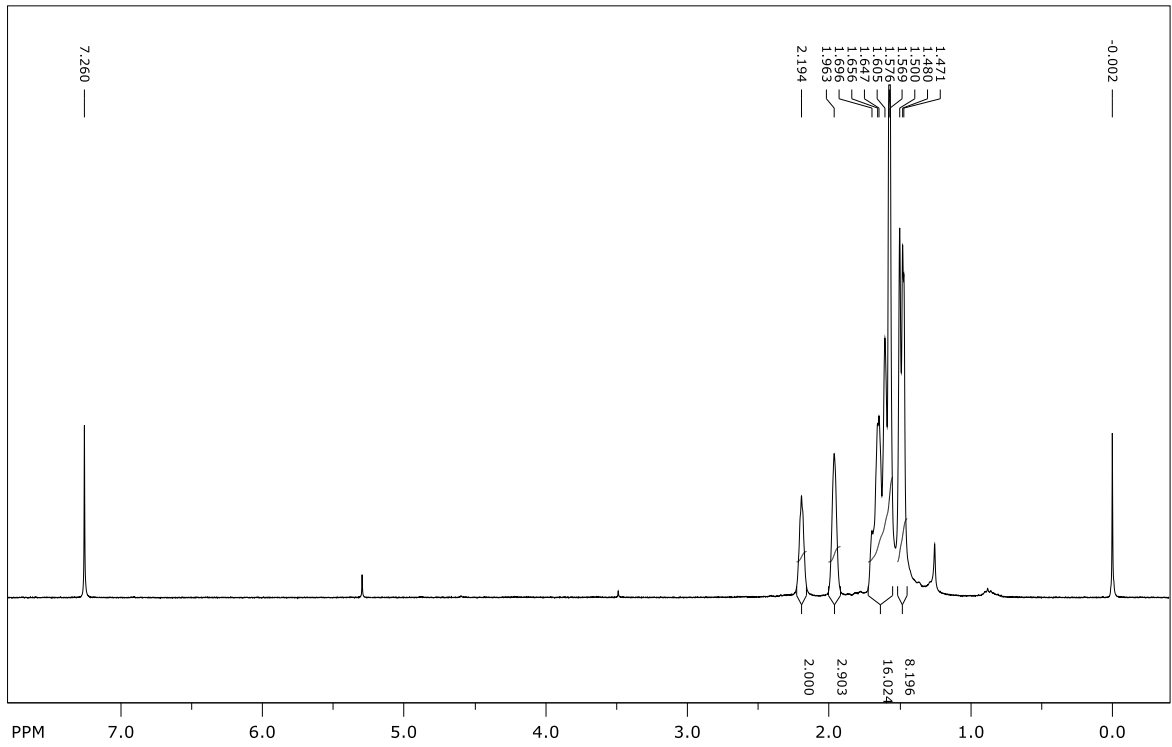


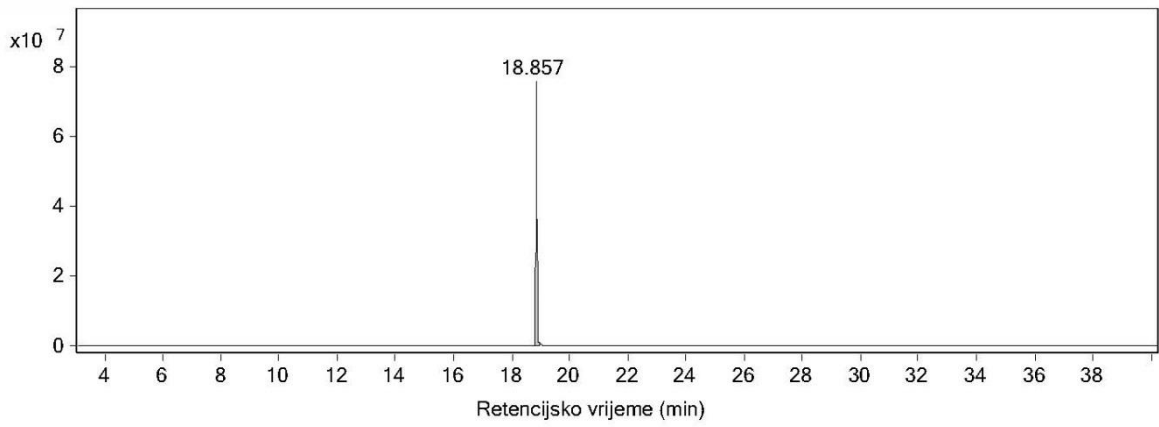
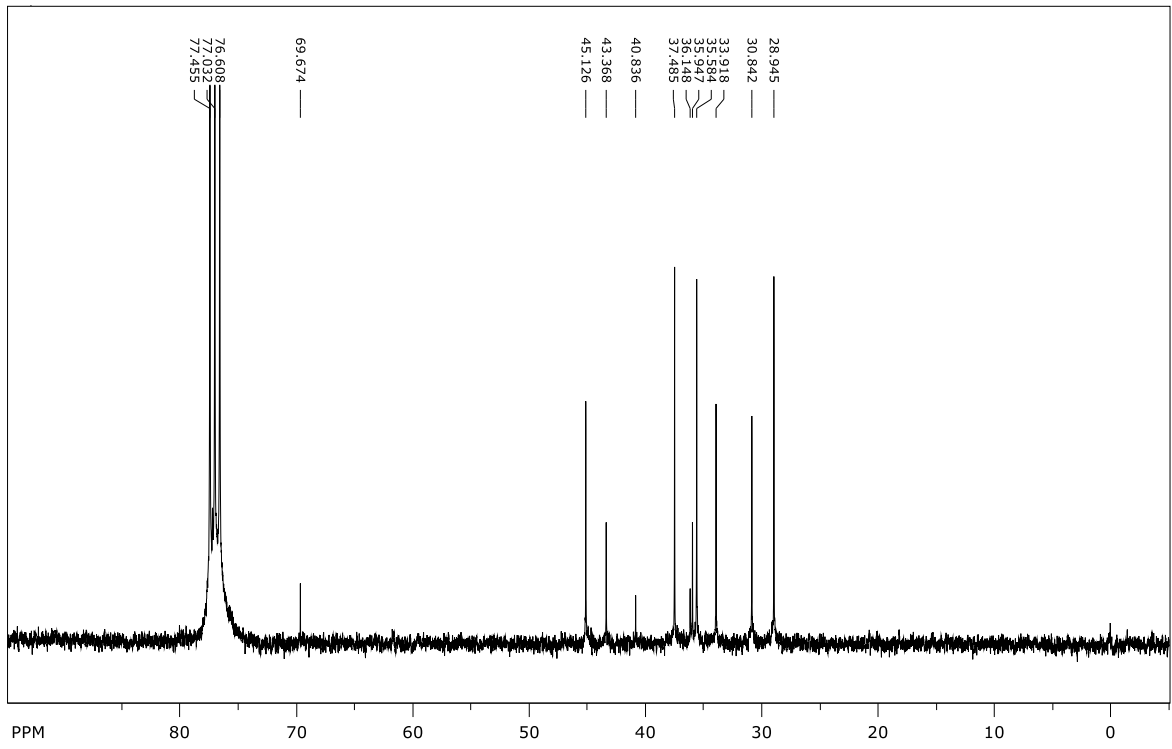


Prilog 5. ^1H i ^{13}C NMR spektri (piridin- d_5) 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (**5**).

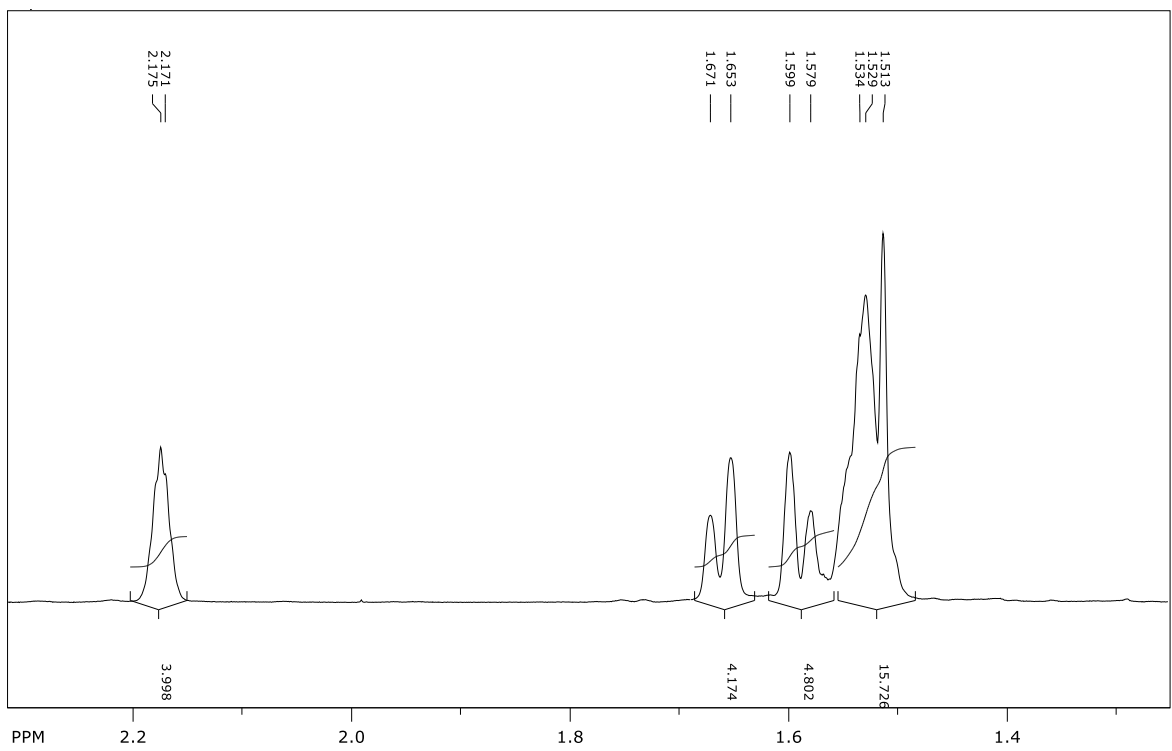
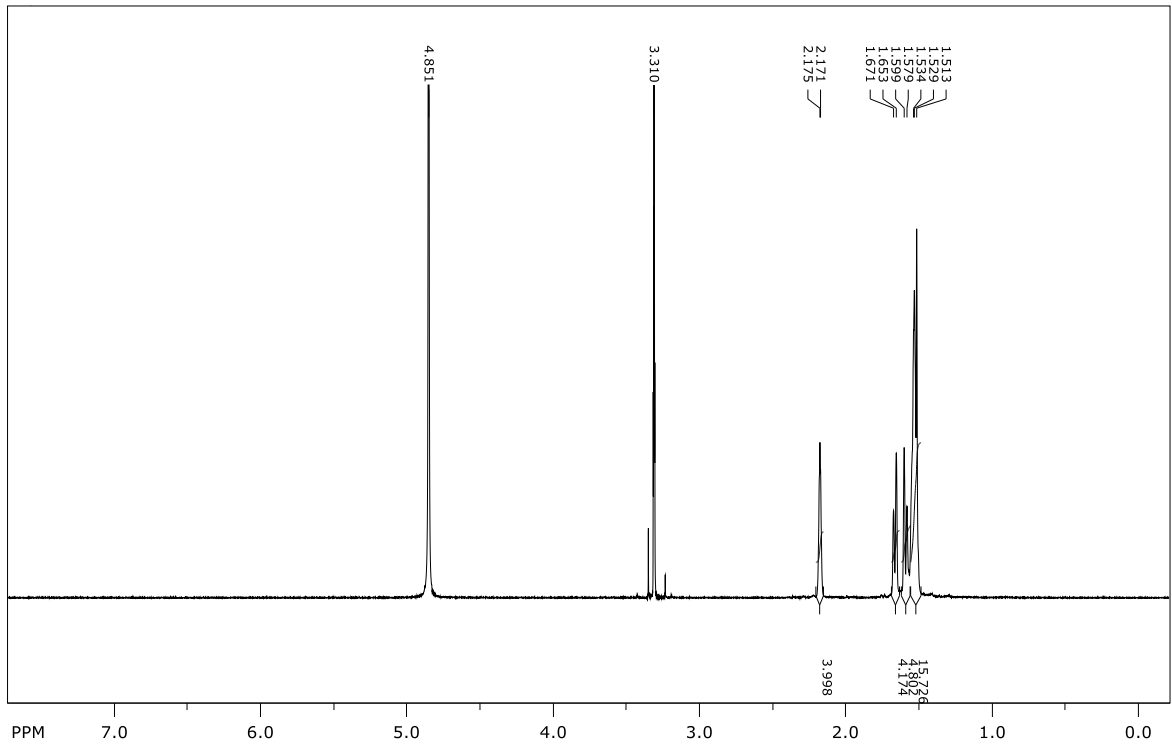


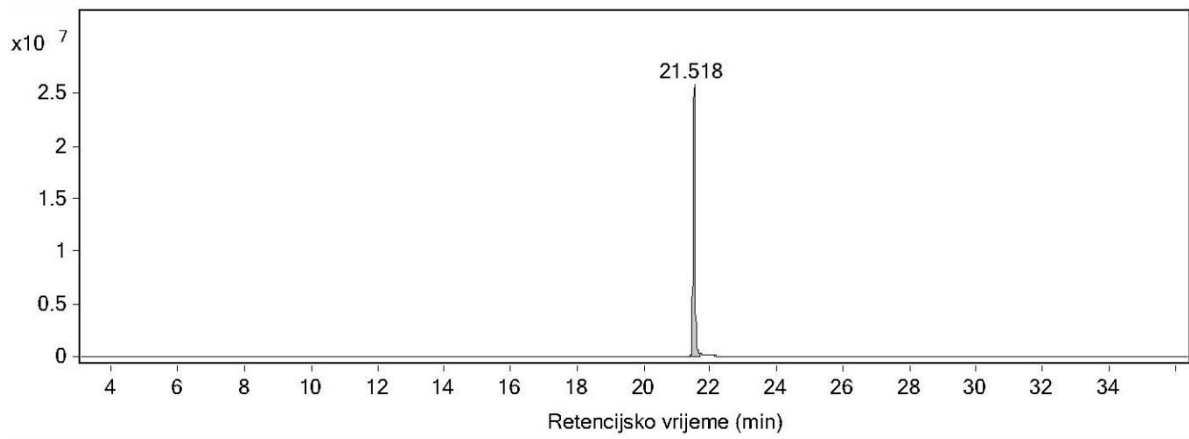
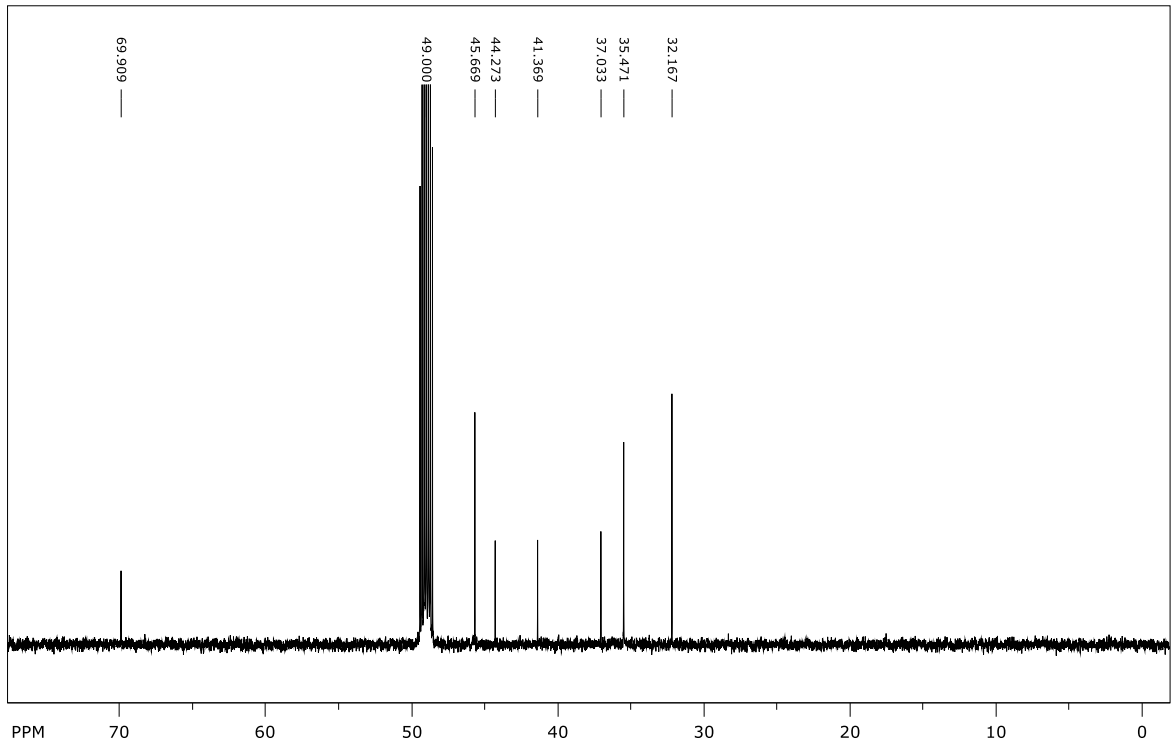
Prilog 6. ^1H i ^{13}C NMR spektri (CDCl_3) i GC kromatogram 1,1'-biadamantan-3-ola (**6**).



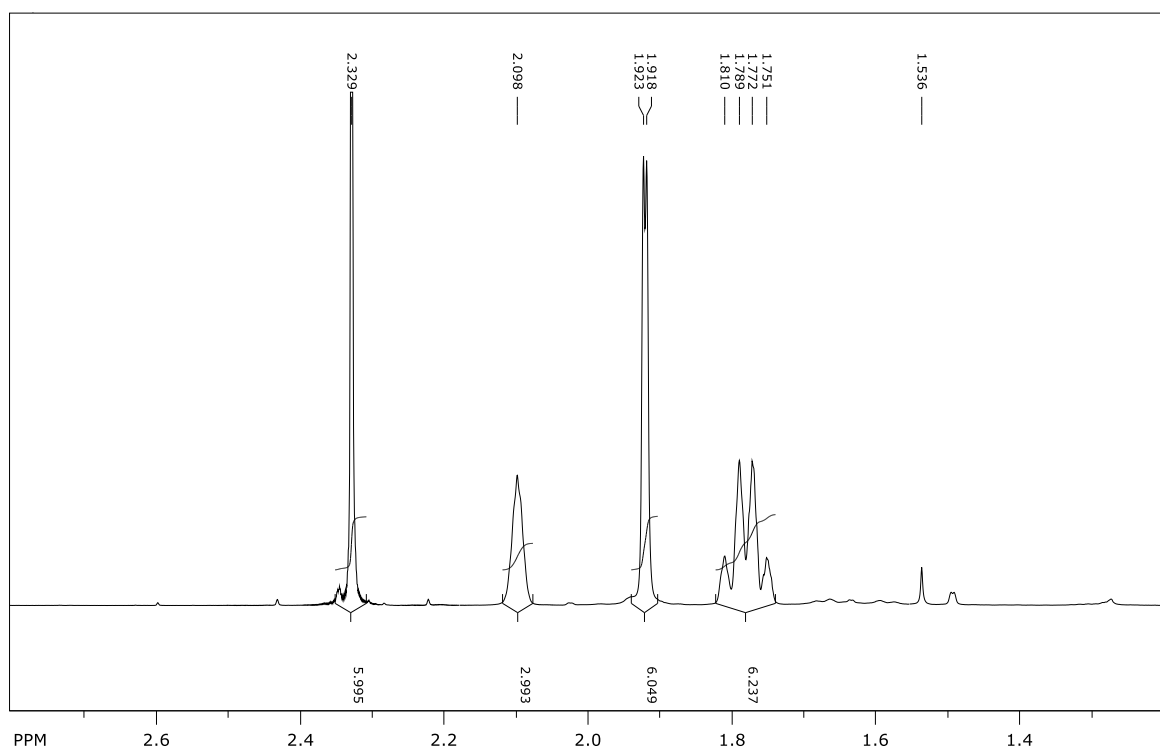
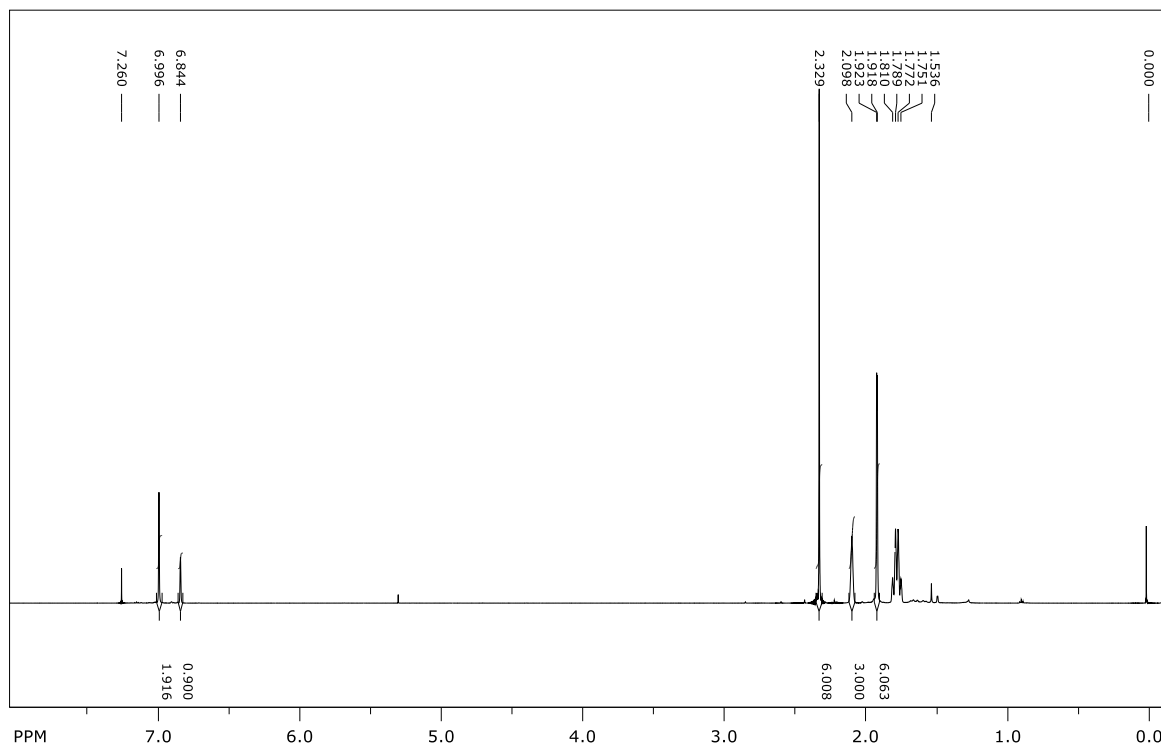


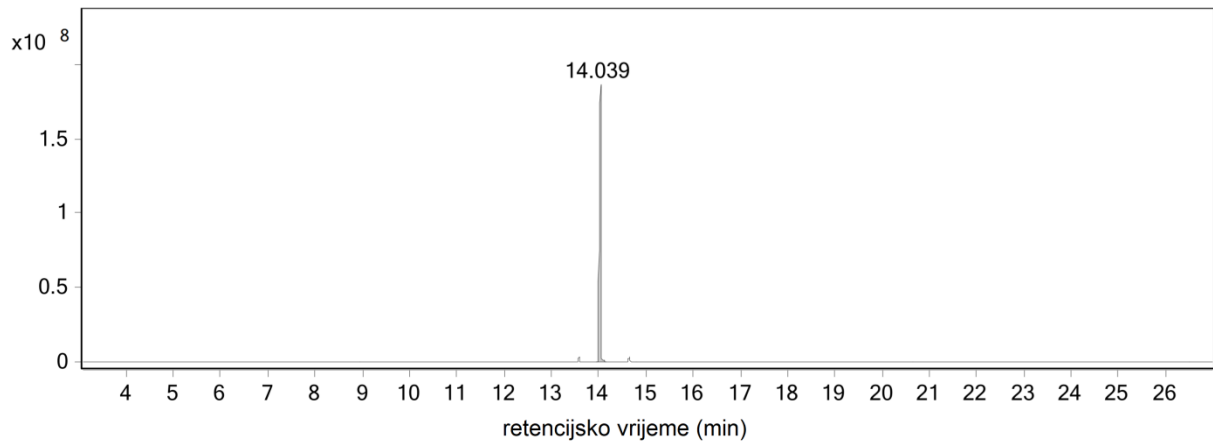
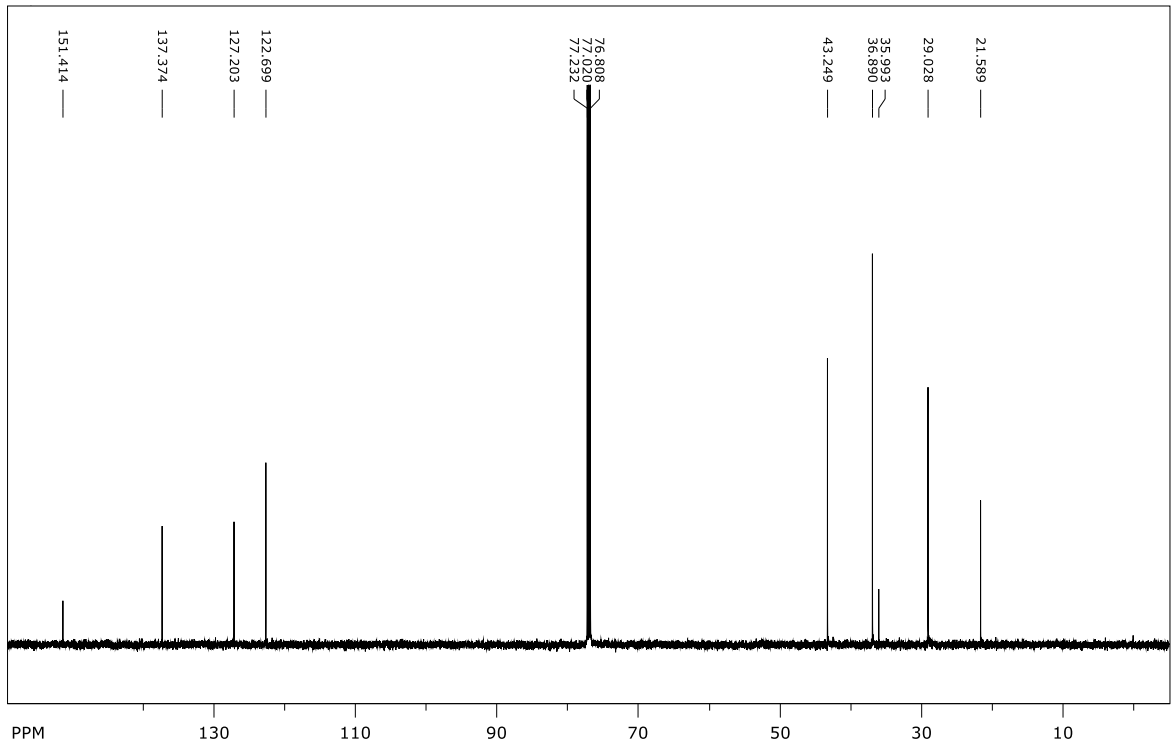
Prilog 7. ^1H i ^{13}C NMR spektri (CDCl_3) i GC kromatogram 1,1'-biadamantan-3,3'-diola (**7**).



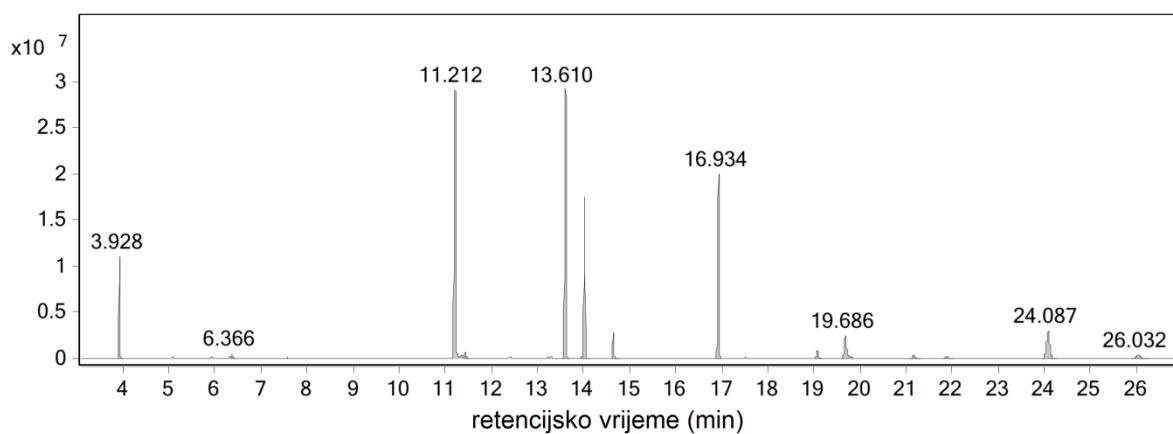


Prilog 8. ^1H i ^{13}C NMR spektri (CDCl_3) i GC kromatogram
1-(1-adamanti)-3,5-dimetilbenzena (**8**).

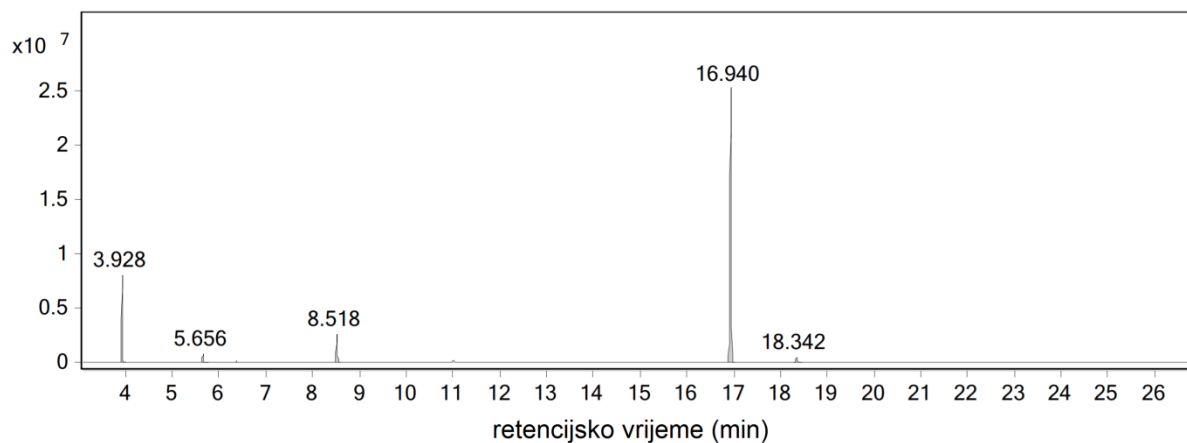




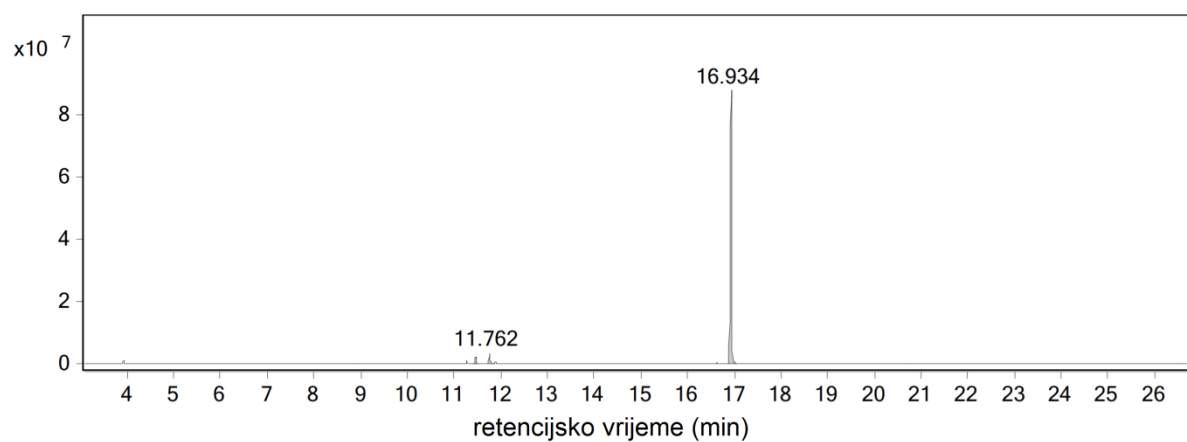
Prilog 9. GC kromatogram reakcije 1. iz tablice 1.



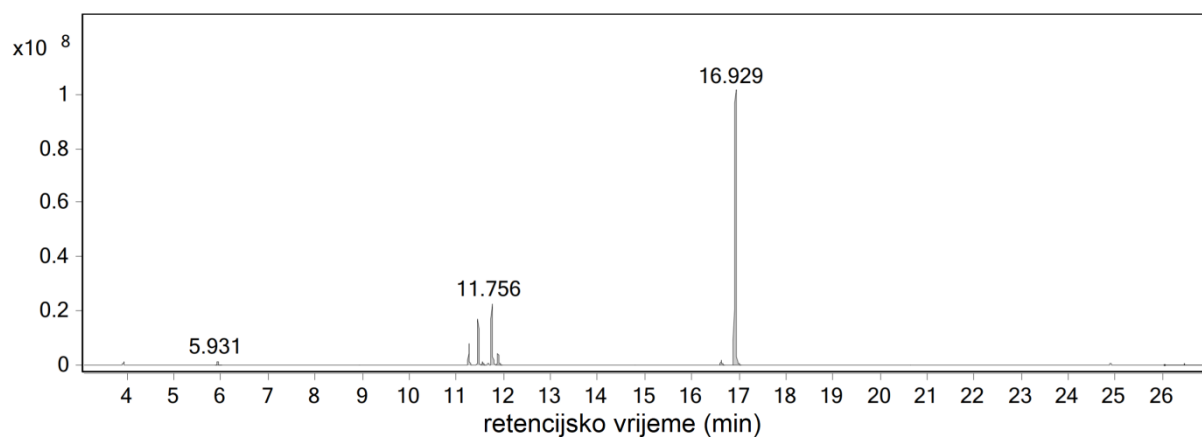
Prilog 10. GC kromatogram reakcije 2. iz tablice 1.



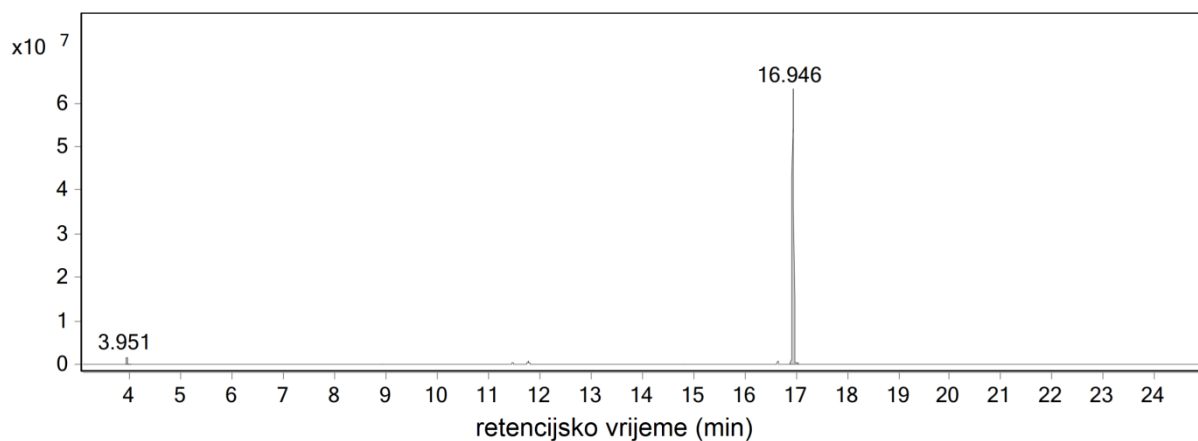
Prilog 11. GC kromatogram reakcije 3. iz tablice 1.



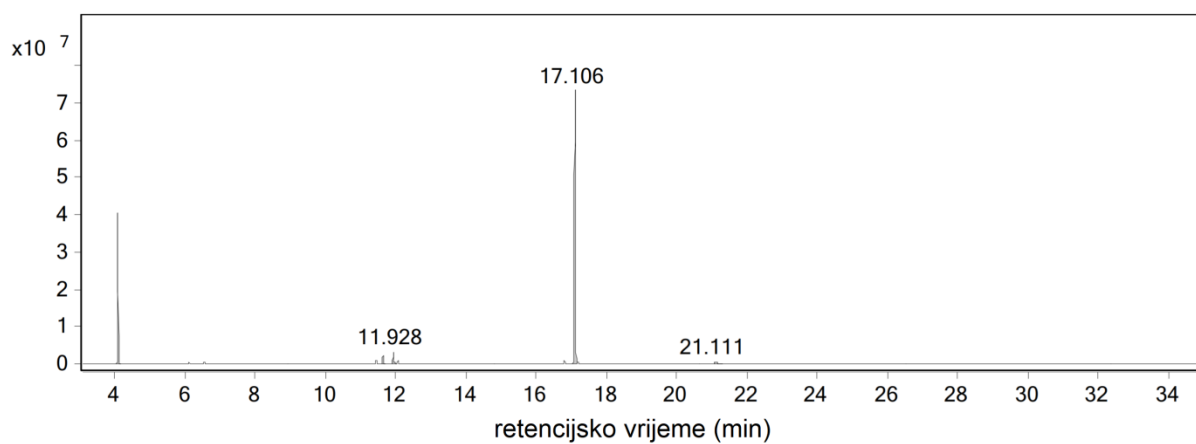
Prilog 12. GC kromatogram reakcije 4. iz tablice 1.



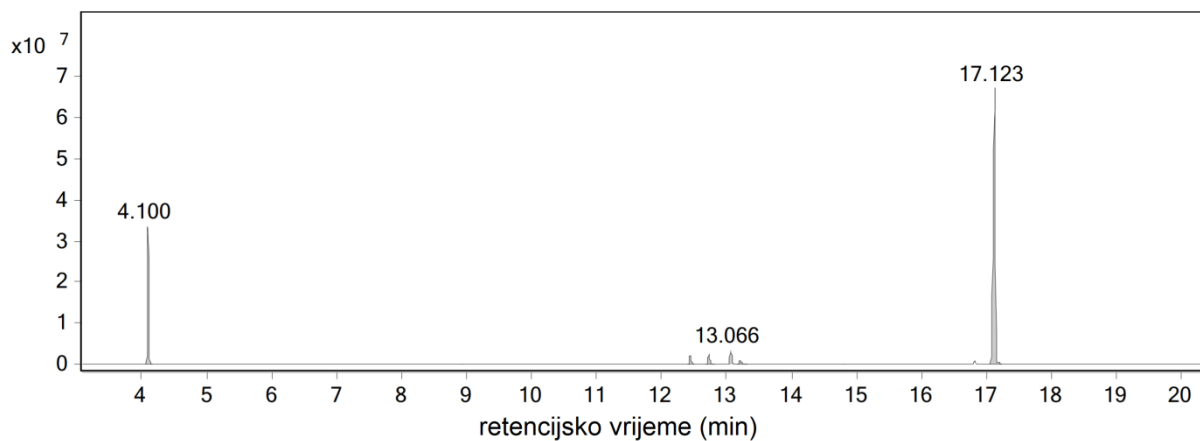
Prilog 13. GC kromatogram reakcije 5. iz tablice 1.



Prilog 14. GC kromatogram reakcije 6. iz tablice 1.



Prilog 15. GC kromatogram reakcije 7. iz tablice 1.



Prilog 16. Kartezijeve koordinate atoma konformera 1,1'-biadamantana (**1**) u Å izračunate B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

1			
6	1.193260000	-2.679475000	1.353662000
6	2.365672000	-2.806610000	0.374372000
6	1.901632000	-2.396163000	-1.028165000
6	0.754484000	-3.306339000	-1.483537000
6	-0.412616000	-3.173477000	-0.497471000
6	0.048517000	-3.595306000	0.903779000
6	0.699358000	-1.227179000	1.384373000
6	-0.893102000	-1.712635000	-0.462415000
6	1.414511000	-0.941844000	-0.999738000
6	0.238522000	-0.752133000	-0.013873000
6	-1.902473000	2.395672000	1.031654000
6	-0.755887000	3.306001000	1.487825000
6	0.411925000	3.173358000	0.502508000
6	-0.048338000	3.595354000	-0.898901000
6	-1.192575000	2.679335000	-1.349710000
6	-2.365627000	2.806128000	-0.371145000
6	-1.415193000	0.941540000	1.003282000
6	-0.698342000	1.227107000	-1.380339000
6	0.892649000	1.712547000	0.467576000
6	-0.238563000	0.751978000	0.018180000
1	1.521953000	-2.965462000	2.356352000
1	3.193177000	-2.168126000	0.696108000
1	2.737725000	-3.835064000	0.364689000
1	2.736452000	-2.480944000	-1.728431000
1	1.095360000	-4.344267000	-1.535934000
1	0.425608000	-3.023895000	-2.487702000
1	-1.240762000	-3.808810000	-0.821580000
1	-0.786100000	-3.528536000	1.606646000
1	0.381335000	-4.637188000	0.898882000
1	-0.131088000	-1.155392000	2.088442000
1	1.494920000	-0.583196000	1.762243000
1	-1.741043000	-1.635797000	0.219759000
1	-1.255456000	-1.434213000	-1.453345000
1	2.245248000	-0.291082000	-0.723503000
1	1.102253000	-0.653470000	-2.004344000
1	-2.737771000	2.480105000	1.731411000
1	-1.097154000	4.343823000	1.539880000
1	-0.427549000	3.023761000	2.492219000
1	1.239730000	3.808857000	0.827168000
1	-0.381258000	4.637186000	-0.893906000
1	0.786680000	3.528831000	-1.601339000
1	-1.520668000	2.965469000	-2.352549000
1	-3.192791000	2.167492000	-0.693458000
1	-2.737929000	3.834500000	-0.361579000
1	-2.245894000	0.291056000	0.726113000
1	-1.103955000	0.652832000	2.008037000
1	-1.493202000	0.582881000	-1.759178000
1	0.132867000	1.155813000	-2.083668000
1	1.253745000	1.434089000	1.459004000
1	1.741392000	1.635619000	-0.213549000

Prilog 17. Kartezijeve koordinate atoma prijelazne strukture 1,1'-biadamantana (**1ts**) u Å
 izračunate B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

1ts	imaginarna vibracija: -76		
6	1.405497000	-2.652433000	1.279692000
6	2.429993000	-2.823416000	0.152079000
6	1.764738000	-2.472602000	-1.183204000
6	0.577185000	-3.407579000	-1.431008000
6	-0.437809000	-3.230962000	-0.296908000
6	0.217292000	-3.588760000	1.043075000
6	0.914347000	-1.198578000	1.313383000
6	-0.918442000	-1.770956000	-0.263658000
6	1.285115000	-1.016088000	-1.138511000
6	0.242889000	-0.773758000	-0.017967000
6	-2.267998000	2.354620000	-0.103124000
6	-1.878095000	2.985916000	1.239210000
6	-0.354968000	2.932026000	1.386072000
6	0.301037000	3.711842000	0.242640000
6	-0.096308000	3.073235000	-1.092553000
6	-1.617472000	3.130732000	-1.253351000
6	-1.794340000	0.892300000	-0.135938000
6	0.367713000	1.611235000	-1.123555000
6	0.106812000	1.469096000	1.351617000
6	-0.257458000	0.768911000	0.017089000
1	1.874550000	-2.886301000	2.239531000
1	3.287386000	-2.166466000	0.322969000
1	2.806230000	-3.850253000	0.133490000
1	2.489495000	-2.578558000	-1.994492000
1	0.920331000	-4.444794000	-1.481912000
1	0.104972000	-3.177894000	-2.391094000
1	-1.301190000	-3.878494000	-0.470360000
1	-0.510482000	-3.486129000	1.852967000
1	0.549130000	-4.630907000	1.040770000
1	0.211238000	-1.083503000	2.139579000
1	1.764351000	-0.549558000	1.527057000
1	-1.670205000	-1.670225000	0.520604000
1	-1.415506000	-1.544780000	-1.209153000
1	2.151725000	-0.371471000	-0.983623000
1	0.860795000	-0.754903000	-2.108698000
1	-3.354988000	2.377108000	-0.218541000
1	-2.230334000	4.019804000	1.294284000
1	-2.352410000	2.438885000	2.058568000
1	-0.059363000	3.369391000	2.343767000
1	-0.015695000	4.758340000	0.269445000
1	1.389001000	3.699200000	0.358100000
1	0.382688000	3.609470000	-1.915886000
1	-1.908885000	2.694070000	-2.212775000
1	-1.961958000	4.168625000	-1.254945000
1	-2.115132000	0.443402000	-1.077278000
1	-2.292611000	0.344596000	0.665645000
1	0.098835000	1.183140000	-2.090280000
1	1.455507000	1.588523000	-1.054937000
1	-0.358424000	0.939761000	2.184016000
1	1.185018000	1.435982000	1.514882000

Prilog 18. Kartezijeve koordinate atoma konformera 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (**3**) u Å
izračunate B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

3			
6	-0.190899000	-3.148580000	-0.883596000
6	-0.213064000	-3.703906000	0.542413000
6	0.709339000	-2.848584000	1.412823000
6	2.146765000	-2.911303000	0.872592000
6	2.130738000	-2.366762000	-0.548801000
6	1.239893000	-3.220264000	-1.440486000
6	-0.678448000	-1.693250000	-0.887654000
6	1.665569000	-0.911981000	-0.559335000
6	0.223367000	-1.396491000	1.408610000
6	0.215839000	-0.782709000	-0.011175000
6	0.290050000	3.181246000	-0.490806000
6	-0.931193000	3.343659000	-1.383628000
6	-2.036289000	2.423539000	-0.838105000
6	-2.387475000	2.827221000	0.597368000
6	-1.136810000	2.683141000	1.466328000
6	-0.025811000	3.605248000	0.938109000
6	0.795293000	1.738720000	-0.522796000
6	-0.650530000	1.230512000	1.440688000
6	-1.549913000	0.968263000	-0.866642000
6	-0.290278000	0.758010000	0.010168000
1	-0.846970000	-3.740828000	-1.524737000
1	-1.230819000	-3.681573000	0.941541000
1	0.114027000	-4.746423000	0.551194000
1	0.702182000	-3.220287000	2.440066000
1	2.518699000	-3.936723000	0.885838000
1	2.814313000	-2.309818000	1.490831000
35	4.002701000	-2.420198000	-1.279117000
1	1.268679000	-2.846366000	-2.464436000
1	1.596518000	-4.251168000	-1.453478000
1	-0.695611000	-1.330910000	-1.916031000
1	-1.705361000	-1.671295000	-0.522371000
1	1.721440000	-0.536429000	-1.579613000
1	2.352983000	-0.322100000	0.043699000
1	-0.778685000	-1.364746000	1.836798000
1	0.870876000	-0.813225000	2.062739000
35	1.754690000	4.361418000	-1.199564000
1	-1.264083000	4.382665000	-1.388124000
1	-0.679131000	3.072152000	-2.409383000
1	-2.918123000	2.516408000	-1.475831000
1	-2.756264000	3.855758000	0.627616000
1	-3.185912000	2.186911000	0.981063000
1	-1.367549000	2.961172000	2.497480000
1	0.868753000	3.518898000	1.555474000
1	-0.347280000	4.647395000	0.965026000
1	1.694794000	1.675774000	0.086641000
1	1.076945000	1.486762000	-1.543827000
1	0.217577000	1.143520000	2.093610000
1	-1.429637000	0.594498000	1.860780000
1	-1.338360000	0.689890000	-1.899349000
1	-2.357764000	0.322246000	-0.521212000

Prilog 19. Kartezijeve koordinate atoma prijelazne strukture 3,3'-dibrom-1,1'-biadamantana (3ts) u Å izračunate B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

3ts	imaginarna vibracija: -53,3		
6	1.419644000	-2.642375000	1.283380000
6	2.455917000	-2.822858000	0.170020000
6	1.805035000	-2.464297000	-1.168134000
6	0.609077000	-3.393322000	-1.431516000
6	-0.394154000	-3.189576000	-0.305432000
6	0.220421000	-3.571990000	1.034834000
6	0.945114000	-1.184053000	1.316929000
6	-0.882766000	-1.743774000	-0.278137000
6	1.337504000	-1.004459000	-1.133059000
6	0.290540000	-0.757193000	-0.019893000
6	-2.211890000	2.343338000	-0.140302000
6	-1.880076000	2.979840000	1.203065000
6	-0.352657000	2.939253000	1.372195000
6	0.312043000	3.727652000	0.241224000
6	-0.057732000	3.081321000	-1.096649000
6	-1.581456000	3.123673000	-1.284820000
6	-1.752734000	0.888020000	-0.167264000
6	0.423284000	1.626189000	-1.122377000
6	0.125857000	1.482675000	1.349461000
6	-0.211933000	0.783141000	0.009603000
1	1.865903000	-2.891887000	2.249190000
1	3.316076000	-2.173018000	0.350557000
1	2.823792000	-3.852024000	0.153815000
1	2.527013000	-2.585495000	-1.978679000
1	0.934287000	-4.434005000	-1.466801000
1	0.145702000	-3.159703000	-2.391120000
35	-1.991671000	-4.360832000	-0.646013000
1	-0.520250000	-3.462013000	1.828146000
1	0.538568000	-4.615546000	1.023747000
1	0.238806000	-1.060729000	2.138273000
1	1.801391000	-0.544763000	1.534742000
1	-1.638571000	-1.649409000	0.499315000
1	-1.366391000	-1.523650000	-1.228617000
1	2.206856000	-0.365305000	-0.973875000
1	0.920850000	-0.744639000	-2.106398000
35	-4.206164000	2.368444000	-0.384590000
1	-2.244717000	4.007050000	1.239660000
1	-2.368743000	2.425085000	2.005102000
1	-0.089539000	3.381836000	2.335979000
1	-0.016927000	4.769729000	0.261707000
1	1.397552000	3.727422000	0.373342000
1	0.414797000	3.623804000	-1.918458000
1	-1.858401000	2.674497000	-2.239473000
1	-1.942652000	4.152613000	-1.286619000
1	-2.059019000	0.446572000	-1.113628000
1	-2.263651000	0.347048000	0.627437000
1	0.174708000	1.195188000	-2.092720000
1	1.509613000	1.614988000	-1.035037000
1	-0.345467000	0.949165000	2.174910000
1	1.201727000	1.461231000	1.527431000

Prilog 20. Kartezijeve koordinate atoma konformera 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana
(4) u Å izračunate B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

4			
6	-0.164393000	-3.096062000	-0.917056000
6	-0.192493000	-3.688131000	0.483456000
6	0.753793000	-2.854398000	1.358473000
6	2.183678000	-2.924627000	0.803240000
6	2.156939000	-2.354931000	-0.607451000
6	1.242005000	-3.186615000	-1.506551000
6	-0.649872000	-1.649283000	-0.904456000
6	1.705508000	-0.896901000	-0.588929000
6	0.281312000	-1.399329000	1.392206000
6	0.267960000	-0.764765000	-0.015817000
6	0.363655000	3.217538000	-0.444790000
6	-0.881810000	3.378672000	-1.329359000
6	-1.956658000	2.446886000	-0.788573000
6	-2.331163000	2.824134000	0.645034000
6	-1.067688000	2.666983000	1.487735000
6	0.022072000	3.610510000	1.002474000
6	0.861548000	1.766242000	-0.490359000
6	-0.582768000	1.223385000	1.458963000
6	-1.487918000	0.996857000	-0.854621000
6	-0.219526000	0.779853000	0.014512000
35	-1.395422000	-4.150511000	-2.090146000
1	-1.206608000	-3.658061000	0.884330000
1	0.122349000	-4.731369000	0.459468000
1	0.745595000	-3.255564000	2.373743000
1	2.544007000	-3.953791000	0.794097000
1	2.864081000	-2.341622000	1.424504000
35	4.006414000	-2.421465000	-1.371981000
1	1.251054000	-2.794544000	-2.521787000
1	1.576940000	-4.222051000	-1.540385000
1	-0.668007000	-1.279297000	-1.927498000
1	-1.671608000	-1.632666000	-0.531787000
1	1.746371000	-0.505991000	-1.603753000
1	2.407430000	-0.322918000	0.012103000
1	-0.715807000	-1.367422000	1.830476000
1	0.940449000	-0.834701000	2.050685000
1	1.150066000	3.875760000	-0.818191000
1	-1.234283000	4.410546000	-1.316298000
1	-0.649359000	3.121484000	-2.363140000
35	-3.600808000	2.624417000	-1.914318000
1	-2.697962000	3.848113000	0.690187000
1	-3.117714000	2.167581000	1.013454000
35	-1.524317000	3.120936000	3.384502000
1	0.902125000	3.526666000	1.640153000
1	-0.325985000	4.642704000	1.051890000
1	1.755935000	1.687391000	0.127719000
1	1.155939000	1.523441000	-1.511719000
1	0.282065000	1.139285000	2.112878000
1	-1.364363000	0.587948000	1.869745000
1	-1.286108000	0.745036000	-1.893498000
1	-2.296850000	0.353742000	-0.514185000

Prilog 21. Kartezijeve koordinate atoma prijelazne strukture 3,3',5,5'-tetrabrom-1,1'-biadamantana (**4ts**) u Å izračunate B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

4ts	imaginarna vibracija: -35,71		
6	2.248096000	-2.329062000	0.081295000
6	1.898718000	-2.960573000	-1.259467000
6	0.370889000	-2.914627000	-1.406635000
6	-0.285459000	-3.712797000	-0.269795000
6	0.112935000	-3.060405000	1.044736000
6	1.626714000	-3.116534000	1.234121000
6	1.789397000	-0.873943000	0.122759000
6	-0.378669000	-1.619285000	1.101269000
6	-0.107240000	-1.458930000	-1.376222000
6	0.248236000	-0.770391000	-0.036674000
6	-1.747902000	2.458156000	1.218001000
6	-0.553542000	3.395984000	1.447185000
6	0.415344000	3.199750000	0.290918000
6	-0.248094000	3.579123000	-1.034395000
6	-1.434412000	2.634351000	-1.223047000
6	-2.447809000	2.813387000	-0.102099000
6	-1.276211000	1.001369000	1.169618000
6	-0.963278000	1.185550000	-1.292706000
6	0.913743000	1.757760000	0.246245000
6	-0.260779000	0.766453000	0.027092000
35	4.234226000	-2.365976000	0.317554000
1	2.377288000	-2.403906000	-2.065727000
1	2.260327000	-3.988168000	-1.304578000
1	0.087672000	-3.362106000	-2.361586000
1	0.044780000	-4.751853000	-0.289671000
1	-1.370851000	-3.706156000	-0.377999000
35	-0.728905000	-4.055836000	2.562849000
1	1.902674000	-2.671895000	2.188825000
1	1.976189000	-4.147454000	1.229606000
1	2.105733000	-0.439417000	1.068828000
1	2.291553000	-0.328622000	-0.674000000
1	-0.116845000	-1.203581000	2.071921000
1	-1.463792000	-1.618939000	1.026539000
1	0.356802000	-0.923509000	-2.204243000
1	-1.184306000	-1.436455000	-1.543025000
1	-2.455563000	2.577784000	2.040275000
1	-0.885039000	4.433761000	1.494079000
1	-0.058994000	3.164548000	2.391252000
35	2.002614000	4.387619000	0.562221000
1	-0.584703000	4.614461000	-1.013535000
1	0.458911000	3.472150000	-1.855645000
35	-2.316083000	3.076113000	-2.964447000
1	-3.302662000	2.156235000	-0.265232000
1	-2.814535000	3.840183000	-0.084680000
1	-2.146216000	0.359236000	1.031444000
1	-0.832790000	0.742173000	2.130806000
1	-1.827293000	0.551045000	-1.480107000
1	-0.288019000	1.075689000	-2.138311000
1	1.429747000	1.541723000	1.179984000
1	1.643141000	1.669324000	-0.556412000

Prilog 22. Kartezijeve koordinate atoma konformera 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-
biadamantana (**5**) u Å izračunate B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

5			
6	1.400594000	-2.590811000	1.251613000
6	2.418266000	-2.774542000	0.125391000
6	1.709518000	-2.434643000	-1.185728000
6	0.526644000	-3.373267000	-1.419902000
6	-0.450357000	-3.165006000	-0.262891000
6	0.212205000	-3.534487000	1.065850000
6	0.929674000	-1.142648000	1.312064000
6	-0.946741000	-1.722161000	-0.232267000
6	1.250897000	-0.980913000	-1.171859000
6	0.241430000	-0.750630000	-0.018668000
6	-1.699651000	2.437622000	1.193934000
6	-0.515375000	3.378022000	1.414289000
6	0.451531000	3.166452000	0.249516000
6	-0.222702000	3.530951000	-1.074807000
6	-1.412321000	2.586225000	-1.246734000
6	-2.420173000	2.772870000	-0.112019000
6	-1.239717000	0.984430000	1.180818000
6	-0.941365000	1.138140000	-1.306505000
6	0.948864000	1.723724000	0.219003000
6	-0.240745000	0.750896000	0.019182000
35	2.292632000	-3.030043000	2.978569000
1	3.268063000	-2.110692000	0.275852000
1	2.786139000	-3.798769000	0.108578000
35	2.999833000	-2.679447000	-2.686092000
1	0.864753000	-4.407429000	-1.454071000
1	0.043432000	-3.146035000	-2.368742000
35	-2.024654000	-4.355095000	-0.545383000
1	-0.494827000	-3.421451000	1.886058000
1	0.548016000	-4.570089000	1.052303000
1	0.239613000	-1.031056000	2.145771000
1	1.786287000	-0.500025000	1.505710000
1	-1.675370000	-1.620907000	0.569755000
1	-1.457455000	-1.509010000	-1.169528000
1	2.121591000	-0.339782000	-1.052135000
1	0.795272000	-0.745557000	-2.131692000
35	-2.975665000	2.685713000	2.705927000
1	-0.854139000	4.411988000	1.447767000
1	-0.023479000	3.154709000	2.359589000
35	2.026915000	4.359607000	0.513237000
1	-0.558684000	4.566497000	-1.062073000
1	0.477279000	3.415161000	-1.900634000
35	-2.320838000	3.018400000	-2.966960000
1	-3.270710000	2.107875000	-0.253112000
1	-2.788618000	3.796876000	-0.095287000
1	-2.110595000	0.341520000	1.071964000
1	-0.774788000	0.753596000	2.137120000
1	-1.799880000	0.495216000	-1.489231000
1	-0.259349000	1.022896000	-2.146469000
1	1.468655000	1.513131000	1.151976000
1	1.669853000	1.621096000	-0.589623000

Prilog 23. Kartezijeve koordinate atoma prijelazne strukture 3,3',5,5',7,7'-heksabrom-1,1'-biadamantana (**5ts**) u Å izračunate B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP razinom teorije.

5ts	imaginarna vibracija: -27,62		
6	1.414854000	-2.627212000	1.247630000
6	2.432399000	-2.819006000	0.123892000
6	1.723122000	-2.471986000	-1.183729000
6	0.540076000	-3.408636000	-1.420656000
6	-0.433221000	-3.197789000	-0.262678000
6	0.225702000	-3.568641000	1.066256000
6	0.950915000	-1.176057000	1.304896000
6	-0.925444000	-1.754185000	-0.232905000
6	1.271649000	-1.015275000	-1.165229000
6	0.253329000	-0.769508000	-0.019536000
6	-2.240493000	2.334174000	-0.093147000
6	-1.876466000	2.972869000	1.246624000
6	-0.354883000	2.913013000	1.363356000
6	0.302868000	3.709158000	0.237643000
6	-0.110340000	3.049428000	-1.076195000
6	-1.624878000	3.112361000	-1.254064000
6	-1.789503000	0.877092000	-0.128473000
6	0.375926000	1.605708000	-1.128904000
6	0.122788000	1.465320000	1.355026000
6	-0.248714000	0.770878000	0.018325000
35	2.305633000	-3.060682000	2.977202000
1	3.286341000	-2.160701000	0.274200000
1	2.792771000	-3.845864000	0.106263000
35	3.010685000	-2.711385000	-2.687923000
1	0.876478000	-4.443197000	-1.457282000
1	0.055606000	-3.178469000	-2.368069000
35	-2.013711000	-4.381228000	-0.542823000
1	-0.481419000	-3.450733000	1.885646000
1	0.558301000	-4.605247000	1.055722000
1	0.274253000	-1.057253000	2.147992000
1	1.816960000	-0.543738000	1.489369000
1	-1.655499000	-1.656020000	0.567574000
1	-1.437756000	-1.543717000	-1.169693000
1	2.148623000	-0.384097000	-1.036194000
1	0.831315000	-0.773635000	-2.130057000
35	-4.223638000	2.385549000	-0.292891000
1	-2.224214000	4.003365000	1.291922000
1	-2.340389000	2.422181000	2.063069000
35	0.174150000	3.726398000	3.103626000
1	-0.024632000	4.747065000	0.263294000
1	1.386119000	3.692788000	0.346024000
35	0.729317000	4.042548000	-2.586246000
1	-1.909839000	2.663972000	-2.204094000
1	-1.969072000	4.144928000	-1.252486000
1	-2.115821000	0.438098000	-1.068686000
1	-2.286922000	0.340567000	0.676908000
1	0.104789000	1.186185000	-2.095200000
1	1.461382000	1.601099000	-1.061839000
1	-0.338922000	0.947285000	2.192562000
1	1.199024000	1.451301000	1.513391000

11. ŽIVOTOPISI

Osobni podaci

Ime i prezime: Aleksandar Mandić
Datum rođenja: 04. siječnja 1999.
Mjesto rođenja: Pula

Obrazovanje

2005. – 2013. Osnovna škola Vodnjan, Vodnjan
2013. – 2017. Opća Gimnazija Pula, Pula
2017. – 2020. Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu
2020. – danas Diplomski studij kemije, istraživački smjer, grana Biokemija i Organska kemija, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2018. i 2019. Otvoreni dan Kemije

Sudjelovanja na znanstvenim skupovima

1. A. Mandić, D. Vušak, B. Prugovečki, D. Matković-Čalogović, *Sinteza i strukturna analiza dinuklarnog kompleksa bakra s piperidin-N-acetatom i 2,2'-bipiridinom*, 6. Simpozij Studenata Kemičara, Zagreb, 2019., Zbornik radova str. 58.
2. A. Mandić, D. Vušak, B. Prugovečki, D. Matković-Čalogović, *Sinteza i strukturna analiza kompleksa kobalta(III) s piperidin-N-acetamidom i 2,2'-bipiridinom*, XIII. susret mladih kemijskih inženjera, Zagreb, 2020., Zbornik radova str. 172.

Osobni podaci

Ime i prezime: Zrinko Jurić
Datum rođenja: 04. siječnja 1999.
Mjesto rođenja: Zagreb

Obrazovanje

2013. – 2017. V. gimnazija, Zagreb
2017. – danas Preddiplomski studij kemije, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Sudjelovanja u popularizaciji znanosti

2015. – danas Priprema učenika za Državno natjecanje iz kemije
2018. i 2019. Otvoreni dan Kemije
2019. – danas Dio projekta „Znanstvene čarolije“ Studentske sekcije HKD-a

Postignuća

2015. i 2016. Drugo mjesto na Državnom natjecanju iz kemije
2017. Četvrto mjesto na Državnom natjecanju iz kemije